N° 1582

ASSEMBLÉE NATIONALE
CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
TREIZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale
le 2 avril 2009

N° 318

SÉNAT
SESSION ORDINAIRE DE 2008-2009

Annexe au procès-verbal de la séance
du 2 avril 2009

OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ

RAPPORT

sur

le dépistage et le traitement du cancer de la prostate,

par M. Bernard DEBRÉ, Député

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée nationale
par M. Pierre MÉHAIGNERIE
Président de l'Office

Déposé sur le Bureau du Sénat
par M. Nicolas ABOUT
Premier Vice-Président de l'Office

Cet Office est composé de : MM. Pierre Méhaignerie, *président,* Gérard Bapt, Mme Jacqueline Fraysse, MM. Jean Bardet, Jean-Pierre Door, Marc Bernier, Mme Valérie Boyer, M. Bernard Debré, Mme Michèle Delaunay, M. Philippe Nauche, Mme Dominique Orliac, M. Jean-Luc Préel, *députés*
MM. Nicolas About, *premier vice-président,* Gilbert Barbier, Jean-Pierre Godefroy, Alain Vasselle, Paul Blanc, Mme Maryvonne Blondin, MM. Bernard Cazeau, Gérard Dériot, Guy Fischer, Dominique Leclerc, Alain Milon, Jean-Jacques Mirassou, *sénateurs.*

SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION 7

I.- LA DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DE LA PROSTATE EST UN ENJEU THÉRAPEUTIQUE ESSENTIEL 9

A. UN MAL SOURNOIS 9

1. Une glande masculine liée aux fonctions de reproduction 9

2. Un cancer fréquent chez les hommes 9

B. LE DÉPISTAGE CANCÉREUX, UNE ÉTAPE DÉCISIVE POUR UN TRAITEMENT CURATIF 10

1. Le stade clinique auquel le cancer est découvert détermine son évolution ultérieure 10

a) Les stades de la maladie 11

b) Des traitements appropriés à chaque stade clinique 11

2. Les éléments constitutifs du dépistage 13

a) Dépistage et diagnostic, deux étapes distinctes 13

b) Une nouvelle dynamique du dépistage du cancer de la prostate liée à l'introduction d'un test de détection efficace 14

c) Des questions de stratégie de dépistage non tranchées 15

d) L'éclairage apporté par des études américaine et européenne récentes 19

II.– L'ÉTUDE SCIENTIFIQUE ENGAGÉE PAR L'OPEPS ET SES RÉSULTATS 21

A. UN DÉPISTAGE VOLONTAIRE QUI A ATTEINT L'AMPLEUR D'UN DÉPISTAGE DE MASSE 21

B. DES PRATIQUES HÉTÉROGÈNES RÉDUISANT L'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE 23

1. Les tests de dépistage sanguins comportent des limites et doivent être complétés 23

2. L'hétérogénéité des pratiques a des conséquences négatives sur la régularité avec laquelle est suivi le taux de PSA 26

3. Les examens de dépistage sont plus efficaces 27

4. L'origine de l'hétérogénéité des pratiques est à rechercher dans les divergences d'opinion parmi les médecins généralistes sur l'intérêt du dépistage 28

C. DES PARCOURS DE SOINS DIVERSIFIÉS 29
1. Une forte augmentation du nombre d'interventions curatives… 29
2. …mais des stratégies de traitement variées 30
D. DES TAUX DE GUÉRISON SATISFAISANTS 33
E. DES TRAITEMENTS COÛTEUX 33
III.- VERS UNE POLITIQUE DE DÉPISTAGE PLUS EFFICACE 37
A. LE CONSTAT : UNE POLITIQUE DE DÉPISTAGE LACUNAIRE 37
1. Un bilan positif sur le plan quantitatif… 37
2. … mais qui révèle les limites de la politique actuelle de dépistage 37
a) Les pratiques hors référentiels nuisent à l'efficacité du dépistage. 37
b) La détection des cancers précoces se heurte à la difficulté d'identifier les cancers les plus agressifs. 38
c) L'information doit être améliorée. 38
d) Les questions éthiques ne peuvent être laissées en l'état. 39
e) Les stratégies de traitement demeurent trop variées selon les départements 40
B. LES RECOMMANDATIONS DE L'OPEPS 40
1. Favoriser un dépistage de meilleure qualité 40
a) Mettre en place et généraliser des instruments d'évaluation de l'agressivité des cancers dès le stade du dépistage 41
b) Développer la recherche et l'expérimentation sur les marqueurs moléculaires dans des centres de référence 41
2. Améliorer l'organisation du dépistage du cancer de la prostate 42
a) Clarifier les rôles et les responsabilités dans la chaîne de dépistage, en instituant une procédure standardisé de dépistage 42
b) Différencier l'usage du dosage de PSA en tant que test de dépistage 42
c) Développer des référentiels de prise en charge 43
d) Poursuivre les efforts de standardisation des tests de dépistage et de diagnostic 43
e) Améliorer les instruments de suivi des conditions de dépistage 43
f) Moduler la politique de dépistage en la ciblant 43
3. Approfondir l'analyse du rapport bénéfice/risque des traitements ainsi que la connaissance des données médico-économiques relatives au dépistage et au traitement du cancer de la prostate 44
a) Différencier le rapport bénéfice/risque selon le profil des patients 44
b) Promouvoir les techniques médicales innovantes 44
c) Poursuivre l'évaluation médico-économique des scénarios de dépistage et des options de traitement du cancer de la prostate 44

4. Préparer le dépistage systématique du cancer de la prostate 44

a) Informer la population sur l'intérêt d'un dépistage du cancer de la prostate 45

b) Mettre en place des structures départementales chargées de promouvoir le dépistage du cancer de la prostate, à l'instar des structures existantes pour le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal 45

Treize recommandations pour améliorer le dépistage et le traitement du cancer de la prostate 47

TRAVAUX DE L'OFFICE 49

ÉTUDE 57

INTRODUCTION

L'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS), dont la mission est d'éclairer le Parlement sur les conséquences des choix de santé publique, a choisi le cancer de la prostate comme sujet d'étude en 2008, en raison de la fréquence de cette pathologie et du coût de sa prise en charge pour la collectivité.

Deuxième cancer le plus fréquent (60 000 nouveaux cas par an environ), le cancer de la prostate certes a fait l'objet d'une attention soutenue des pouvoirs publics, mais demeurent de véritables interrogations sur les modalités de dépistage et de prise en charge.

L'apparition d'un test sanguin – le dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique – a révolutionné le dépistage. En moins de dix ans, ce test s'est progressivement imposé comme un examen de routine, au point de concerner aujourd'hui des millions de Français de plus de cinquante ans. Pourtant, le dépistage du cancer de la prostate reste aujourd'hui controversé, certaines organisations professionnelles plaidant pour un dépistage systématique de cette forme cancéreuse tandis que d'autres experts font valoir les incertitudes demeurant sur l'impact du dépistage en termes de baisse de la mortalité.

En raison des coûts induits, l'OPEPS se devait d'examiner les conditions dans lesquelles le cancer de la prostate est actuellement recherché et traité. À cette fin, il a fait réaliser par un groupe d'experts réuni sous l'égide de l'Association Française d'Urologie, partenaire sélectionné par appel d'offre, une étude visant à apporter les éléments scientifiques nécessaires à une réflexion sur la politique à mener par les pouvoirs publics à l'égard du dépistage du cancer de la prostate.

Même si elle n'apporte pas toujours des conclusions nettes aux questions posées par l'OPEPS et si certains de ses développements ne paraissent pas aboutis, l'étude, nourrie de la contribution de plusieurs éminents spécialistes a servi de support à l'élaboration de propositions innovantes, présentées dans le cadre du présent rapport en vue d'améliorer le dépistage du cancer de la prostate.

I.- LA DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DE LA PROSTATE EST UN ENJEU THÉRAPEUTIQUE ESSENTIEL

A. UN MAL SOURNOIS

1. Une glande masculine liée aux fonctions de reproduction

En grec ancien, le prostatès est « celui qui se tient devant ». Il aurait d'abord désigné le combattant de la première ligne, puis le chef d'un parti dans les États démocratiques, enfin l'homme sous la protection duquel tout étranger qui désirait s'installer à Athènes devait se placer. Il serait à l'origine du terme « un prostate » en français, avec le sens « diplomatique » de protecteur des étrangers. Au XVI^{e} siècle, des savants ont appelé « prostate » une glande de l'appareil génital masculin, réputée protectrice mais jusque-là innomée, et, pour éviter la confusion, ont féminisé le mot.

La prostate est une glande qui a pour fonction de sécréter et de stocker un liquide qui, mélangé aux spermatozoïdes élaborés par les testicules et au liquide des vésicules séminales, forme le sperme. La prostate entoure l'urètre, juste au-dessous de la vessie. L'urètre masculin a deux fonctions : évacuer l'urine pendant la miction et transporter le sperme pendant l'éjaculation. C'est à l'intérieur de la prostate que se fait la jonction entre l'urètre venant de la vessie et la vésicule séminale. Entre 10 % et 30 % du fluide séminal est produit par la prostate, le reste est produit par la vésicule séminale.

La prostate contient également un muscle qui aide à expulser le sperme pendant l'éjaculation. Pour fonctionner correctement, la prostate a besoin d'androgènes (hormones masculines). L'androgène principal est la testostérone, principalement produite par les testicules.

Une prostate saine est approximativement de la taille d'une noix, de 15 à 25 grammes à l'âge adulte. Très petite à la naissance, elle prend du volume lors de la puberté. Mais la glande continue de croître de volume sur un rythme plus lent pendant tout l'âge adulte, engendrant après l'âge de soixante ans divers troubles urinaires du fait de son volume excessif.

2. Un cancer fréquent chez les hommes

Le cancer de la prostate se distingue des autres cancers par trois principales caractéristiques :

– c'est un cancer qui est parfois d'évolution très lente, dont la période de latence, dépourvue de symptômes, peut s'étendre sur une dizaine d'années ;

– c'est un cancer qui se manifeste traditionnellement dans la soixantaine. L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de soixante-quatorze ans en 2000. On observe toutefois une tendance à l'abaissement de l'âge au moment du diagnostic, en raison des progrès du dépistage mais également de l'apparition plus précoce de cancers agressifs (à partir de quarante-cinq ans) ;

– c'est un cancer fréquent, même s'il n'est pas très létal du fait de la combinaison des facteurs précédents (âge avancé des patients et évolution lente). L'incidence du cancer de la prostate est estimée par l'Institut de veille sanitaire à 40 000 nouveaux cas chaque année ; parmi les 23 localisations cancéreuses suivies par l'Institut de veille sanitaire, il s'agit du deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes. Le nombre de décès attribués à cette pathologie est de 10 000 par an (sur 531 000 décès annuels recensés en 2004 par l'Institut de veille sanitaire), ce qui correspond à 3 % du total des décès. Le cancer de la prostate est la cinquième cause de décès par cancer pour la population et la deuxième pour les hommes.

Si le nombre de nouveaux cas de cancers enregistrés annuellement est passé de 26 500 en 1995 à plus de 40 000 en 2000 et 62 000 en 2005 [(1)], les épidémiologistes s'accordent à considérer que l'explosion constatée est davantage le reflet des progrès du dépistage que d'un développement de la maladie. Le recours à un test sanguin, le dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA), permet en effet aujourd'hui de repérer des cancers débutants qui auparavant n'auraient normalement pas été détectés avant des années. Il est donc logique que le nombre de cancers connus augmente pendant quelques années. Il devrait se stabiliser à un niveau supérieur, une fois l'effet du dépistage régulé.

Il y avait en 2002 un peu plus de 150 000 patients vivants avec un cancer de la prostate diagnostiqué au cours des cinq années précédentes [(2)].

Le hiatus entre la prévalence de la maladie (nombre de personnes atteintes par la maladie à un moment donné) et sa faible létalité tient en deux données : un homme né en 1940 à 18,6 % de chance d'avoir un cancer avant soixante-quinze ans mais seulement 0,85 % d'en mourir avant cet âge [(3)].

B. LE DÉPISTAGE CANCÉREUX, UNE ÉTAPE DÉCISIVE POUR UN TRAITEMENT CURATIF

1. Le stade clinique auquel le cancer est découvert détermine son évolution ultérieure

La connaissance du degré de développement d'un cancer est un enjeu thérapeutique de première importance. Elle commande les options thérapeutiques

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 129.

(2) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 147.

(3) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 137.

proposées au patient et permet de prédire l'évolution ultérieure de la maladie. Seule la détection du cancer à un stade précoce peut être associée à un traitement suffisamment efficace pour être curatif.

a) Les stades de la maladie

L'évolution du cancer de la prostate tient au développement des cellules cancéreuses dans la prostate, le plus souvent dans la zone périphérique de celle-ci.

Un cancer détecté à un stade précoce l'est à l'intérieur de la prostate. À mesure que le cancer progresse, la tumeur peut se propager en dehors de la « capsule » prostatique, en commençant par les tissus environnants. Le cancer avancé correspond à des stades de développement du cancer où les cellules cancéreuses se diffusent dans l'ensemble de l'organisme sous la forme de métastases cancéreuses. Le cancer de la prostate s'étend alors en général à la colonne lombaire ou aux os pelviens et provoque des douleurs lombaires. Les symptômes cliniques sont ainsi fréquemment associés à un cancer de la prostate de stade avancé.

Il existe donc différents « stades » de cancer de la prostate qui indiquent le degré d'extension du cancer de la prostate aux tissus avoisinants et aux autres organes. Pour les décrire, les médecins utilisent le système de classification TNM, qui caractérise l'extension de la tumeur primitive (T), l'absence ou la présence de métastases ganglionnaires (N), et l'absence ou la présence de métastases à distance (M).

La classification TNM

Quatre catégories décrivent la tumeur primitive. Le stade « T1 » correspond à une tumeur non perçue au toucher rectal. Il s'agit d'une agrégation de cellules cancéreuses découvertes incidemment lors de l'examen du tissu prostatique obtenu au cours d'une intervention pour cause d'hypertrophie bénigne de la prostate, ou découvertes par biopsies à la suite d'une élévation suspecte du taux d'antigène prostatique spécifique. Le stade « T2 » correspond à une tumeur cancéreuse d'un volume palpable au toucher rectal et qui semble localisé à la glande, touchant un seul ou les deux lobes de la prostate. Le stade « T3 » correspond à un cancer qui s'étend en dehors de la prostate, aux vésicules séminales. Le stade « T4 » correspond à un cancer qui a envahi les organes adjacents à la prostate (vessie, rectum, muscle).

La description de la tumeur primitive est complétée par la notation d'une atteinte des ganglions lymphatiques, les premiers touchés par la migration des cellules cancéreuses – N0 en cas d'absence d'envahissement lymphatique et N1 en cas d'envahissement d'un ou de plusieurs ganglions du petit bassin –, ainsi que par le signalement de métastases à distance – M0 pour l'absence de métastases à distance et M1 en cas de présence de métastases en dehors du petit bassin.

b) Des traitements appropriés à chaque stade clinique

Chaque stade du cancer détermine le choix du traitement le plus adapté à l'état du patient. Des cancers au stade T1 ou T2 (M0N0) sont des cancers localisés

pour lesquels les traitements curatifs peuvent avoir une action curative tandis que les patients dont le cancer est à un stade avancé ou généralisé se voient proposer des traitements palliatifs visant à ralentir au mieux la progression de la maladie tout en limitant le plus possible les effets secondaires du traitement.

Les traitements par lesquels il est possible de traiter médicalement le cancer de la prostate sont multiples. Il y a trois principales modalités : la chirurgie, le traitement par rayons et le traitement par anti-hormones. Les deux premières font partie de la panoplie des traitements à visée curative ; la troisième des traitements à visée paliative.

• *Les traitements à visée curative*

Ils sont pleinement efficaces pour les cancers qui n'ont pas franchi les limites de la capsule prostatique, ce qui correspond aux cancers des stades T1 et T2 dans la classification TNM.

Il s'agit tout d'abord de l'ablation chirurgicale des deux lobes de la glande prostatique : c'est la prostatectomie radicale, réalisée par voie chirurgicale classique ou par cœlioscopie (laparoscopie).

En alternative, une radiothérapie externe peut être prescrite afin de détruire par irradiation les cellules des foyers cancéreux localisées dans la prostate.

Une troisième technique peut être utilisée dans le cas où le cancer est encore localisé à l'intérieur de la prostate. Il s'agit de la curiethérapie, qui consiste à implanter des grains de matière faiblement radioactive dans la prostate à proximité des foyers cancéreux, afin de reproduire le principe de la radiothérapie, sur une période de temps plus longue.

Ces techniques visent à éradiquer définitivement toutes les cellules porteuses du cancer ; elles conduisent à intervenir de manière agressive dans une région du corps humain innervé où passent notamment les nerfs érecteurs. Elles conduisent alors à des séquences postopératoires fréquentes, se traduisant par des troubles urinaires et de l'érection. C'est pourquoi la prostatectomie est parfois perçue comme une opération mutilante. L'amélioration des techniques chirurgicales minimisent les effets secondaires.

• *Les traitements à visée palliative*

Ces traitements visent à éviter la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme et à réduire les foyers existants. En effet, lorsque les tumeurs cancéreuses ont dépassés les limites de la capsule prostatique, un traitement local (par chirurgie ou radiothérapie) est probablement inutile et un traitement hormonal est recommandé car il permet de bloquer les cellules prostatiques quel que soit l'endroit du corps où elles se trouvent.

Les traitements palliatifs agissent de manière moins agressive sur l'organisme, suscitant moins d'effets secondaires, et sont donc synonymes d'un meilleur confort de vie pour les patients. Ce sont des traitements qui s'inscrivent dans la durée et qui vise à exploiter la très longue période d'incubation du cancer de la prostate pour engager une « course de lenteur » avec la maladie. Ces traitements sont donc privilégiés chez les personnes âgées, de sorte que l'« on ne meurt pas du cancer de la prostate, mais avec le cancer de la prostate ».

L'hormonothérapie (ou thérapie hormonale) est un de ces traitements. Il agit en réduisant la quantité d'hormones masculines à un taux extrêmement faible. Les cellules prostatiques, et en particulier les cellules cancéreuses, qui se multiplient plus rapidement que les cellules normales, ont en effet besoin de testostérone pour se développer. Les cellules tumorales de la prostate en ont toujours besoin, même quand elles ont envahi d'autres parties du corps. Chez l'homme, la testostérone est en grande partie sécrétée par les testicules. Pour cette raison, l'ablation des testicules par voie chirurgicale permet de réduire de façon efficace le taux de testostérone dans l'organisme. Cette opération porte le nom d'orchitectomie (castration). De manière alternative, l'injection de certaines anti-hormones peut provoquer, par voie chimique, l'arrêt temporaire de production de la testostérone par les testicules.

2. Les éléments constitutifs du dépistage

a) Dépistage et diagnostic, deux étapes distinctes

Dépistage et diagnostic obéissent à des logiques thérapeutiques différentes.

Le diagnostic consiste à confirmer ou invalider la présence d'une maladie chez une personne potentiellement malade. Le dépistage se situe en amont du diagnostic : il consiste à rechercher parmi une population d'individus en bonne santé des personnes potentiellement malades en vue d'un diagnostic plus précoce et d'un traitement plus efficace.

Dans un cas, il s'agit d'une étape du processus thérapeutique s'adressant à des personnes *a priori* malades. Dans l'autre, il s'agit d'une démarche de santé publique, menée auprès d'une population bien portante dans une logique préventive. Ces deux actions concernent des acteurs médicaux, mettent en œuvre des modalités et sont régis par des principes d'action distincts.

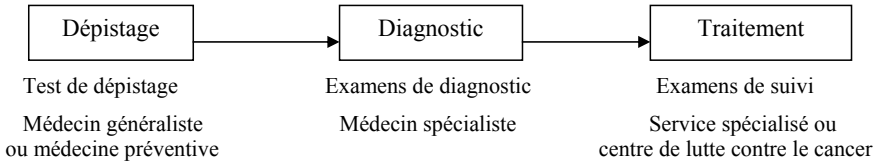
Le dépistage des tumeurs cancéreuses s'est considérablement développé ces dernières années sous l'influence de plusieurs facteurs : l'apparition de nouveaux tests de dépistages, utilisant notamment des marqueurs tumoraux [(1)], le développement des campagnes de dépistage dans une perspective d'amélioration

(1) Un marqueur biologique tumoral est une substance présente dans le corps et dont le taux est lié au développement de cellules cancéreuses. À chaque type de cancer correspond donc un ou plusieurs marqueurs tumoraux spécifiques.

de la santé publique, et la demande des patients eux-mêmes qui s'informent de plus en plus.

Les pratiques de dépistage les plus anciennes concernent le cancer du sein, dont les nodules ont pu être détectés par palpation, puis par radiographie. Un programme national de dépistage systématique du cancer du sein a été établi par la Direction générale de la santé du ministère de la santé en 1994, puis sa généralisation a été inscrite comme priorité dans le programme national de lutte contre le cancer en février 2000. Depuis, deux autres cancers bénéficient du soutien des pouvoirs publics pour un dépistage systématique : le cancer colo-rectal, dont le dépistage organisé est en cours de généralisation, et le cancer du col de l'utérus.

Schéma général d'organisation du dépistage du cancer



b) Une nouvelle dynamique du dépistage du cancer de la prostate liée à l'introduction d'un test de détection efficace

Le dépistage du cancer de la prostate s'est longtemps fait par la méthode du toucher rectal [(1)].

Mais à la fin des années 80, l'introduction d'un test sanguin a révolutionné le dépistage du cancer de la prostate. Alors que le test clinique antérieur était d'une mise en œuvre difficile et ne décelait qu'une faible fraction des cancers prostatiques, le nouveau test sanguin, qui requiert une simple prise de sang, a permis un taux de détection du cancer de la prostate jamais atteint jusqu'alors.

Ce test sanguin permet de détecter une protéine fabriquée exclusivement par la prostate, l'antigène spécifique de la prostate (dite PSA). L'antigène spécifique de la prostate sert à liquéfier le sperme afin de faciliter le déplacement des spermatozoïdes. Il est présent dans le sperme à la concentration de l'ordre de 1 milligramme par litre, mais il se retrouve à une concentration infime dans le sang (de l'ordre de 1 nanogramme [(2)] par millilitre). Son dosage sanguin est utilisé pour le diagnostic ou le suivi du cancer de la prostate.

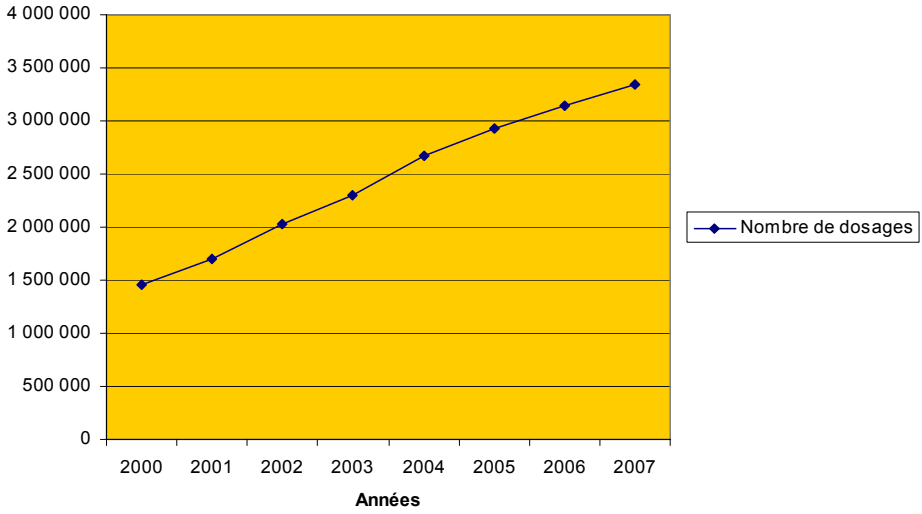
---

(1) La prostate est située devant le rectum et une partie peut être sentie pendant un examen rectal. La prostate peut ainsi être palpée par sa face postérieure, ce qui permet d'apprécier sa taille et de sentir une induration, signe de la présence d'un nodule tumoral.

(2) Un millionième de milligramme.

Le nombre de dosages de PSA remboursés par l'assurance maladie permet de suivre le développement des tests de dépistage de cancer de la prostate. Une très forte augmentation au cours de ces dernières années peut être constatée :

Augmentation du nombre de dosages de PSA remboursés par le régime général de l'assurance maladie entre 2001 et 2007 (source CNAMTS)



Ces données placent le dépistage du cancer du cancer de prostate parmi l'un des principaux dépistages cancéreux réalisés chaque année en France. Le cancer de la prostate est devenu, à l'évidence, en quelques années, l'objet d'un dépistage de masse, à un niveau équivalent au dépistage organisé du cancer du sein ou du cancer colorectal.

c) Des questions de stratégie de dépistage non tranchées

La particularité du dépistage du cancer de la prostate est qu'il se déroule actuellement sous la forme d'un dépistage volontaire, en dehors de tout cadre organisationnel mis en œuvre par les pouvoirs publics. Cette situation est la conséquence des réserves émises par les épidémiologistes et les spécialistes de santé publique sur l'intérêt d'un dépistage systématique du cancer de la prostate en terme de santé publique. Or la controverse scientifique a pour conséquence de retarder les décisions des pouvoirs publics en faveur du dépistage du cancer de la prostate.

● *La spécificité de la démarche de dépistage*

Il convient de rappeler la spécificité de la démarche de dépistage.

D'une façon générale, le dépistage vise à isoler au sein d'une population bien portante un groupe de personnes pour lesquels il existe un risque de présence

de la maladie statistiquement supérieur par rapport à la population générale et en faveur desquels des examens diagnostiques pourront être utilement menés.

Appliquée à un seul individu, la démarche de dépistage correspond en fait à une démarche de prédiagnostic : la personne veut savoir si elle fait partie d'un groupe à risque et s'il serait utile qu'elle fasse des examens complémentaires de diagnostic de présence ou d'absence de la maladie.

Le dépistage est permis par l'existence d'un test. Ce test détermine le risque statistique de manière binaire (positif ou négatif), mais sa réalisation n'a d'intérêt médical que si un traitement thérapeutique de la pathologie est possible à ce stade.

Or bien que le dépistage systématique à l'échelle d'une population se présente comme le prolongement naturel du dépistage individuel, son intérêt dépend d'un certain nombre de paramètres complexes à maîtriser.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'intérêt du dépistage dépend :

– de l'existence d'un test permettant d'isoler une population à risque à un coût raisonnable ;

– de l'existence d'un traitement utile et efficace de la maladie. Le dépistage d'une maladie dépourvue de thérapeutique au stade où elle est dépistée n'a pas d'utilité médicale ;

– de l'absence d'effets secondaires des actes consécutifs au dépistage (examens de diagnostic et traitements thérapeutiques).

En pratique, si le choix des pouvoirs publics en termes de dépistage est déterminé par l'équilibre existant entre inconvénients médicaux pour la population et les avantages thérapeutiques attendus, cet équilibre dépend en dernier ressort du test de dépistage et de ses performances.

Plus le test de dépistage est *sensible*, c'est-à-dire permettant d'isoler au sein d'une population bien portante des personnes présentant réellement un risque élevé de développer la maladie, et plus les inconvénients médicaux (effets secondaires) sont circonscrits aux personnes malades, plus l'on se rapproche d'une démarche thérapeutique classique. Au contraire, moins le test de dépistage est sélectif, plus on expose un grand nombre de personnes à différents inconvénients médicaux qu'ils n'auraient pas subis en l'absence de dépistage, moins le dépistage systématique doit être promu par les pouvoirs publics.

En d'autres termes, pour bien comprendre comment la problématique du dépistage se présente en termes de santé publique, les autorités publiques doivent pouvoir être en mesure d'établir un rapport favorable entre le bénéfice thérapeutique retiré par les malades et les inconvénients médicaux supportés par

l'ensemble des personnes du fait du dépistage. Que les traitements n'aient pas d'efficacité patente – ce qui est en l'occurrence discuté sur le plan épidémiologique pour le cancer de la prostate –, ou que les tests de dépistage ne soient pas en mesure de cerner les cancers débutants effectivement agressifs, et le rapport bénéfice/risque devient défavorable, au point de dissuader les pouvoirs publics d'organiser un dépistage systématique.

● *Les obstacles au dépistage organisé du cancer de la prostate*

Les réticences exprimées à l'égard du dépistage systématique du cancer de la prostate sont principalement fondées sur :

– la crainte de surdiagnostics (1), lesquels ont des conséquences sur les patients concernés compte tenu des effets secondaires ;

– des doutes sur son efficacité réelle, les études épidémiologiques n'ayant en effet pas mis en évidence, pour le moment, de lien clair entre dépistage et réduction de la mortalité associée au cancer de la prostate.

Sur le plan médical, les arguments invoqués à l'encontre d'un dépistage organisé portent plus précisément sur l'évolution naturelle (sans traitement) des cancers diagnostiqués au stade précoce, sur la létalité spécifique du cancer de la prostate, sur sa prévalence histologique (mesurée à l'autopsie) et de manière plus secondaire sur la valeur prédictive des tests de dépistage retenus.

C'est pourquoi, au niveau international, le Conseil européen et l'Organisation mondiale de la santé ont exclu le cancer de la prostate de la liste des cancers pour lesquels un dépistage est recommandé (2). De leur côté, les autorités sanitaires américaine et canadienne s'interrogent également la pertinence d'un dépistage systématique.

La crainte des autorités publiques est que le dépistage n'induise une forte augmentation du nombre de traitements coûteux, sans réduction significative de la mortalité globale du fait de l'incidence des autres causes de mortalité aux âges avancés où sont détectés ce type de cancer.

---

(1) Les surdiagnostics correspondent « à la part des cancers détectés lors du dépistage qui n'auraient pas évolué vers un cancer symptomatique *», selon la définition que donne du terme la note de l'Institut de veille sanitaire et l'Institut national du cancer de septembre 2006 sur le dépistage du cancer du sein. Un rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé indique en ce qui concerne le cancer de la prostate que «* si 30 à 40 % des hommes de plus de 50 ans peuvent en effet être porteurs d'un cancer de la prostate, 8 % seulement sont susceptibles de devenir cliniquement significatifs*»* (Opportunité d'un dépistage systématique de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate*, ANAES, 1999).*

(2) La recommandation du Conseil européen relative au dépistage du cancer, adoptée par le 2 novembre 2003, ne préconise un dépistage systématique que pour trois affections : le cancer du sein chez les femmes de cinquante à soixante-neuf ans, le col de l'utérus chez les femmes de vingt à trente ans et le cancer colorectal pour les personnes de cinquante à soixante-quatorze ans.

Le document de référence de l'Organisation mondiale de la santé est le suivant : Should mass screening for prostate cancer be introduced at the national level ?, *2004.*

• *Des obstacles qui ne sont toutefois pas spécifiques au cancer de la prostate*

Dans une certaine mesure, les arguments avancés à l'encontre du dépistage du dépistage du cancer de la prostate ne sont pas spécifiques à ce type de cancer.

Le dépistage des pathologies cancéreuses présente en effet certaines similarités d'un point de vue de santé publique, que ces cancers fassent déjà l'objet de campagnes publiques de dépistage déjà engagées (pour le cancer du sein ou le cancer colorectal) ou bien simplement envisagées (cancer de la prostate).

Les dépistages ont en commun leur objectif, la détection des cancers au stade précoce asymptomatique, en vue d'améliorer l'efficacité des traitements curatifs. Ils soulèvent également tous des questions relatives à leur efficacité du point de vue de la mortalité, à l'existence de surdiagnostics et à la gestion des faux-positifs.

En ce qui concerne le cancer du sein, l'OPEPS a consacré un rapport au dépistage de ce cancer en 2003, à la suite notamment de la publication par deux chercheurs danois, Peter Gotzsche et Ole Olsen, en 2000, d'une analyse mettant en doute l'impact, en termes de baisse de mortalité des campagnes publiques de dépistage. La controverse, qui souligne l'importance de la question des surdiagnostics, n'est toujours pas éteinte, puisque l'Institut de veille sanitaire et l'Institut national du cancer ont rendu publique, en septembre 2006, une note sur le dépistage du cancer du sein répondant à plusieurs articles de revues françaises [(1)] relayant les doutes sur les bénéfices des programmes de dépistage.

La question des faux-positifs [(2)] vient d'être également posée par les autorités médicales à propos du programme de dépistage du cancer colorectal en cours de déploiement. L'Académie nationale de médecine a ainsi adopté, le 30 janvier 2007, un rapport remettant en cause le choix du test Hémoccult II, du fait du taux élevé de faux-positifs associé. L'utilisation de ce test, peu sensible, provoque de nombreuses coloscopies inutiles. L'académie recommande donc que la méthode immunologique automatisée soit privilégiée dans les nouveaux départements proposés pour le dépistage en 2007 et préconise une évaluation des résultats tenant compte en particulier du rapport bénéfice/risque du dépistage.

• *Un dépistage individuel présentant moins de garanties qu'un dépistage organisé*

Les deux types de dépistage – individuel ou systématique – ne sont pas exclusifs l'un de l'autre. Le cas du cancer du sein, où ils coexistent, le prouve. Mais le dépistage organisé par les pouvoirs publics au travers de campagnes est réalisé de manière plus structurée et selon des pratiques plus standardisées que le dépistage individuel.

---

(1) Les revues Prescrire *et* Que choisir *ont notamment publié un dossier sur ce sujet au premier trimestre 2006.*

(2) Un test faux-positif correpond à une réaction positive du test de dépistage en dépit de l'absence de cancer.

L'absence de dépistage systématique pour le cancer de la prostate ne signifie pas que le dépistage ne fait l'objet d'aucune politique de la part des pouvoirs publics. Le test de dépistage du cancer (dosage sanguin du PSA) est remboursé par la Sécurité sociale, ce qui est favorable à sa prescription par les médecins généralistes. Mais, le dépistage ne faisant pas l'objet d'une recommandation favorable de la part des autorités sanitaires, se fait jour un certain flottement parmi les médecins prescripteurs.

Il est vrai que les pouvoirs publics manquent d'informations sur les conditions de réalisation des dépistages individuels. Les circonstances du dépistage, l'âge des patients, l'information qui leur est donnée à ce moment, les modalités de réalisation de la confirmation du diagnostic, les filières de soins activées en cas de diagnostic positif, le coût des dépistages spontanés constituent pourtant autant de thèmes qui mériteraient attention.

Or il conviendrait d'appliquer aux dépistages spontanés les mêmes grilles d'analyse et d'évaluation que celles qui sont utilisées pour les dépistages organisés, l'objectif étant d'en améliorer la pratique collective. C'est le but principal que l'OPEPS a fixé à l'étude qu'il a commandé, après appel d'offre, à l'Association Française d'Urologie.

d) L'éclairage apporté par des études américaine et européenne récentes

Deux études, publiées dans une revue médicale de prestige (*New England Journal of Medicine*) viennent d'analyser de manière rigoureuse le bénéfice du dépistage du cancer de la prostate sur la survie des patients.

L'une d'entre elles est américaine (étude PLCO), et l'autre européenne (étude ERSPC). Elles ont toutes les deux le mérite d'avoir inclus un grand nombre de sujets, et d'avoir comparé de manière randomisée deux groupes : un groupe d'hommes chez qui le dépistage du cancer prostatique n'était pas réalisé, et un autre groupe d'hommes qui avait un dépistage du cancer prostatique (dosage du PSA en moyenne tous les quatre ans).

Dans l'étude américaine PLCO, 76 693 hommes ont été inclus entre 1993 et 2001. Après sept ans de suivi, l'incidence du cancer prostatique était de 116/10 000 personnes et par an dans le groupe dépistage, versus 95/10000 personnes et par an dans le groupe contrôle. La mortalité était de 2/10000 personnes et par an dans le groupe dépistage, versus 1,7 pour 10 000 personnes et par an dans le groupe contrôle. Ces deux taux de mortalité n'étaient pas statistiquement différents.

Dans l'étude européenne ERSPC, 162 243 hommes d'un âge compris entre cinquante-cinq et soixante-neuf ans ont été inclus. Après un suivi médian de neuf ans, l'incidence du cancer prostatique était de 8,2 % dans le groupe dépistage, versus 4,8 % dans le groupe contrôle. Le ratio de décès spécifiques du cancer de la prostate dans le groupe dépistage, par rapport au groupe contrôle, était de 0,8.

Cette différence était statistiquement significative. La différence en terme de risque absolu était de 0,71 décès pour 1 000 hommes. La différence en terme de mortalité spécifique entre les deux groupes était de 20 %.

Ces deux études multicentriques randomisées, portant sur une large population, ont donc abouti à des résultats contradictoires. L'étude américaine ne montre pas de bénéfice du dépistage du cancer prostatique en terme de mortalité, alors que l'étude européenne montre un très net bénéfice (différence de mortalité spécifique de 20 % entre les deux groupes). Ces deux études ont bien sûr des biais méthodologiques. Néanmoins, la méthodologie est meilleure dans l'étude européenne. En effet, elle a inclus un nombre beaucoup plus élevé de sujets, et avec un recul supérieur. Par ailleurs, l'étude américaine comporte un biais majeur puisque environ la moitié des hommes appartenant au groupe contrôle, c'est-à-dire n'étant pas supposé avoir eu un dépistage, avait en réalité déjà eu un dosage du PSA avant l'inclusion. Pour ces raisons, on peut aujourd'hui considérer que l'étude européenne fait référence, et que jusqu'à preuve du contraire le dépistage du cancer prostatique apporte un réel bénéfice en terme de survie.

II.– L'ÉTUDE SCIENTIFIQUE ENGAGÉE PAR L'OPEPS ET SES RÉSULTATS

L'étude scientifique que l'OPEPS a lancée et fait réaliser au cours de l'année 2008 avait pour but de compléter les données existantes sur la politique actuelle de prise en charge du cancer de la prostate en France.

Le cahier des charge de l'étude était centré sur trois aspects de cette politique : les pratiques de dépistage, les parcours de soins et les coûts des traitements.

A. UN DÉPISTAGE VOLONTAIRE QUI A ATTEINT L'AMPLEUR D'UN DÉPISTAGE DE MASSE

● *Une large population concernée par le dépistage volontaire*

On sait que 3,5 millions de test de dépistage sont remboursés par le régime général de l'assurance maladie chaque année, pour une population visée de 6,5 millions de personnes (effectif de la classe d'âge cinquante/soixante-dix ans) et une population concernée au sens large plus proche de 9 millions de personnes (effectif intégrant une partie de la classe d'âge quarante-cinq/cinquante ans et de la classe d'âge soixante-dix/quatre-vingts ans). Le taux de couverture se situe donc entre 30 % et 50 % de la population cible.

L'OPEPS a demandé qu'un bilan quantitatif plus précis du dépistage individuel soit réalisé. L'étude a ainsi fait apparaître plusieurs obstacles à la connaissance du nombre de tests de dépistage réalisés chaque année : double usage du dosage de PSA, en tant que test de dépistage et en tant qu'examen diagnostique ou de suivi, caractère partiel des bases de suivi des remboursements, non prise en compte dans les statistiques d'une partie des tests fabriqués.

Il semble cependant que, dans leur globalité, ces éléments jouent pour l'instant dans le sens d'une sous-évaluation du nombre de tests effectivement réalisés. Le nombre de tests vendus chaque année par les fabricants de tests de dépistage serait en réalité supérieur au nombre de tests remboursés par l'assurance maladie. Au total, le rapport scientifique évalue entre 7 et 8 millions le nombre de dosages de PSA prescrits chaque année [(1)].

● *Une opinion largement favorable à la généralisation du dépistage du cancer de la prostate*

Une grande majorité des médecins ayant répondu à l'enquête réalisée pour le compte de l'OPEPS est favorable à un dépistage régulier de ce cancer. Elle déclare le proposer à leurs patients, dès l'âge de cinquante ans et au moins jusqu'à soixante-quinze ans. Seule une faible fraction des médecins généralistes interrogés est opposé à la prescription du test de dépistage, principalement par désaccord avec

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 37.

les recommandations édictées sur ce point par les organisations professionnelles [1].

● *Une augmentation corrélative du nombre de cancers recensés*

La diffusion du dépistage a permis d'améliorer la détection des cancers de la prostate et donc le nombre de cancers encore au stade précoce qui n'étaient pas connus auparavant. Ce progrès de la connaissance médicale s'est traduit mécaniquement par une augmentation du nombre de cas recensés. Le nombre de cas enregistrés est ainsi passé de 11 000 nouveaux cas annuels en 1980 à plus de 62 000 en 2007, sans que les spécialistes notent une aggravation de la maladie durant cette période.

Cette augmentation devrait, selon l'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, atteindre son plafond, à l'instar de ce qui a été observé aux États-Unis [2]. Dans ce pays, la diffusion du test du PSA a provoqué un doublement du taux de cancers récents en cinq ans (qui est passé de 73/100 000 à 140/100 000), avant qu'une baisse brutale ne survienne du fait de l'épuisement du stock de cancers non découverts.

● *Un abaissement induit de l'âge au moment de la découverte du cancer*

C'est la seconde conséquence importante du dépistage. En effet, en dehors de toute action de dépistage, le cancer de la prostate n'est découvert qu'au stade des symptômes, correspondant généralement à un âge avancé. La généralisation du dépistage précoce se traduit, logiquement, par une augmentation de la proportion de cas dépistés au stade asymptomatique, c'est-à-dire par une « avance au diagnostic » – le moment du diagnostic de cancer est avancé de plusieurs années par rapport à la date de manifestation des symptômes – et donc par un abaissement de l'âge moyen des patients au moment du dépistage.

Le recul de l'âge moyen lors de la découverte du cancer est un phénomène visible dans les études qui ont pris en compte cette variable.

Âge moyen des patients atteints de cancers de la prostate

	Étude Tarn/Isère 1985-1995 [3]	Étude FRANCIM 1995 [4]	Étude OPEPS 2001 [5]	Étude RSI 2003-2004 [6]
Âge moyen	73,5 ans	71,6 ans	71,3 ans	70,3 ans

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 25.

(2) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 140.

(3) Le cancer de la prostate dans les départements de l'Isère et du Tarn entre 1985 et 1995 : évolution des indications thérapeutiques*. Étude portant sur 871 patients en 1985 et 1995. E. Chirpaz et alii.*

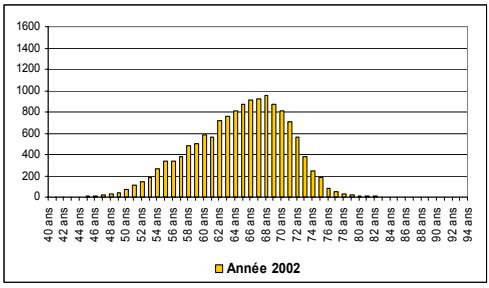
(4) Le cancer de la prostate en France : résultats de l'enquête CCAFU-FRANCIM. *Étude réalisée en 1995, publiée en 2000, portant sur 798 cas de cancers localisés, M. Soulier et alii, Réseau français des registres de cancer.*

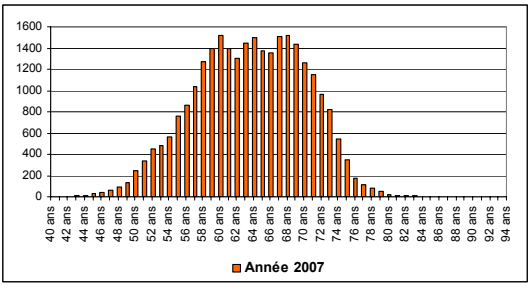
(5) L'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS a exploité les données d'une cohorte constituée par les registres du cancer regroupant 2 181 cas de cancer de la prostate suivis depuis 2001.

(6) Cancer de la prostate en France : état des pratiques en 2003 et 2004*. Étude portant 717 patients bénéficiant du régime d'affection de longue durée au titre du cancer de la prostate. Caisse nationale des travailleurs indépendants.*

Ce phénomène d'avance au diagnostic se traduit logiquement par un recul de l'âge des personnes opérées pour cancer de la prostate. Le rajeunissement des patients est manifeste lorsque l'on suit l'évolution de l'âge des personnes opérées entre 2002 et 2007.

Âge des patients opérés pour prostectomie en 2002 et 2007 (1)





On constate, en 2007 l'apparition d'un second pic, centré autour de cinquante-huit ans, correspondant à une augmentation importante du nombre d'interventions chirurgicales concernant des patients plus jeunes.

B. DES PRATIQUES HÉTÉROGÈNES RÉDUISANT L'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE

L'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS a fait apparaître que les pratiques de dépistage individuel du cancer de la prostate ne sont pas toujours conformes aux prescriptions des organisations professionnelles. Cette hétérogénéité, qui s'observe également au niveau de la régularité des examens, n'est pas sans affecter l'efficacité globale du dépistage.

1. Les tests de dépistage sanguins comportent des limites et doivent être complétés

• *Une combinaison de deux tests recommandée par les organisations professionnelles qui n'est pas systématiquement employée*

L'état actuel des recommandations médicales professionnelles concernant le dépistage volontaire du cancer de la prostate repose sur la mise en œuvre combinée de deux tests : le dosage sanguin du taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) et le toucher rectal.

Alors que les recommandations professionnelles préconisent l'association du test sanguin (PSA) et du test clinique (toucher rectal), en raison du manque de

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 211.

sensibilité des deux tests faits isolément, les conditions matérielles de réalisation semblent privilégier une pratique isolée du test sanguin.

En région Picardie, 91 % des médecins généralistes ont prescrit au moins une fois un dosage de PSA, mais 51 % seulement déclarent y associer systématiquement le toucher rectal (1).

D'après l'enquête déclarative menée pour l'OPEPS, à laquelle 1 000 médecins ont répondu, 90 % des médecins proposent un test de PSA à leurs patients, mais celui-ci n'est associé systématiquement au toucher rectal que par 40 % des praticiens (2).

● *Un test sanguin qui n'est pas toujours probant*

Une certaine confusion entoure l'utilisation et l'interprétation du dosage sanguin de PSA. Les performances de ce test ne sont en réalité pas suffisantes pour en faire un test d'avenir. Dès lors, il s'agit de savoir comment il est possible d'améliorer l'usage de ce test.

L'outil présente plusieurs limites :

– *c'est un instrument controversé.*

Le test de dépistage PSA est, on l'a dit, fondé sur le dosage du taux d'une protéine, l'antigène prostatique spécifique produit par les tissus de la prostate. Le taux normal dans le sang est de l'ordre de 1 nanogramme/millilitre. Il augmente lorsque les cellules qui produisent l'antigène prostatique spécifique se développent. Mais plusieurs pathologies peuvent être responsables d'une élévation du taux de PSA dans le sang : les infections de la prostate, l'hypertrophie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate. Donc, le taux sanguin de PSA n'est pas à proprement parler un marqueur tumoral (3). **S'il y a un lien entre un taux de PSA élevé et le cancer de la prostate, ce lien n'est ni univoque ni absolu ; il n'est que statistique.**

Le taux de PSA peut ainsi augmenter pour d'autres causes que le cancer de la prostate. Inversement, un cancer peut se développer sans se traduire par une augmentation corrélative du taux de PSA. Les deux cas de figure – croissance du taux de PSA en l'absence de cancer et développement d'un cancer sans élévation concomitante du taux de PSA – définissent les limites du taux de PSA comme instrument de dépistage, et leur fréquence détermine les performances du test.

---

(1) Prévention des cancers par les médecins généralistes de Picardie : résultats d'une enquête de type déclarative. *Enquête de 2004 sur les prescriptions des médecins généralistes de Picardie portant sur 480 médecins généralistes, O. Ganry et T. Boche.*

(2) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 23.

(3) Un marqueur tumoral est une substance présente dans le sang (ou éventuellement les urines) qui signe de manière plus ou moins spécifique un cancer.

D'une manière générale, les performances du test du PSA dans son utilisation actuelle ne sont pas suffisamment satisfaisantes pour le consacrer comme test de référence.

– ses performances sont moyennement satisfaisantes.

L'OPEPS a demandé qu'un bilan de ses performances soit réalisé dans le cadre de l'étude scientifique.

Dans la pratique la plus courante, le test du PSA est déclaré positif pour des taux supérieurs ou égaux à 4 nanogrammes/millilitre. Pour établir les performances du test à cette valeur seuil, l'étude scientifique s'est référée à l'essai clinique le plus fiable en la matière, l'étude américaine *Prostate cancer prévention trial* (PCPT), au terme de laquelle l'ensemble des patients (plus de 5 000 personnes) ont fait l'objet d'une biopsies pour contrôler la présence effective d'un cancer.

Selon cette étude, le test de PSA avec une valeur seuil de positivité de 4 nanogrammes/millilitre présente une sensibilité, c'est-à-dire une capacité à déceler les cancers existants, de 24 %. Ce qui signifie que près des trois quarts des cancers existants ne sont pas détectés par le test sous sa forme actuelle. De plus, la valeur prédictive du test, c'est-à-dire le nombre de cancers que l'on trouvera parmi toutes les personnes ayant un test positif, n'est pas très élevée. Elle se situe entre 25 % et 35 % [(1)], ce qui conduit à réaliser un certain nombre de biopsies inutiles au titre des examens diagnostiques.

Certains souhaitent abaisser la valeur seuil du test pour améliorer sa sensibilité. Ils font valoir qu'un grand nombre de cancers se développent à des états précoces pour des valeurs inférieures à 4 nanogrammes/millilitre. Les résultats de l'étude PCPT montrent toutefois que, si on abaisse la valeur seuil au-dessous de 4 nanogrammes/millilitre, on améliore certes la sensibilité du test mais on diminue également sa spécificité et on augmente le risque de surdiagnostic, c'est-à-dire de traitement de cancer cliniquement non significatifs [(2)].

Il faut donc conclure, avec l'étude scientifique, à l'incapacité du test du PSA, dans ses modalités d'utilisation actuelles, à détecter davantage de cancers cliniquement significatifs sans biopsies inutiles. Pour une valeur seuil comprise dans la tranche 4-10 nanogrammes/millilitre, l'utilisation du test PSA détecte des cancers significatifs avec une sensibilité et une spécificité acceptables mais le test du PSA montre ses limites pour la recherche de cancers plus précoces à des valeurs seuils inférieures à 4 nanogrammes/millilitre. Pour ces valeurs, « *les*

(1) « La valeur prédictive positive du PSA est de 25 à 35 % pour une valeur seuil entre 4 et 10 ng/ml et de 50 à 80 % pour une valeur seuil au-dessus de 10 ng/ml, en fonction des données du toucher rectal », *selon l'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 102.*

(2) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 102.

résultats d'études à long terme ne sont pas disponibles pour permettre une recommandation sur une valeur seuil optimale de PSA » [(1)].

– il peut utilement être complété par une mesure du rapport entre le PSA libre et le PSA total.

L'étude de l'OPEPS montre l'intérêt de prendre en compte non seulement la mesure du taux de PSA dans le sang mais également le rapport entre le PSA libre et le PSA total.

Le PSA est en effet présent dans le sang sous deux formes : une forme libre et une forme complexée, c'est-à-dire associée aux antiprotéases contenues dans le sang. La forme libre du PSA est moins abondante en cas de cancer que pour les autres pathologies de la prostate. Si le taux de PSA est élevé et que la proportion de PSA sous forme libre est faible, la présence d'une atteinte cancéreuse est presque certaine : l'étude commandée par l'OPEPS montre qu'on atteint alors une sensibilité de 95 % pour une valeur seuil de 25 %.

L'inconvénient de ce test complémentaire est qu'il pose des difficultés pratiques car le rapport PSA libre/PSA total se dégrade dans le temps dès lors que les échantillons ne sont pas conservés dans des conditions optimales.

– la mesure de la vélocité du PSA doit être davantage prise en compte.

Plus que la valeur atteinte par le PSA, c'est la progression continue du taux de PSA dans la durée qui signe la présence d'un cancer au stade précoce. L'étude commandée par l'OPEPS montre que, lorsqu'on dispose de trois dosages successifs sur une période de dix-huit mois, l'augmentation du PSA doit être considérée comme suspecte dès que son rythme est supérieur à 0,75 nanogramme/millilitre/an. La sensibilité de cet indicateur est de 80 % pour les taux de PSA compris entre 4 et 10 nanogrammes/millilitre (mais de 11 % pour les taux de PSA demeurant inférieurs à 4 nanogrammes/millilitre). Le calcul de la vélocité du PSA s'avère donc un indicateur précieux pour affirmer la présence d'un cancer pour un taux de PSA entre 4 et 10 nanogrammes/millilitre.

La mise en œuvre de cet indicateur suppose toutefois une standardisation des procédures de dosage pour la collecte des données relatives au PSA pour un patient et le suivi de leur évolution dans le temps.

2. L'hétérogénéité des pratiques a des conséquences négatives sur la régularité avec laquelle est suivi le taux de PSA

La régularité avec laquelle est pratiquée le test du PSA est un élément essentiel à la qualité du suivi médical des hommes de plus de cinquante ans. On vient en effet de voir que les mesures isolées du taux de PSA sont beaucoup moins

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 103.

intéressantes pour la détection du cancer de la prostate qu'une série de valeurs permettant de suivre la dynamique d'augmentation du PSA.

L'ampleur du nombre de dosages de PSA, qui se situe entre 3,5 millions (nombre de tests remboursés par le régime général de la Sécurité sociale) et 8 millions de tests annuels (plafond de l'estimation de l'étude OPEPS), ne peut d'ailleurs s'expliquer, si l'on considère le nombre d'hommes âgés de plus de cinquante ans dans la population française, que par une réitération périodique des tests par les personnes concernées.

L'étude commandée par l'OPEPS est pourtant peu concluante sur ce point. Une autre étude, réalisée par la caisse d'assurance maladie de la région Centre, a cependant montré que les dosages isolés de PSA étaient prépondérants en 2001 (72 % des remboursements réalisés, sur un échantillon de 61 500 dosages), et que seulement 22,8 % des dosages remboursés avaient été précédé d'un premier dosage moins d'un an auparavant [(1)].

Par ailleurs, une enquête de terrain menée en région Picardie a montré que, lorsque le dépistage est pratiqué régulièrement, les médecins généralistes optent pour le rythme de dépistage annuel (57 % des réponses), de préférence à un rythme bi-annuel (32 %) [(2)].

3. Les examens de dépistage sont plus efficaces

Deux critères permettent de mesurer l'impact du dépistage : le taux de détection des cancers et leurs stades cliniques.

• *Taux de détection des cancers*

Les données de la caisse d'assurance maladie de la région Centre [(3)] ont fait apparaître que sur 44 249 dosages réalisés, 1 % conduisait à une déclaration en affection de longue durée (ALD) pour cancer de la prostate dans un délai de six à dix-huit mois.

Une étude plus ancienne (1998) situait les taux de cancers détectés dans le cadre des actions de dépistage entre 0,55 % de la population dépistée (taux observé dans le département du Lot-et-Garonne) et 3 % (moyenne des taux décrits dans la littérature internationale) [(4)].

---

(1) Étude des prescriptions des dosages d'antigène prostatique spécifique (PSA). *Étude de la CNAMTS de la région Centre portant sur 61 500 dosages de PSA remboursés aux assurés, réalisée en 2001, publiée en 2003.*

(2) PSA : le difficile positionnement du médecin généraliste entre patients et urologues. *Enquête sur les prescriptions des médecins généralistes de Picardie, réalisée auprès de 200 patients adressés au service d'urologie du CHU d'Amiens, S. Vincendeau et alii, 2004.*

(3) Étude des prescriptions des dosages d'antigène prostatique spécifique (PSA). *Étude de la CNAMTS de la région Centre portant sur 61 500 dosages de PSA remboursés aux assurés, réalisée en 2001, publiée en 2003.*

(4) Dépistage du cancer de la prostate – Approche économique : les coûts des tests de dépistage et des traitements, *O. Haillot et alii, 1998.*

• *Stades cliniques auxquels sont découverts les cancers*

Le stade clinique indique la précocité de la découverte du cancer. Un cancer découvert au stade T reste localisé à la prostate et peut être traité par prostatectomie radicale ou radiothérapie conformationnelle (ciblée sur l'organe). Il est alors généralement asymptomatique. Les stades N et M correspondent à un envahissement des ganglions (N) ou au développement de métastases (M). Quinze ans en moyenne séparent le stade localisé de celui des métastases, mais le développement du cancer dépend de l'agressivité de celui-ci.

Les résultats présentés dans l'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS montrent une prédominance de plus en plus marquée des cancers décelés au stade localisés (85 % des cancers de l'échantillon de 2 181 patients constitué à partir de 2001 par le réseau Francim et exploité par l'étude commandée par l'OPEPS).

Répartition des cancers découverts selon le stade clinique

Stade clinique	Étude pour l'OPEPS (1) *(échantillon de 2 181 personnes)*	Étude RSI (2) *(échantillon de 717 personnes)*	Étude FRANCIM (3) *(échantillon de 798 personnes)*
T1	27 %	22 %	26 %
T2	58 %	48 %	33 %
T3 ou T4	3 %	30 %	15 %
N+	10 % (avec M+)	8,5 %	17 %
M+	10 % (avec N+)	13 %	7,8 %

Cette évolution tend à montrer l'efficacité des dépistages permettant la détection des cancers au stade précoce.

4. L'origine de l'hétérogénéité des pratiques est à rechercher dans les divergences d'opinion parmi les médecins généralistes sur l'intérêt du dépistage

Si l'étude commandée par l'OPEPS, met en évidence une faible proportion de médecins généralistes véritablement opposés à la pratique du dépistage du cancer de la prostate, les pratiques de prescription des médecins généralistes semblent refléter la diversité des positions des représentants de cette profession à l'égard du dépistage sanguin du cancer de la prostate.

---

*(1) Exploitation dans le cadre de l'étude réalisée pour l'OPEPS en 2008 des données d'une cohorte constituée par les registres du cancer regroupant 2 181 cas de cancer de la prostate suivis depuis de 2001 (*cf. *p. 165 du rapport d'étude).*

(2) Cancer de la prostate en France : état des pratiques en 2003 et 2004. *Étude portant 717 patients bénéficiant du régime d'affection de longue durée au titre du cancer de la prostate. Caisse nationale des travailleurs indépendants.*

(3) Le cancer de la prostate en France : résultats de l'enquête CCAFU-FRANCIM. *Étude réalisée en 1995, publiée en 2000, portant sur 798 cas de cancers localisés M. Soulier et alii, Réseau français des registres de cancer.*

Autour d'une moyenne relevée par la caisse d'assurance maladie de la région Centre [1] de 22 dosages par médecin généraliste, les disparités sont assez importantes : 17 % des généralistes ont prescrit moins de 5 dosages sur les douze derniers mois tandis que 1 % en a prescrit plus de 100. Des écarts similaires ont été observés chez les spécialistes, le nombre de dosage prescrits sur les douze mois précédents variant de 5 à 733 par urologue.

Ainsi que le rappelle l'étude d'une équipe du centre hospitalier universitaire de Rennes, « *les controverses sur le dépistage précoce du cancer de la prostate par le PSA, qui est recommandé par certaines sociétés savantes et déconseillé par de nombreux experts, rendent l'information et la conduite à tenir des médecins généralistes particulièrement délicate. Ce d'autant qu'ils sont confrontés à une population informée sur l'existence de ce test diagnostique, sans que soit mis en balance le manque de spécificité du dosage et le bénéfice escompté.* » [2].

L'enquête déclarative réalisée pour le compte de l'OPEPS auprès de 1 000 médecins montre par ailleurs que seulement trois quarts des médecins généralistes adhéraient aux référentiels professionnels édictés par les sociétés savantes [3].

C. DES PARCOURS DE SOINS DIVERSIFIÉS

1. Une forte augmentation du nombre d'interventions curatives…

Les progrès du dépistage, favorisé par la diffusion du test sanguin de PSA, ont favorisé une détection plus précoce des cancers de la prostate. Celle-ci a permis d'identifier davantage de cancers à un stade localisé susceptibles d'être traités par les techniques chirurgicales radicales classiques. En France, le nombre de cancers de la prostate opérés par voie chirurgicale a ainsi plus que quadruplé en neuf ans, passant de 6 881 prostatectomies en 1998 à 27 733 en 2007.

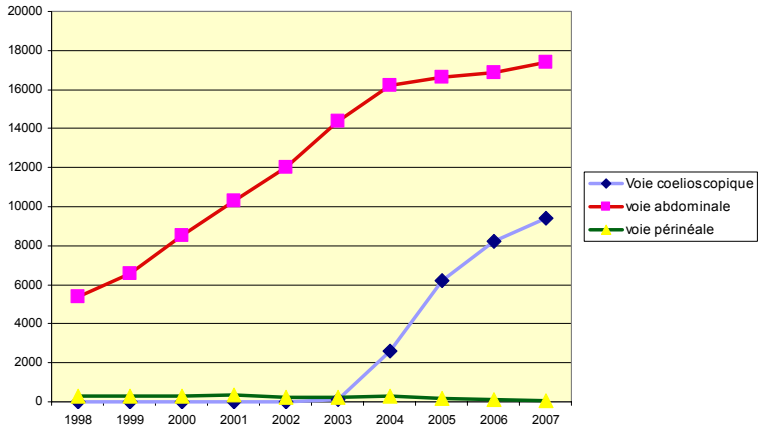
---

(1) Étude des prescriptions des dosages d'antigène prostatique spécifique (PSA). *Étude de la CNAMTS de la région Centre portant sur 61 500 dosages de PSA remboursés aux assurés, réalisée en 2001, publiée en 2003.*

(2) PSA : le difficile positionnement du médecin généraliste entre patients et urologues. *Enquête sur les prescriptions des médecins généralistes de Picardie, réalisée auprès de 200 patients adressés au service d'urologie du CHU d'Amiens, S. Vincendeau et alii, 2004.*

(3) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 47.

Évolution du nombre d'opérations d'ablation de la prostate en 1998 et 2007



Source : Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS

On note néanmoins l'émergence très rapide des techniques coelioscopiques qui représentaient 12 % des opérations chirurgicales en 2004 et 34 % en 2007.

2. …mais des stratégies de traitement variées

Au vu de l'augmentation du nombre de prostatectomies pratiquées, on aurait pu penser que cela induirait une modification des stratégies de traitement du cancer de la prostate. Or les statistiques montrent que les stratégies de traitement n'ont pas significativement évolué.

Répartition des cancers selon la stratégie de traitement initiale

(échantillon de 2 181 personnes)

Prostatectomie radicale	31,1 %
Radiothérapie	26,8 %
Hormonothérapie	22,8 %
Abstention thérapeutique et autres	18,8 %

Source : Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS

Les traitements administrés restent en réalité étroitement dépendants du stade clinique de la tumeur (cancer localisé ou avancé) et corrélés, de manière secondaire, avec l'âge des patients.

Les prostatectomies sont ainsi d'autant plus fréquemment pratiquées que le cancer est traité au stade précoce et que les risques de récidive sont faibles. Dans les données exploitées par l'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, la

part des prostatectomies est respectivement de 45 %, 41 % et 16 % selon que les patients étaient porteurs d'une tumeur correspondant à un risque de récidive faible, intermédiaire ou élevé [(1)]. À l'inverse plus de 75 % des traitements réalisés chez des patients présentant un cancer de la prostate étendu (stade T3, T4, N+ ou M+) sont fondés sur l'hormonothérapie.

Cependant, même pour les cancers localisés, la proportion de patients traités par prostatectomie diminue fortement avec l'âge. 70 % des patients âgés de moins de cinquante-neuf ans sont traités par prostatectomie, contre à peine 4 % des patients âgés de soixante-quinze à soixante-dix-neuf ans. Parallèlement, la proportion des patients traités par hormonothérapie est de 42 % pour les patients âgés de soixante-quinze à soixante-dix-neuf ans et de 80 % des patients âgés de plus de quatre-vingts ans [(2)]. Il faut voir dans ces données l'impact des recommandations professionnelles, qui déconseillent les traitements radicaux dès lors que l'espérance de vie restante est inférieure à dix ans, en raison de la lenteur du développement du cancer de la prostate. D'un point de vue général, les enquêtes ne recensent d'ailleurs qu'un petit nombre de traitements s'écartant des référentiels professionnels : les prostatectomies n'ont concerné que 3 % des patients dont l'espérance de vie est inférieure à dix ans dans l'étude RSI [(3)], et 14 % des patients âgés de plus de soixante-dix ans dans l'étude comparée Tarn/Isère [(4)].

Ces résultats confirment, dans l'ensemble, ceux des enquêtes de terrains qui tendent également à monter qu'aucune stratégie thérapeutique n'est privilégiée.

Répartition des cancers selon la stratégie de traitement initiale

	Étude FRANCIM [(5)] *(échantillon de 798 personnes)*	Étude RSI [(6)] *(échantillon de 717 personnes)*
Prostatectomie radicale	22 %	34 %
Radiothérapie	19 %	28 %
Hormonothérapie	33 %	29 %
Abstention thérapeutique et autres	26 %	8 %

L'analyse des résultats selon les départements montre de son côté des différences territoriales non négligeables.

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 158.

(2) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 161.

(3) Cancer de la prostate en France : état des pratiques en 2003 et 2004. *Caisse nationale des travailleurs indépendants.*

(4) Le cancer de la prostate dans les départements de l'Isère et du Tarn entre 1985 et 1995 : évolution des indications thérapeutiques. *Étude portant sur 871 patients en 1985 et 1995. E. Chirpaz et alii.*

(5) Le cancer de la prostate en France : résultats de l'enquête CCAFU-FRANCIM, *M. Soulier et alii, Réseau français des registres de cancer, 2000.*

(6) Cancer de la prostate en France : état des pratiques en 2003 et 2004. *Caisse nationale des travailleurs indépendants.*

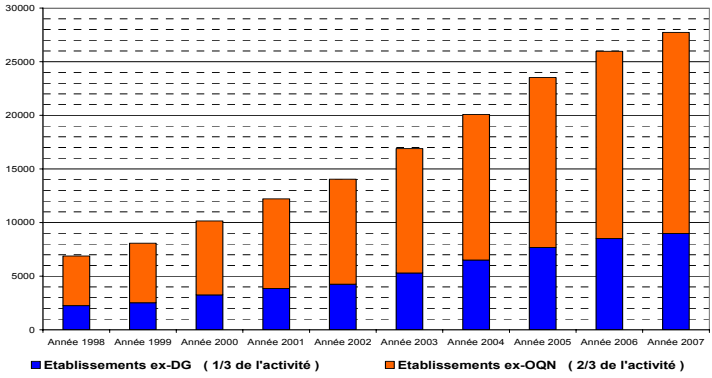
Ainsi, en 2006, deux régions (Bretagne et Franche-Comté) se distinguaient par un taux d'ablations chirurgicales de la prostate supérieur de plus de 25 % au taux moyen français, tandis que trois régions se situaient à 20 % (Provence-Alpes-Côte d'Azur, Centre et Corse) en dessous de la même référence.

L'étude réalisée pour l'OPEPS a analysé de manière approfondie les stratégies de traitement adoptées dans une dizaine de départements. Cette analyse fait apparaître une grande hétérogénéité des stratégies de traitement, qui trouve son origine dans les particularités de l'offre de soins départementale et qui repose sur la substituabilité des traitements curatifs, prostatectomie et radiothérapie.

Le taux de prostatectomie radicale peut ainsi varier, pour les personnes à plus faible risque de récidive, de 80 % en Loire-Atlantique, 66 % dans la Somme et 61 % dans le Vaucluse, à 25 % dans le Calvados, le Haut-Rhin et l'Isère. Les taux de prostatectomies, lorsqu'ils sont faibles, sont en réalité associés à des taux de radiothérapies plus élevés, de telle sorte que l'ensemble des deux modes de traitement curatifs représente alors, par exemple, près de 60 % pour les personnes à faible risque de récidive [(1)].

Ces résultats tiennent aux particularités de l'offre de soins dans les départements, notamment à la répartition de l'activité entre le secteur public, où l'on pratique davantage de radiothérapies, et le secteur privé, où l'on pratique principalement des prostatectomies chirurgicales. On sait notamment, si l'on s'en tient aux données nationales, que les établissements spécialisés dans la cancérologie, centres de lutte contre le cancer, se sont désengagés de cette activité (moins de 1 % de l'activité totale) alors que la part assurée par les établissements privés y est prépondérante (70 % de l'activité totale).

Part des établissements publics et privés dans les actes chirurgicaux de prostatectomie [(2)]



Source : Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 169.

(2) Les établissements publics, anciennement soumis à la dotation de fonctionnement, sont notés ex-DG.

D. DES TAUX DE GUÉRISON SATISFAISANTS

Dans l'ensemble, les cancers de la prostate peuvent être considérés comme des cancers peu létaux en comparaison avec d'autres formes cancéreuses : les taux de survie, corrigés des effets de l'âge, sont de 94 % à un an et de 80 % à cinq ans[(1)].

L'étude réalisée pour l'OPEPS a cependant fait apparaître un phénomène de surmortalité des patients les plus jeunes (moins de cinquante-cinq ans), lié semble-t-il à l'apparition de formes de cancers plus agressives. Ces formes se manifestent semble-t-il plus précocement et touchent aujourd'hui des patients plus jeunes.

Ainsi on peut observer que la survie notée chez les malades de moins de cinquante-cinq ans est inférieure d'au moins six points au taux de survie à cinq ans des patients âgés de cinquante-cinq à soixante-quatre ans (68 % pour les premiers, 74 % pour les seconds), alors que les simples effets de l'âge et des comorbidités devraient produire l'effet inverse [(2)].

E. DES TRAITEMENTS COÛTEUX

La connaissance des coûts des traitements du cancer de la prostate n'est pas facilitée par les données existantes. Celles-ci sont très approximatives et justifient des investigations complémentaires.

Une étude économique antérieure a identifié quatre catégories de coûts associés au dépistage précoce :

– le coût du dépistage par le médecin généraliste, comprenant le coût des consultations et celui des actes médicaux de dépistage biologique (dosage du PSA) et clinique (toucher rectal) ;

– le coût du diagnostic par le médecin spécialiste, comprenant le coût des consultations chez un urologue et celui du remboursement des examens diagnostique ;

– le coût des traitements à visée curative ;

– les coûts logistiques éventuels attachés à l'organisation du dépistage (en cas de dépistage systématique) [(3)].

En ce qui concerne le coût global des soins, le rapport de l'Institut national du cancer (INCA), *Analyse économique des coûts du cancer en France*, publié en mars 2007, a évalué à 965 millions d'euros le coût des soins relatifs au cancer des organes génitaux masculins (prostate comprise) pour l'assurance maladie, ce qui

---

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 144.

(2) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 145.

(3) Dépistage du cancer de la prostate – Approche économique : les coûts des tests de dépistage et des traitements. *O. Haillot et alii, Comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie, 1998.*

représente environ 9 % des coûts totaux des soins pour le cancer en France en 2004 (1).

L'OPEPS a demandé que l'étude commandée effectue une modélisation aussi réaliste que possible des coûts de dépistage et de traitement du cancer de la prostate, en fonction des diverses stratégies thérapeutiques possibles.

Il ressort des travaux réalisés que **le coût moyen estimé de la prise en charge thérapeutique sur cinq ans d'un cancer de la prostate est de 12 731 €**. 49 % des coûts sont représentés par le traitement initial réalisé dans les six premiers mois et 41 % par les traitements secondaires. Le coût lié au suivi représente 3 %, le coût des complications 2 % et celui des transports 5 % (2).

Les coûts de traitement varient notamment significativement en fonction du stade clinique atteint par le cancer au moment de sa découverte : la prise en charge thérapeutique des cancers aux stades localisés coûte en moyenne 12 259 €, mais 16 608 € quand le cancer a atteint un stade avancé et 9 994 € aux stades métastasés.

Ces divergences résultent en partie des différences dans les stratégies mises en œuvre à chaque stade du cancer. Une étude du coût moyen des traitements a cependant mis en évidence une grande dispersion autour de ces coûts moyens comme le montre le tableau de résultats ci-dessous.

Coût du traitement initial au cours des six premiers mois

(En euros)

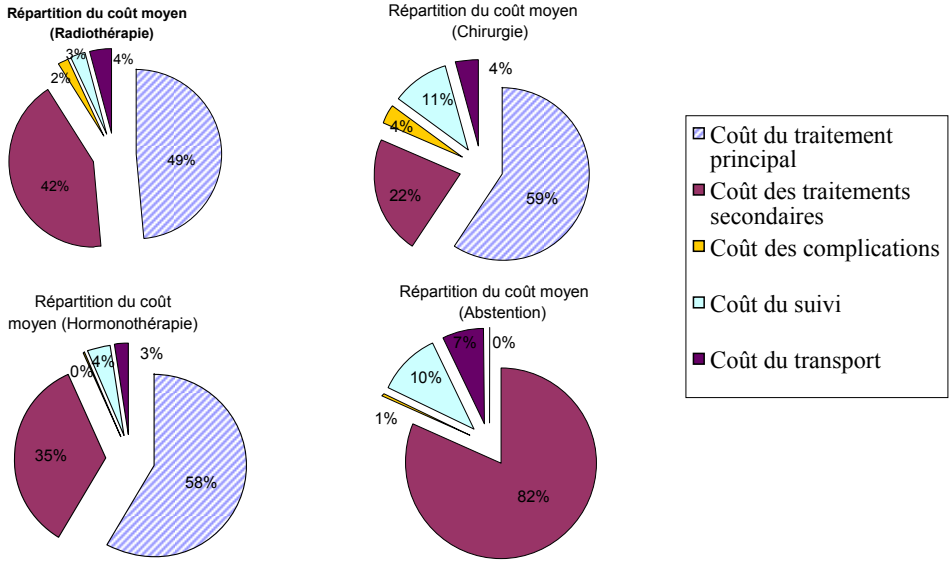
Traitement	Coût moyen	Écart-type
Prostatectomie	9 680	2 432
Radiothérapie	12 052	4 444
Hormonothérapie	4 189	4 015
Abstention surveillance	3 833	3 280

Source : Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS

Afin d'expliquer cette grande variabilité du coût des traitements, une décomposition des coûts par nature de dépenses a été faite pour chaque type de traitement.

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 268.

(2) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 314. Si l'on multiplie ce coût moyen par le nombre de nouveaux cas de cancer chaque année (62 000 en 2005), on obtient un coût actualisé de 789 millions d'euros par an, estimation compatible avec celle du rapport de l'Institut national du cancer précité (965 millions d'euros pour tous les cancers des organes génitaux masculins).



Sur cinq ans, le modèle de coûts élaboré pour l'OPEPS a permis d'estimer le coût moyen à 14 053 € pour les patients traités initialement par chirurgie prostatectomique, à 19 616 € par radiothérapie et à 17 372 € pour l'hormonothérapie. Une prise en charge par une surveillance coûte 8 525 €. Dans le cas d'une chirurgie et de la radiothérapie, 69 % et 61 % des coûts respectivement sont dépensés dans les six premiers mois.

À titre de comparaison, le coût moyen de traitement était évalué à 29 000 € pour un cancer de l'appareil digestif, 46 000 € pour un cancer hématologique, 19 000 € pour un cancer du sein et 26 000 € pour un cancer de l'appareil respiratoire, en 2004 [(1)].

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 332.

III.- VERS UNE POLITIQUE DE DÉPISTAGE PLUS EFFICACE

Si elle est perfectible, l'étude scientifique réalisée pour le compte de l'OPEPS n'en demeure pas moins la première synthèse réalisée en France sur le dépistage du cancer de la prostate. Les informations collectées permettent, pour la première fois, de dresser un bilan du dépistage du cancer de la prostate dans notre pays.

A. LE CONSTAT : UNE POLITIQUE DE DÉPISTAGE LACUNAIRE

1. Un bilan positif sur le plan quantitatif…

Le bilan dressé comporte trois constats principaux :

– bien qu'effectué sur un mode individuel, le dépistage du cancer de la prostate a atteint aujourd'hui le stade d'un dépistage de masse, concernant plusieurs millions d'hommes de plus de cinquante ans ;

– le dépistage a permis une meilleure détection des cancers, à un stade plus précoce ;

– l'augmentation des cancers décelés au stade localisé a permis le développement des traitements à visée curative.

2. … mais qui révèle les limites de la politique actuelle de dépistage

a) Les pratiques hors référentiels nuisent à l'efficacité du dépistage.

En dépit de son ampleur, le dépistage ne s'inscrit pas dans un ensemble cohérent, faute d'une véritable adhésion aux principes du dépistage.

La procédure, qui fait du test de dépistage une étape préalable au diagnostic, n'est pas souvent intégrée en tant que telle par les médecins généralistes. Ces derniers mettent en œuvre le test du PSA sans faire véritablement référence aux référentiels professionnels, ce qui rend l'exploitation des tests aléatoire. La réalisation du test du PSA n'est en réalité pas appréhendée comme un acte visant à orienter le patient vers un diagnostic ultérieur mais davantage comme l'élément d'une séquence d'examens diagnostiques.

L'étude réalisée pour l'OPEPS montre en outre que le test du PSA s'inscrit fréquemment dans le cadre de séries d'examens hétérogènes : association aléatoire avec le test du toucher rectal, pourtant recommandé, combinaison encore peu fréquente avec la mesure de la vélocité ou du rapport PSA libre/PSA total et utilisation complémentaire de moyens d'imagerie médicale (échographie, voire IRM).

Votre rapporteur considère qu'il convient d'aboutir à une meilleure standardisation du test de dépistage et de son exploitation.

S'agissant du recours au dépistage chez les patients les plus âgés, les stratégies apparaissent trop hétérogènes, certains préconisant l'arrêt du dépistage pour les personnes de plus de soixante-quinze ans, conformément aux recommandations professionnelles, tandis que d'autres praticiens souhaitent ne pas priver leurs patients d'un instrument de connaissance de leur état de santé.

b) La détection des cancers précoces se heurte à la difficulté d'identifier les cancers les plus agressifs.

Le dépistage par le test du PSA, s'il a permis de mieux connaître la population à risque, ne présente que des performances moyennement satisfaisantes du point de vue de la détection précoce des cancers. Une exploitation plus intensive du même test – l'abaissement de la valeur seuil de positivité en dessous de 4 nanogrammes/millilitre est notamment évoquée – n'augmenterait le nombre de cancers traités qu'au prix d'un nombre élevé de faux positifs et de surdiagnostics (1).

En réalité, la question est moins de viser à un inventaire de tous les cancers, y compris les cancers latents, qu'à l'identification, en vue d'un traitement précoce, des cancers agressifs susceptibles de mettre en danger, à moyen terme, la santé des patients. L'utilisation du PSA doit être, de ce point de vue, complétée par d'autres indicateurs. La méthode du score de Gleason, qui évalue l'agressivité du cancer grâce à un examen anatomo-pathologique, ne peut être mis en œuvre qu'au stade du diagnostic, au moyen d'une biopsie. Au stade du dépistage, c'est, pour le moment, principalement la mesure de vélocité du PSA (sa dynamique sur une période d'au moins dix-huit mois) qui manifeste le mieux l'agressivité des tumeurs cancéreuses présumées. Or cet examen reste encore peu pratiqué, faute d'une information appropriée des médecins généralistes.

c) L'information doit être améliorée.

Les modalités actuelles du dépistage de la prostate reposent actuellement sur l'initiative individuelle, qui a pour origine, selon l'enquête réalisée pour le compte de l'OPEPS, dans plus de 70 % des cas le médecin et dans moins de 20 % des cas, le patient (2).

Ces données soulignent le rôle primordial de l'information et de sa diffusion pour la mise en œuvre du dépistage. D'une information hétérogène, touchant de manière très diverse les hommes de plus de cinquante ans et leurs

---

(1) Les cas de surdisgnostic représenteraient jusqu'à 30 % de l'ensemble des cancers de la prostate selon les premiers résultats partiels de l'étude européenne citée p.19 du présent rapport.

(2) Le solde (10 % des réponses) correspond à une décision conjointe du médecin et du patient. Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 29.

médecins traitants, naissent des inégalités de traitement qui ne doivent pas subsister.

Très dépendant du niveau d'information des patients et de leur médecin traitant, le bénéfice du dépistage est trop inégalement réparti sur le territoire et selon les catégories professionnelles.

d) Les questions éthiques ne peuvent être laissées en l'état.

Les pratiques de dépistage volontaire suscitent également des interrogations de nature éthique.

Les incertitudes sur le dépistage, sur la décision de traiter ou de ne pas traiter au stade précoce en cas de découverte d'un cancer, ainsi que sur le type de traitement à mettre en œuvre font que le cancer de la prostate est certainement un des domaines dans lesquels l'information du patient et son implication dans les décisions sont les plus importantes.

Au stade du dépistage, les acteurs du processus doivent prendre conscience que le dépistage peut placer ultérieurement les patients devant des choix difficiles. À quoi sert-il pour un patient d'effectuer le test du PSA pour la détection précoce du cancer de la prostate si, une fois mieux informé, il ne souhaite pas recourir aux moyens thérapeutiques radicaux ? Il est nécessaire, d'un point de vue éthique, que les patients soient informés, dès le stade du dépistage, des traitements auxquels celui-ci peut aboutir, afin de décider en toute connaissance de cause d'aller plus avant dans cette démarche. Or si les résultats de l'étude réalisée pour l'OPEPS sont malheureusement incomplets sur ce point, ils suggèrent que l'information des patients au stade du dépistage est aujourd'hui trop lacunaire et ne répond guère aux exigences d'une éthique médicale rigoureuse [(1)].

Certes, au stade du diagnostic (réalisé après un test de dépistage positif), il faut noter les efforts des autorités sanitaire en faveur d'une information exhaustive et transparente. L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [(2)] a ainsi publié une étude exhaustive en septembre 2004, qui aborde de manière détaillée la question des vecteurs d'information et du contenu de l'information à délivrer [(3)]. Mais force est de constater que le cœur de la question reste à la charge des médecins, dans la mesure où ils doivent estimer l'espérance de vie de leur patient au moment de faire le choix de leur traitement. Du fait de leurs effets secondaires, certains traitements, les plus curatifs, ne sont préconisés que lorsque l'espérance de vie est supérieure à dix-quinze ans. Comment respecter à ce moment fatidique le droit du patient à « ne pas savoir », affirmé par la loi

---

(1) L'étude signale que « la plupart des patients ne peuvent répondre à des questions plus précises concernant le dosage et/ou le cancer (environ 70 %), suggérant une information imparfaite, non adaptée ou mal comprise ». *Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 30.*

(2) Remplacée par la Haute autorité de santé à partir de 2005.

(3) 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, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2004.*

n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ? Les témoignages et les retours d'expériences ne sont pas assez nombreux sur ce sujet et il serait probablement utile de constituer une enquête, au travers de groupes de parole, auprès des médecins concernés afin de déterminer la nature des problèmes et l'instance la plus compétente pour les aborder. Une saisine du Comité national d'éthique ne doit pas être exclue à ce stade de la réflexion.

e) Les stratégies de traitement demeurent trop variées selon les départements.

La cancérologie prostatique se caractérise en France par la multiplicité des filières de prise en charge, et une majorité de patients est prise en charge dans le secteur privé. Comme on l'a vu, les stratégies de traitement mises en œuvre à l'issue d'un dépistage positif varient significativement selon les départements, ce qui conduit à postuler une forte influence de l'offre de soins départementale (cliniques pratiquant la prostatectomie chirurgicale, hôpitaux privilégiant la radiothérapie).

Sur un plan plus secondaire, il semble, au vu des données présentées par certains départements, que certains spécialistes adoptent une attitude de surveillance attentive pour les stades les plus précoces avant de mettre en œuvre dans un second temps des traitements plus radicaux.

B. LES RECOMMANDATIONS DE L'OPEPS

Les enjeux actuels de la politique de dépistage du cancer de la prostate sont aujourd'hui davantage à rechercher du côté d'une amélioration de l'efficacité globale du dépistage que de son développement quantitatif, le dépistage ayant déjà atteint l'ampleur d'un dépistage de masse.

Le premier enjeu est de favoriser une meilleure détection des cancers agressifs qui mettent en jeu la vie des patients à moyen terme. Le second enjeu est l'amélioration de l'efficacité du dépistage actuel par sa rationalisation de son organisation (standardisation des procédures médicales, mise en place d'instruments de suivi,…). À moyen terme, il convient également de développer les instruments permettant une meilleure analyse du rapport bénéfice/risque et donc de préparer une généralisation du dépistage sous la forme de campagnes de dépistage organisé.

Cinq groupes de recommandations peuvent être formulés :

1. Favoriser un dépistage de meilleure qualité

La détection et le traitement des cancers prostatiques agressifs constitue aujourd'hui un des principaux axes d'amélioration de la politique de dépistage.

Il s'agit de compléter la découverte de lésions prostatiques cancéreuses par une évaluation de l'agressivité de ces formes cancéreuses, dès le stade du dépistage. Ceci rendrait les actions de dépistage plus efficaces en concentrant les efforts sur les formes les plus graves de cancers et limitant les cas de surdiagnostics.

a) Mettre en place et généraliser des instruments d'évaluation de l'agressivité des cancers dès le stade du dépistage

L'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS montre les limites d'une mesure ponctuelle du taux de PSA. Pour des valeurs de PSA inférieures à 4 nanogrammes/millilitre, ce n'est pas tant la valeur brute atteinte par le PSA que le rythme d'augmentation de cet indicateur qui est révélateur de formes cancéreuses agressives.

Il est donc nécessaire d'instituer un test à part entière qui permette le calcul du rythme d'augmentation du taux de PSA et qui soit universellement reconnu comme un test de dépistage, utilisé en tant que tel par les praticiens et remboursé à ce titre par l'assurance maladie.

L'Académie nationale de médecine conçoit comme une première priorité de « *soutenir des recherches de biologie clinique pour valider des tests non-invasifs d'agressivité complétant le PSA* » [(1)].

De même, dans le rapport qu'il vient de remettre au Président de la République le 14 février 2009, *Recommandations pour le plan cancer 2009-2013*, le professeur Jean-Pierre Grünfeld recommande de lancer un programme de recherche sur les moyens de caractériser le mode évolutif des cancers prostatiques et de reconnaître les formes cancéreuses agressives, afin de pouvoir mieux adapter les traitements.

b) Développer la recherche et l'expérimentation sur les marqueurs moléculaires dans des centres de référence

Pour compléter l'information apportée par le dosage du PSA, il est nécessaire de valider d'autres marqueurs non invasifs qui permettront de différencier les cancers de la prostate à risque, nécessitant des examens complémentaires, des formes cancéreuses bénignes pour lesquels une simple surveillance suffit.

Une série de marqueurs candidats est ainsi en cours d'étude. Ils sont recensés par l'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS. Ils comprennent des marqueurs de type protéine, ADN ou ARN [(2)]. L'intérêt que présente une validation et une mise en œuvre sans tarder de ces marqueurs justifie le soutien actif des pouvoirs publics.

---

(1) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 349.

(2) Étude réalisée pour le compte de l'OPEPS, p. 121.

À titre d'exemple, le test PCA3, qui suscite actuellement de nombreux espoirs, est encore à un stade pré-industriel. Il n'est réalisé que dans un faible nombre de laboratoires et est facturé 300 € sans remboursement, alors que le test du PSA est facturé 18 € remboursés. On conçoit qu'un tel contexte ne soit pas favorable au développement du test PCA3 et à son utilisation en tant que test de dépistage. Le soutien des pouvoirs publics est indispensable pour une montée en puissance rapide de ces tests.

2. Améliorer l'organisation du dépistage du cancer de la prostate

« Le véritable enjeu lorsqu'on met en place un programme de dépistage est de mettre en œuvre un processus d'assurance qualité qui garantisse un dépistage optimal aux populations qui y ont recours. Il faut par ailleurs souligner que le bénéfice d'un programme de dépistage repose également sur une prise en charge adaptée des lésions détectées » (1).

a) Clarifier les rôles et les responsabilités dans la chaîne de dépistage, en instituant une procédure standardisé de dépistage

L'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS montre qu'une des raisons expliquant la mauvaise exploitation des tests de dépistage tient à la confusion qui subsiste entre l'étape du dépistage et celle du diagnostic : les praticiens généralistes ont tendance à vouloir donner suite à un résultat positif du test de dépistage par une série d'examens complémentaires, visant à poser le diagnostic de cancer.

Une action d'information doit, à l'évidence, être conduite par l'assurance maladie en direction des médecins généralistes pour favoriser une meilleure prise de conscience des différences entre les actions de dépistage et de diagnostic, ainsi que pour les informer de la procédure à suivre en cas de résultat positif du test de dépistage.

La création d'une nouvelle catégorie tarifaire, désignée spécifiquement comme « test de dépistage du cancer de la prostate » (voir ci-dessous), contribuerait également à une meilleure prise de conscience des spécificités des actions de dépistage.

b) Différencier l'usage du dosage de PSA en tant que test de dépistage

Aujourd'hui, le dosage du PSA est un examen biologique prescrit par les médecins généralistes avec de multiples intentions : dépistage du cancer de la prostate, suivi des cancers en cours de traitement ou examen dans le cadre d'un diagnostic. Il en résulte une difficulté à suivre la diffusion et la répartition géographique des actions de dépistage, ainsi que cela a été relevé dans le présent rapport.

---

(1) Dépistage du cancer du sein : que peut-on dire aujourd'hui des bénéfices attendus ?*, note de l'Institut national de veille sanitaire, 2006.*

Il est nécessaire d'individualiser le test du dépistage du cancer de la prostate au sein de la grille de remboursement de l'assurance maladie, afin de le différencier des dosages de PSA réalisés pour d'autres motifs (surveillance d'un cancer connu, *etc*.).

Identifier clairement le dosage du PSA lorsqu'il est mis en œuvre en tant que test de dépistage permettrait également de mieux différencier, dans la pratique médicale, les examens qui sont de l'ordre du dépistage et ceux qui sont de l'ordre du diagnostic. Il est résulterait une clarification des rôles et des responsabilités dans la chaîne de dépistage.

c) Développer des référentiels de prise en charge

L'étude réalisée pour l'OPEPS préconise notamment avec raison :

– la construction pour chaque patient d'un programme personnalisé de dépistage en fonction d'un nombre limité de situations cliniques types ;

– la construction raisonnée d'algorithmes d'indication des examens complémentaires selon l'âge, les antécédents familiaux, les données du toucher rectal afin d'améliorer le rendement diagnostic et d'optimiser l'utilisation des ressources. Cette action se traduirait par la création de trois algorithmes concurrents au niveau national à financer pour 2 000 patients.

d) Poursuivre les efforts de standardisation des tests de dépistage et de diagnostic

Parallèlement à la mise en œuvre de tests de dépistage spécifiques, il convient d'améliorer la standardisation des examens existants. L'étude scientifique montre bien que les modalités de lecture des échantillons de biopsies ne sont pas satisfaisantes et préconise de mettre en place une nouvelle procédure de relecture des échantillons cancéreux par les spécialistes anatomo-pathologistes, organisant une double lecture des échantillons les plus difficiles à analyser.

e) Améliorer les instruments de suivi des conditions de dépistage

Un échantillon représentatif permanent de patients et de médecins traitants devrait être mis en place pour assurer un suivi des modalités de dépistage du cancer de la prostate. Cet échantillon devrait permettre d'identifier et de suivre le niveau de conformité des pratiques de dépistage avec les référentiels médicaux, leur régularité ainsi que l'évolution des inégalités de traitement.

f) Moduler la politique de dépistage en la ciblant

La politique de dépistage du cancer de la prostate, qui se résume aujourd'hui au remboursement du test de dépistage, pourrait éventuellement être modulée pour orienter le dépistage vers sa cible principale, les hommes âgés de cinquante à soixante-quinze ans.

3. Approfondir l'analyse du rapport bénéfice/risque des traitements ainsi que la connaissance des données médico-économiques relatives au dépistage et au traitement du cancer de la prostate

a) Différencier le rapport bénéfice/risque selon le profil des patients

Les suggestions d'investigations complémentaires présentées par l'Association Française d'Urologie à l'issue de l'étude réalisée pour l'OPEPS comprennent notamment les propositions suivantes :

– reconnaître la diversité des prises en charge et en présenter les profils bénéfice/risque lors de la décision partagée ;

– évaluer le taux de survenue des effets secondaires pour en connaître la fréquence et développer une prise en charge adaptée :

– promouvoir l'évaluation des comorbidités chez l'homme de plus de soixante-quinze ans afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'hormonothérapie ;

– réévaluer tous les ans le rapport bénéfice/risque du traitement hormonal chez le sujet âgé en utilisant, en complément des éléments cliniques et biologiques, des outils validés d'évaluation des comorbidités et de l'espérance de vie ;

– privilégier dans l'allocation des ressources les éléments qui participent, de manière directe, à l'amélioration du profil bénéfice/risque de la prise en charge ;

– aider à la diffusion d'outils d'information des patients (rapport bénéfice/risque, conduite à tenir en cas de biopsies négatives).

b) Promouvoir les techniques médicales innovantes

Afin de diminuer le coût de réalisation des examens diagnostiques, et notamment des biopsies prostatiques, il convient de développer le recours aux alternatives de l'hospitalisation pour la réalisation des biopsies.

c) Poursuivre l'évaluation médico-économique des scénarios de dépistage et des options de traitement du cancer de la prostate

Le travail d'analyse des coûts de prise en charge du cancer de la prostate, initié par l'étude réalisée pour le compte de l'OPEPS doit être approfondi en vue de comprendre l'origine des disparités de coûts constatés par l'étude.

4. Préparer le dépistage systématique du cancer de la prostate

L'institutionnalisation de campagnes de dépistage organisé constitue un prolongement naturel de la politique de dépistage du cancer de la prostate même si le lancement de ces campagnes a été jusqu'à maintenant suspendu au résultat des études épidémiologiques visant à vérifier l'impact positif du dépistage du cancer de la prostate en termes de baisse de la mortalité.

L'organisation de campagnes publiques de dépistage serait assurément un élément de structuration du dépistage cancéreux, ainsi que le montre l'exemple des campagnes de dépistage pour le cancer du sein et pour le cancer colorectal. Ces campagnes reposent en effet sur la définition d'un test de dépistage, clairement identifié comme tel, ainsi que sur la constitution d'une structure servant de support assurant la promotion du test de dépistage et le suivi des patients en cas de test positif.

a) Informer la population sur l'intérêt d'un dépistage du cancer de la prostate

Comme cela a été dit, l'information présente une importance particulière dans les actions de dépistage du cancer de la prostate, pour résorber les inégalités liées aux pratiques de dépistage mais également en raison des choix auxquels le patient est confronté en cas de test positif.

Il est donc nécessaire de concevoir des actions visant à mieux informer les patients concernés et les médecins sur les différentes problématiques attachées au dépistage du cancer de la prostate. L'étude réalisée pour l'OPEPS propose ainsi à juste titre :

– une campagne de sensibilisation au cancer de la prostate à l'adresse du grand public et des professionnels de santé.

À titre d'exemple, on peut mentionner la campagne de sensibilisation entreprise aux États-Unis intitulée « *50 over 50 Prostate Health Challenge* » avec la participation du quadruple vainqueur de l'US Open de tennis, John Mc Enroe, en vue de convaincre les américains âgés de plus de cinquante ans de faire vérifier l'état de leur prostate par leur médecin traitant [(1)].

– une invitation par l'assurance maladie à réaliser un dosage du PSA total à cinquante ans ;

– la construction d'actions spécifiques en direction des populations actuellement écartées du dépistage en raison de conditions socio-économiques de situations géographiques défavorables.

b) Mettre en place des structures départementales chargées de promouvoir le dépistage du cancer de la prostate, à l'instar des structures existantes pour le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal

L'exemple des campagnes organisées pour le dépistage systématique du dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal montre enfin que ces structures départementales jouent un rôle essentiel dans la standardisation des procédures de dépistage et la prise en compte des spécificités de cette étape préalable au diagnostic.

---

(1) Le Monde du 18 mars 2009, p. 21.

Treize recommandations pour améliorer le dépistage et le traitement du cancer de la prostate

Favoriser un dépistage de meilleure qualité

1) Mettre en place et généraliser des instruments d'évaluation de l'agressivité des cancers dès le stade du dépistage

2) Développer la recherche et l'expérimentation sur les marqueurs moléculaires dans des centres de référence.

Améliorer l'organisation du dépistage du cancer de la prostate

3) Clarifier les rôles et les responsabilités dans la chaîne de dépistage, en instituant une procédure standardisé de dépistage

4) Différencier l'usage du dosage de PSA en tant que test de dépistage

5) Développer des référentiels de prise en charge

6) Poursuivre les efforts de standardisation des tests de dépistage et de diagnostic

7) Améliorer les instruments de suivi des conditions de dépistage

8) Moduler la politique de dépistage en la ciblant

Approfondir l'analyse du rapport bénéfice/risque des traitements ainsi que la connaissance des données médico-économiques relatives au dépistage et au traitement du cancer de la prostate

9) Différencier le rapport bénéfice/risque selon le profil des patients

10) Promouvoir les techniques médicales innovantes

11) Poursuivre l'évaluation médico-économique des scénarios de dépistage et des options de traitement du cancer de la prostate

Préparer le dépistage systématique du cancer de la prostate

12) Informer la population sur l'intérêt d'un dépistage du cancer de la prostate

13) Mettre en place des structures départementales chargées de promouvoir le dépistage du cancer de la prostate, à l'instar des structures existantes pour le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal

TRAVAUX DE L'OFFICE

Compte rendu de la réunion du mercredi 1er avril 2009

Présentation de l'étude scientifique réalisée par l'Association Française d'Urologie sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate

M. Pascal Rischmann, président de l'Association Française d'Urologie, a présenté les principales conclusions de l'étude scientifique réalisée pour le compte de l'OPEPS.

M. Pascal Rischmann, président de l'Association Française d'Urologie. Le rapport scientifique que j'ai l'honneur de vous présenter est le résultat du travail d'un consortium réunissant différents spécialistes médicaux, des urologues, des oncologues, des épidémiologistes, des biologistes et des économistes de la santé.

Je rappellerai tout d'abord que la prostate est une petite glande située en dessous de la vessie, au carrefour des voies urinaires et des voies génitales. Cette glande peut grossir de façon bénigne, et elle peut alors être traité par des interventions très simples ; c'est la maladie la plus fréquente. Mais elle est aussi sujette à un cancer, le cancer de la prostate, qui se développe en périphérie de la glande et qui se manifeste par des symptômes cliniques très tardifs. C'est ce qui fait l'intérêt du dépistage. Les caractéristiques de ce cancer font qu'il tue rarement avant dix ans – cela dépend bien entendu du moment où il est découvert – mais il tue presque toujours vingt ans après son début.

La question du dépistage est souvent mal comprise, car il s'agit de faire la différence entre le dépistage et le diagnostic. Le test de dépistage *Prostate specific antigen* (PSA) ne signe pas spécifiquement la présence d'un cancer de la prostate mais une anomalie plus générale de la prostate. Il est toutefois utilisé pour dépister des populations éventuellement suspectes de cancer prostatique. Le seul test parfaitement sûr est la biopsie de la prostate : c'est un test diagnostique.

Le dépistage du cancer de la prostate connaît une double actualité. D'une part, le Professeur Jean-Pierre Grünfeld a préconisé, dans le rapport qu'il vient de remettre au Président de la République sur le plan Cancer, une politique nationale de dépistage du cancer de la prostate. D'autre part, nous venons de prendre connaissance des résultats de la plus grande étude européenne réalisée sur l'intérêt du dépistage et son impact sur la mortalité : elle va dans le même sens.

Notre étude scientifique est également convergente.

Pour résumer les travaux du consortium, nous avons fait un certain nombre de constats.

Tout d'abord, le cancer de la prostate est un problème de santé publique : il y a actuellement plus de 65 000 nouveaux cas de cancers chaque

année et on enregistre entre 9 000 et 10 000 décès par an. Un homme qui est né avant 1940 a un risque de plus de 18 % d'avoir un cancer de la prostate avant l'âge de soixante-quinze ans et l'on sait qu'à cet âge l'espérance de vie est encore de dix ans. Deuxième constat, le dépistage du cancer de la prostate est pratiqué par plus de 80 %, voire 90 % des médecins généralistes. Il faut en effet rappeler que les médecins généralistes sont en première ligne pour le dépistage même si leur information doit être améliorée. Troisième constat, l'information des patients est insuffisante : un tiers des personnes qui vont réaliser un dosage de PSA dans un laboratoire ne savent pas pourquoi ils font cet examen et deux tiers ne sont pas en mesure de répondre à des questions simples concernant l'intérêt de ce test. Quatrième constat, on constate des hétérogénéités dans les pratiques de dépistage du cancer de la prostate sur le territoire national, à l'instar de ce que l'on peut aussi constater pour le cancer du sein et pour le cancer colorectal. Les variations vont de un à deux, principalement entre le Sud-Est et le Nord-Ouest. Cinquième observation, les dépistages ne suivent pas les recommandations professionnelles : le dépistage est inutilement proposé par 40 % des médecins généralistes à des hommes de plus de soixante-quinze ans. La sixième remarque concerne l'interprétation des résultats de dosage de PSA, qui varient selon les laboratoires. Il y a un travail à faire d'homogénéisation des tests, afin d'avoir des résultats plus clairs. Il faut également prendre en compte les conclusions de l'étude européenne *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, que j'ai mentionnée précédemment, et qui est une des études épidémiologiques majeures de ce début du siècle. Elle montre, à partir d'une cohorte de 190 000 personnes, une diminution de plus de 20 % de la mortalité par cancer de la prostate grâce à la pratique du dépistage chez les hommes de cinquante-neuf à soixante-cinq ans. En France depuis 1990, il a été constaté, concomitamment au développement du dépistage, une réduction de 7 % par an de la mortalité en moyenne. Aux États-Unis, la réduction de la mortalité depuis 1990 est de 50 %, uniquement du fait du développement du dépistage. On constate toutefois deux phénomènes de surmortalité spécifiques, d'une part, chez les hommes jeunes, de moins de cinquante-cinq ans et, d'autre part, chez les personnes pour lesquelles le diagnostic de cancer a été fait à un stade trop avancé. Enfin, il faut remarquer qu'une partie des traitements pourrait être évitée, notamment les traitements hormonaux. Il apparaît en effet qu'un tiers des patients pour lesquels la maladie est encore localisée à la prostate sont traités par hormonothérapie, alors que ces traitements ne sont pas utiles à ce stade. Pour finir, on observera que le coût moyen de prise en charge d'un patient en France est comparable à celui dans les autres pays développés, un peu en-dessous de 10 000 euros.

Pour ce qui est des propositions d'action, il faut tout d'abord améliorer l'information du public sur l'intérêt et les conséquences du dépistage. Il faut renforcer la formation des médecins généralistes en matière de dépistage. L'Association Française d'Urologie recommande de dépister systématiquement le cancer de la prostate pour les personnes entre cinquante et soixante-cinq ans et de manière individuelle entre soixante-six et soixante-quatorze ans. Les études épidémiologiques ne montrent toutefois pas de bénéfices nets en termes de

mortalité au-delà de soixante-cinq ans. En ce qui concerne les suites à donner à un test positif, il convient d'éviter de recouvrir systématiquement aux biopsies afin de ne pas exposer les patients à un risque de surdiagnostic, c'est-à-dire au traitement d'un cancer qui n'aurait pas été létal, soit parce que le cancer est trop petit, soit parce que le patient est trop âgé, soit parce que le cancer n'est pas très agressif. Il faut normaliser l'interprétation des biopsies, développer, pour des raisons économiques, les alternatives à l'hospitalisation en cas de biopsies à l'hôpital, et standardiser l'information sur les traitements délivrée au patient lors de la réalisation d'une biopsie après un résultat positif. Enfin, du point de vue des traitements thérapeutiques, il convient de développer les traitements focaux, qui permettent de traiter seulement la partie atteinte de la prostate.

En conclusion, il faut mieux cibler la population à dépister pour éviter les surdiagnostics et les surtraitements ; il faut mieux former les médecins en général à la politique de dépistage ; il faut développer les marqueurs d'activité prostatique et les études relatives à la surveillance sans traitement des cancers diagnostiqués ainsi qu'aux traitements focaux.

M. Gérard Bapt, député. Qu'en est-il des traitements par radiothérapie ? Y a-t-il des progrès dans la capacité de ces traitements à cibler les zones cancéreuses ?

M. Pascal Rischmann, président de l'Association Française d'Urologie. Il y a deux techniques, la radiothérapie conformationelle, qui est pratiquée de manière externe, et la curiethérapie, qui consiste à implanter des grains de matière radioactive à proximité des zones cancéreuses. Globalement, on peut dire qu'il n'y a pas de supériorité démontrée d'un traitement par rapport à un autre. En réalité, on va de plus en plus, en cancérologie, et ce n'est pas spécifique à la prostate, vers des traitements individualisés. La radiothérapie est, pour faire simple, plus spécialement indiquée pour les personnes de plus de soixante-dix ans.

M. Nicolas About, sénateur, président. La durée d'évolution du cancer de la prostate, dont vous avez dit qu'elle était supérieure à dix ans, est-elle fonction de l'âge du patient ? Quel est de taux de guérison après traitement ?

M. Pascal Rischmann, président de l'Association Française d'Urologie. Les formes du cancer de la prostate ne varient pas en fonction de l'âge. Mais leur potentiel d'évolution est différent : plus le cancer atteint un patient jeune, plus celui-ci a de risques d'en mourir. Même si, heureusement, il n'y a pas beaucoup de personnes atteintes d'un cancer entre cinquante et cinquante-cinq ans, elles ont plus de 50 % de chances d'en mourir.

M. Bernard Debré, député, rapporteur. Plus un cancer est agressif – on peut évaluer cette agressivité grâce à un examen anatomopathologique – plus les traitements sont inefficaces et plus le pronostic est mauvais.

M. Pascal Rischmann, président de l'Association Française d'Urologie. L'âge n'a pas d'importance. La pratique clinique nous conduit à distinguer trois

catégories de patients : ceux pour lesquels le risque est faible, ceux pour lesquels le risque est intermédiaire et ceux pour lesquels il est important. Or ces trois catégories se retrouvent à tout âge. Le risque est fonction de l'agressivité cellulaire, ou glandulaire, mais aussi du degré d'extension du cancer : la tumeur a-t-elle dépassé les limites de la glande prostatique, a-t-elle déjà atteint les ganglions lymphatiques ?

M. Bernard Debré, député, rapporteur. Il faut savoir que l'agressivité du cancer au niveau cellulaire, que l'on mesure à l'aide du score de Gleason, évolue lorsque le cancer s'étend. Or on s'aperçoit que plus le score de Gleason est élevé, moins les cellules cancéreuses secrètent de PSA. C'est pourquoi l'on voit parfois des cancers évoluer de manière négative alors que le taux de PSA baisse ! Comme le PSA n'est pas un marqueur spécifique du cancer prostatique, mais seulement du tissu prostatique, les mesures qu'il donne sont imparfaites. Un homme égale un cancer : je veux dire par là que chaque homme malade présente un cas particulier qui doit conduire à un traitement spécifique. Les cancers ont tous des agressivités différentes.

M. Pascal Rischmann, président de l'Association Française d'Urologie. Ce qui est important, c'est de diagnostiquer le cancer tôt afin de pouvoir influer sur son évolution. Si on intervient, par une ablation chirurgicale de la prostate, sur un cancer de faible grade ou de grade intermédiaire, on a plus de 80 % de chance de le guérir. Dans 15 % des cas, on voit réapparaître des taux de PSA élevés au bout de plusieurs années, mais on peut alors mobiliser d'autres moyens thérapeutiques.

M. Bernard Cassou, membre du conseil d'experts de l'OPEPS. Cette étude apporte des informations intéressantes dans un domaine où les données sont encore confuses. Il faut préciser que les résultats connus de l'étude européenne qui a été évoquée concernent l'impact du dépistage sur la mortalité, mais que les résultats en termes de qualité de vie et de coût/efficacité sont encore à venir. Ce que l'on attend, ce sont des propositions claires en matière de dépistage : à quel âge ? quels seuils retenir ? quelle fréquence des tests ?

M. Marc Bernier, député. Dans le rapport que j'avais présenté sur le dépistage du cancer du sein en juin 2004 devant l'OPEPS, il avait été fait un constat similaire sur les disparités géographiques et le besoin de formation des médecins généralistes. Faut-il qu'il y ait également un dépistage systématique pour le cancer de la prostate ?

M. Gilbert Barbier, sénateur, vice-président. Le problème du dépistage, c'est qu'il est parfois anxiogène pour les patients. Lorsqu'ils sont informés de la nature de l'examen, ils peuvent avoir la tentation de consulter un autre médecin pour confirmer, ou infirmer, l'avis de leur médecin traitant.

M. Guy Fischer, sénateur. Le fait que le dépistage soit dépendant du degré d'information des patients a-t-il une influence sur les catégories sociales des

personnes qui en bénéficient ? Par ailleurs, certaines catégories sociales sont-elles plus touchées que d'autres par le cancer de la prostate ?

M. Pascal Rischmann, président de l'Association Française d'Urologie. Le principal argument en faveur du dépistage systématique est son impact positif sur la mortalité : généraliser le dépistage, c'est garantir une baisse d'au moins 20 % de la mortalité. En ce qui concerne les traitements proposés aux patients, on voit que leur répartition est équilibrée : pour 65 000 nouveaux cas annuels, on compte 22 000 opérations d'ablation de la prostate, soit un tiers des patients.

Sur l'environnement, j'indiquerai simplement que les facteurs héréditaires ne sont pas négligeables en matière de cancer de la prostate. En présence d'ascendants atteints, il convient bien évidemment de consulter jeune. Le cas des populations afro-antillaises doit être également mentionné. Il s'agit de populations à risques.

Mme Maryvonne Blondin, sénatrice. J'insisterai pour ma part sur l'importance de la formation des généralistes. Ce sont eux la porte d'entrée du dépistage.

M. Bernard Debré, député, rapporteur. Leur information médicale continue doit être développée. Leur culture en matière de lecture d'image ou de biotechnologie doit être en permanence mise à jour compte tenu des progrès incessants en la matière.

M. Nicolas About, sénateur, président. Il s'agit là d'une priorité. Les unités de valeur de la formation continue doivent être clairement sélectionnées et hiérarchisées.

Il me reste à remercier M. Pascal Rischmann pour son exposé aussi dense qu'éclairant.

(M. Pascal Rischmann quitte la salle, et l'OPEPS examine le rapport de M. Bernard Debré sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate).

Présentation du rapport de M. Bernard Debré, rapporteur, sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate

M. Bernard Debré, député, rapporteur. Le rapport scientifique présenté par l'Association Française d'Urologie contient des éléments intéressants, même si sa qualité formelle n'est pas, loin s'en faut, au niveau que l'on était en droit d'attendre.

Sur le fond, il convient de rappeler qu'elle a été commencée avant que l'on dispose des résultats de deux études de grande ampleur, l'une européenne, l'autre américaine.

Le cancer de la prostate est un cancer relativement fréquent. Actuellement, 150 000 personnes vivent avec ce cancer en France. Les formes de

ce cancer suscitent des réponses différentes en fonction de l'évolutivité de la maladie et de l'âge du patient.

Pour les personnes de plus de soixante-quinze ans, le dépistage ne doit pas être réalisé de façon systématique, mais à la demande du patient. Dans ce cas, le dépistage consiste avant tout en un examen clinique, associé éventuellement à un dosage du PSA. La décision de traiter dépend d'un grand nombre de paramètres : l'âge du patient, ses comorbidités, son espérance de vie ; mais l'intervention chirurgicale est en tout cas à proscrire. Le traitement de référence – les anti-hormones qui opèrent une castration chimique – est idéal ; il est devenu très simple d'emploi puisqu'il n'implique qu'une injection tous les six mois ; il permet d'offrir une amélioration de la qualité de vie à tous les patients de plus de soixante-quinze ans. Ceci ne doit pas être négligé. Ces patients ne mourront peut-être pas du cancer mais, en tout état de cause, ils ne doivent pas être abandonnés.

Pour les personnes entre cinquante et soixante-dix ans, plus le cancer est détecté précocement, plus sont accessibles les traitements curatifs. 90 % des hommes de cette tranche d'âge font faire un dosage de PSA mais cela ne peut pas toujours être considéré comme du dépistage car les dosages sont diversement et globalement mal interprétés. Pour améliorer les pratiques de dépistage, il faut d'abord normaliser les conditions d'analyse des résultats en laboratoire du test de dépistage du PSA. Il faut, de plus, apporter aux médecins généralistes l'information adéquate : le dépistage du cancer de la prostate doit concerner tous les hommes entre cinquante et soixante-dix ans. Il faut avoir, sur cette tranche d'âge, une action systématique de dépistage annuel.

Comme cela a été dit, le taux de PSA n'est pas un marqueur spécifique au cancer de la prostate. Il peut être augmenté par plusieurs types d'affections : une infection aiguë, un adénome de la prostate ou le cancer de la prostate. Mais d'autres indicateurs permettent alors de faire un diagnostic différentiel. Il s'agit tout d'abord du rapport PSA libre sur PSA total. Cette mesure biologique doit être demandée par le médecin généraliste car, quand ce rapport est élevé, l'affection est probablement bénigne et, quand il est faible, l'affection est probablement maligne. Un troisième indicateur complète la panoplie d'instruments : il s'agit de la vélocité du PSA. Dès que l'augmentation du PSA est supérieure à 0,75 nanogrammes par millilitre et par an, c'est un signe inquiétant devant déclencher une réponse appropriée de la part du médecin généraliste, qui doit alors passer le témoin au spécialiste. La valeur du taux du PSA est donc relative : elle doit être analysée au regard de la vélocité du PSA et du rapport PSA libre sur PSA total.

Pour résumer les recommandations au stade du dépistage, il faut que les hommes de cinquante à soixante-dix ans bénéficient d'un dépistage systématique du cancer de la prostate. L'information de PSA doit être renforcée, en montrant que la valeur brute du taux de PSA n'est pas en elle-même une indication suffisante et qu'il faut la confronter à d'autres mesures. Enfin, l'examen clinique – le toucher rectal – doit être systématiquement assorti aux prescriptions de dosage de PSA.

Les traitements ne constituaient pas le centre de l'étude mais quelques idées-force peuvent être dégagées. Le traitement curatif privilégié est l'ablation de la prostate. Il existe plusieurs techniques qui sont en concurrence : la chirurgie à ciel ouvert, la voie cœlioscopique et le recours au robot. Les positions relatives de ces techniques évoluent très vite. La chirurgie à ciel ouvert a été très critiquée en raison du pourcentage d'incontinence et d'impuissance qui y est associé. En réalité, les résultats sont très dépendants de l'opérateur. Les promesses que la technique cœlioscopique a apportées avec elle ne se sont pas réalisées : loin de diminuer, les risques d'incontinence paraissent plutôt augmenter. En revanche, il semble que le recours au robot puisse, pour sa part, apporter une amélioration des suites postopératoires. Il faut aussi évoquer la curiethérapie, qui est l'introduction dans la prostate de grains radioactifs et qui donne des résultats quasiment identiques à ceux de la chirurgie, avec des suites négatives moindres, mais il faut que le score de Gleason soit inférieur à 7 et que le PSA soit inférieur à 15. La radiothérapie conformationnelle est actuellement moins utilisée, car elle provoque des troubles au niveau du rectum et de la vessie ainsi que des cas de tumeurs radio-induites au niveau de la vessie, sous la forme de polypes de vessies. On peut également mettre en œuvre des traitements focaux, par micro-ondes notamment, qui permettent de détruire ponctuellement les foyers cancéreux identifiés mais qui n'empêchent pas les récidives. En tout état de cause, il est évident que, lorsque le cancer a dépassé les limites de la capsule prostatique, ces traitements curatifs sont inutiles, à l'exception de la radiothérapie qui n'est alors plus conformationnelle et dont le champ est élargi aux ganglions lymphatiques. Cela étant, le coût total de prise en charge d'un cancer de la prostate, 12 500 euros en moyenne, est équivalent, voire inférieur à celui d'autres cancers.

En conclusion, les recommandations présentées à l'OPEPS concerne la promotion du dépistage du cancer de la prostate, l'information des médecins généralistes, la standardisation des méthodes et la normalisation des pratiques, ainsi que le développement de la recherche sur les nouveaux marqueurs tumoraux, tels que la sarcosine, qui sont plus spécifiques.

M. Bernard Cassou, membre du conseil d'experts. Une des difficultés en matière de dépistage concerne la cible à atteindre en termes de groupe d'âge. Il convient d'éviter que la filière de soin soit envahie par les plus de soixante-quinze ans. Vos recommandations portent sur les tests – à améliorer – , les médecins – à former – et la population – à mobiliser. Quel doit être l'ordre des priorités ?

M. Bernard Debré, député, rapporteur. Le test du PSA est déjà très largement répandu. Le premier impératif est la formation des médecins généralistes. Il faut faire attention à ne pas reporter sur le patient les difficultés de choix entre les différentes options thérapeutiques. Les patients ne sont pas toujours en position de choisir, parfois du fait de l'information surabondante et souvent complexe devant laquelle ils sont placés, en particulier sur internet.

M. Bernard Cassou, membre du conseil d'experts. Il est clair que les pratiques des généralistes doivent être harmonisées. Ceux-ci doivent être sensibilisés à la nécessité d'accorder du temps au dialogue avec les patients.

M. Gérard Dériot, sénateur, vice-président. On sait que la prescription du dosage de PSA est faite par les médecins généralistes, mais on n'est pas sûr qu'ils se placent véritablement dans une démarche de dépistage. Il faut codifier la procédure de dépistage pour qu'elle soit appliquée de manière uniforme, comme cela a été fait pour le cancer du sein.

M. Bernard Debré, député, rapporteur. Le message à faire passer aux médecins généralistes est, d'une part, qu'il faut toujours privilégier l'examen clinique et, d'autre part, que la valeur brute du PSA doit être complétée par d'autres paramètres, le rapport PSA libre sur PSA total et la vélocité du PSA.

M. Gilbert Barbier, sénateur, vice-président. D'un point de vue étiologique, quelles sont les causes du cancer ?

M. Bernard Debré, député, rapporteur. Il y a certainement un facteur génétique. On observe ainsi que les personnes dont le père a eu un cancer de la prostate à un âge assez avancé, après soixante-quinze ans, en sont souvent victimes plus jeunes. En ce qui concerne les facteurs environnementaux, l'hypothèse d'un lien entre le chlordécone et le cancer de la prostate a été avancée pour expliquer le taux élevé de cancers en Guadeloupe, mais elle n'est fondée sur aucune étude probante et elle néglige le facteur ethnique, le cancer de la prostate étant plus répandu chez les populations de couleur noire. Pour la population asiatique, on observe des taux de cancer plus faibles mais ces taux n'expriment pas forcément l'influence d'un facteur ethnique, dans la mesure où, d'une part, l'alimentation de ces populations est à base de soja, qui contient naturellement des hormones œstrogènes inhibitrices de l'hypophyse, et que, d'autre part, on n'y pratique pas de dépistage… Plusieurs études ont été faites pour évaluer l'influence de l'alimentation au travers de certains aliments, en particulier le lait et la viande, mais on n'a pas trouvé de lien statistique évident. Aucune corrélation n'a non plus été trouvée avec le tabac, l'alcool ou l'activité sexuelle.

Mme Maryvonne Blondin, sénatrice. Mon expérience en matière d'organisation du dépistage du cancer du sein dans le Finistère me laisse penser que si la formation des médecins est essentielle, elle nécessite du temps, des directives claires et peut-être des structures adaptées.

À l'issue de la discussion, l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé a autorisé le dépôt du rapport présenté par M. Bernard Debré en vue de sa publication.

ÉTUDE

ÉTUDE SCIENTIFIQUE [1]

[1] *Nota* : l'étude scientifique est présentée telle qu'elle a été remise à l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé par l'Association Française d'Urologie et sous la seule responsabilité de celle-ci.

Association Française d'Urologie
www.urofrance.org

Étude scientifique sur le dépistage individuel et le traitement précoce du cancer de la prostate en France

COMITÉ DE PILOTAGE ET COORDINATION

Dr Xavier Rébillard,
Pr Bernard Malavaud,
Pr Pascal Rischmann.

PARTENAIRES DU CONSORTIUM RÉUNI POUR L'ÉTUDE SCIENTIFIQUE

SOMMAIRE

MOYENS : RESSOURCES ET COMPOSITION DU CONSORTIUM 15

PARTIE I – ÉTAT DES LIEUX DES PRATIQUES EN VIGUEUR EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE INDIVIDUEL 19

A.- LE RECOURS AUX TESTS DE DÉPISTAGE ET LA FAÇON DONT ILS S'INSCRIVENT DANS LA RELATION ENTRE LES PATIENTS ET LEUR MÉDECIN GÉNÉRALISTE. 19

EDIFICE et EDIFICE2 19

Étude KRISIS 20

Enquête ITEC-Généralistes 22

Enquête ITEC-Patients 28

Groupe de Parole de la Ligue 36

Estimation du nombre de dosages de PSA réalisés en France 37

Analyse de l'évolution des prescriptions de PSA sur l'année 2007 en Languedoc-Roussillon 39

Synthèse 43

B.- PLACE DES MÉDECINS SPÉCIALISTES DANS LE SUIVI DES PATIENTS AU STADE D'UN DÉPISTAGE POSITIF, BILAN DIAGNOSTIQUE ET CARACTÉRISATION DE LA POPULATION BÉNÉFICIANT DU DÉPISTAGE 49

Densité sur le territoire des spécialistes urologues et radiothérapeutes 49

Bras Français de l'étude ERSPC 63

Influence de l'ERSPC sur l'incidence du cancer de la prostate dans le Tarn et l'Hérault 73

Consommation de soins après un dosage de PSA : CRAM Languedoc-Roussillon 82

Trajectoires de soins suite à un test de dépistage positif : arbre de décision 89

Pratiques des médecins généralistes : arbres de décision Auvergne 90

Arbre de décision selon les recommandations de l'AFU 92

Synthèse 92

C.- RAPPEL DES PERFORMANCES, EN TERMES DE FIABILITÉ ET D'EFFICACITÉ, DES TESTS PRATIQUÉS ISOLÉMENT ET EN COMBINAISON, ET INDICATIONS SUR CETTE BASE DE L'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE PRÉCOCE 95

Recommandations de l'Association Française d'Urologie 95

Performances des tests de dépistage 102

Variations du PSA : contrôle de qualité 111

PARTIE II – PARCOURS DE SOINS FAISANT SUITE À UN DIAGNOSTIC POSITIF **127**

Épidémiologie du cancer de la prostate. Rapport FRANCIM-InVS 127

Vieillissement de la population française : projection INSEE / Omphale 2025 et 2050 149

Étude de haute résolution- Cohorte FRANCIM-InVS 2001 154
Parcours de soins 171
Enquête UroFrance sur les prises en charge initiales par les urologues ou radiothérapeutes 173
Utilisation des bases nationales PMSI et Assurance-Maladie : OBSERVA-PUR 194
1. Objectifs du groupe Observa-pur dans l'analyse du cancer de la prostate 198
2. Étude de l'évolution des prescriptions de PSA en France de 2004 à 2007 200
3. Étude de l'évolution de la chirurgie pour cancer de la prostate en France de 1998 à 2007 209
4. Étude des populations traitées pour cancer de la prostate, sélectionnées par chaînage des informations PMSI et SNIIRAM 221
5. Discussion 231
6. Simulations testées pour identifier les patients traités par radiothérapie en établissement privé 238
Répartition géographique des séjours chirurgicaux de traitement du cancer de la prostate 248
Qualité de vie et morbidité des traitements 257
Actions d'amélioration et d'évaluation des pratiques 258
Tableau récapitulatif 265
PARTIE III – ÉVALUATION DES COÛTS DE DÉPISTAGE ET DE TRAITEMENT **267**
A.- ÉVALUATION DES COÛTS DU DÉPISTAGE ET DE LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE EN FRANCE 268
1. INTRODUCTION 268
2. ARBRES DE DÉCISION 269
2.1. Pratiques des médecins généralistes 269
2.2. Recommandations de l'AFU 270
2.3. Recommandations du NCCN (2007) 275
3. VALORISATION DES COÛTS 280
3.1. Le test de dépistage 280
3.2. Biopsies de la prostate 283
3.3. Bilan d'extension 297
3.4. Curage ganglionnaire 298
3.5. La démarche de choix de traitement 298
3.6. Synthèse 298
4. DISCUSSION 301
B.- ÉVALUATION DES COÛTS DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE EN FRANCE 303
1. INTRODUCTION 303
1.1. Évolutions de la prise en charge en cancérologie 303

1.2. Évaluation du coût des prises en charge en population générale 303
1.3. Évaluation des coûts de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate 304
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES 305
2.1. Population 305
2.2. Collecte des données 305
2.3. Stade de la maladie au diagnostic 305
2.4. Stratégies thérapeutiques 306
2.5. Interrogation d'experts 307
2.6. Mesure et valorisation des coûts 307
2.7. Analyse statistique 308
3. RÉSULTATS 308
3.1. Description de la population 308
3.2. Description des coûts de prise en charge 314
3.3 Modélisation du coût total 320
3.4 Modélisation du coût par intervalle 322
3.5 Modélisation par arbre décisionnel 323
4. DISCUSSION 331
5. CONCLUSION 335
ANNEXES 336
Modélisation par arbre décisionnel 338
Modélisation du coût total 343
SYNTHÈSE 343
PARTIE IV – PROPOSITIONS D'AMÉLIORATION DU DISPOSITIF ACTUEL DE DÉPISTAGE ET DE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE 345
A.- DU DÉPISTAGE 345
B.- DES BIOPSIES 347
C.- DU TRAITEMENT 348
CONCLUSIONS 351
ANNEXES 359
QUESTIONNAIRE ENQUÊTE ITEC MÉDECINS GÉNÉRALISTES 361
QUESTIONNAIRE ENQUÊTE ITEC PATIENTS 363
CLASSIFICATION TNM 2002 365
LISTE DES AXES DE D'ÉTUDE ET ACTIONS RÉALISÉES 367
LISTE DES CONTRIBUTEURS 374
RÉFÉRENCES GÉNÉRALES 382
RÉFÉRENCES VALEUR DIAGNOSTIQUE DES TESTS DES DÉPISTAGE 383
RÉFÉRENCES ÉTUDE MÉDICO-ÉCONOMIQUE 385

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

Ce travail a pour objet la réalisation, pour le compte de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS), d'une étude sur le dépistage individuel et le traitement précoce du cancer de la prostate.

L'objet principal est d'actualiser et synthétiser les connaissances sur les pratiques et les coûts en France du dépistage individuel et les modalités des traitements précoces du cancer de la prostate. Il est de regrouper les éléments justifiés permettant à l'OPEPS de mieux connaître les pratiques de dépistage individuel du cancer de la prostate et d'en appréhender les implications pour les patients et la collectivité.

Le travail présenté ici répond aux demandes formulées dans le cahier des clauses particulières (article 3 : contenu de l'étude).

Partie 1 – État des lieux des pratiques en vigueur en matière de dépistage individuel, s'attachant à analyser les circonstances dans lesquelles le dépistage est pratiqué et la conformité des tests réalisés aux référentiels médicaux. Ce chapitre s'appuie sur la réalisation d'enquêtes de terrain.

Partie 2 – Parcours de soins faisant suite à un diagnostic positif, identifiant les traitements mis en œuvre. Ce chapitre s'appuie sur une exploitation des bases de données nationales.

Partie 3 – Évaluation des coûts de dépistage et de traitement, s'attachant à mettre en œuvre une modélisation aussi réaliste que possible des coûts de dépistage et de traitement du cancer de la prostate.

En conclusion de cette étude, sont formulées des propositions d'amélioration du dispositif actuel de dépistage et de traitement du cancer de la prostate.

Contenu de l'étude scientifique (cahier des clauses particulières OPEPS)

Partie 1 – État des lieux des pratiques en vigueur en matière de dépistage individuel.

a. Évaluer le recours aux tests de dépistage au niveau des médecins généralistes :

- apprécier la diffusion des pratiques de dépistage parmi les médecins généralistes, et en préciser les disparités ainsi que les causes ;
- évaluer la conformité des tests pratiqués aux référentiels en vigueur.
- Chiffrer la part du recours au double test sanguin biologique, ainsi que celle des tests réalisés isolément ;
- apprécier la qualité du suivi des patients assuré dans le cadre du dépistage individuel, ainsi que la

régularité du dépistage.

b. Analyser la façon dont le dépistage s'inscrit dans la relation entre les patients et leur médecin généraliste :

- déterminer la part de l'initiative du patient et celle du médecin prescripteur ;
- connaître les mobiles des médecins associés à leurs prescriptions ;
- identifier l'information délivrée par les médecins prescripteurs préalablement au dépistage.

c. Situer la place des médecins spécialistes dans le suivi des patients au stade d'un dépistage positif :

- décrire la prise en charge des patients adressés par les médecins généralistes (nature des examens complémentaires réalisés, procédure suivie lorsque les examens de dépistage sont incomplets, ...).

d. Évaluer les conditions dans lesquelles les examens diagnostiques sont réalisés à la suite de résultats positifs :

- quantifier la proportion de patients donnant suite à un test de dépistage positif ;
- décrire les examens diagnostiques engagés, en distinguant les options possibles (hospitalisation,...) et leur fréquence ;
- évaluer le taux de cancers confirmés par les examens diagnostiques en situation réelle (tenant compte de l'hétérogénéité des pratiques de dépistage).

e. Caractériser la population bénéficiant du dépistage :

- analyser les catégories de bénéficiaires (effectifs selon les classes d'âge) ;
- identifier le nombre de bénéficiaires actuels ne relevant pas des préconisations en matière de dépistage du cancer de la prostate ;
- relever le rôle de l'information dans la démarche initiale des patients ;
- indiquer les principales inégalités, notamment géographiques, constatées dans l'accès au dépistage.

f. Rappeler les performances, en termes de fiabilité et d'efficacité, des tests pratiqués isolément et en combinaison, et indiquer sur cette base l'efficacité du dépistage précoce.

Partie 2 – Parcours de soins faisant suite à un diagnostic positif

a. définir les particularités de la population pour laquelle un cancer de la prostate est diagnostiqué (courbe d'âge, proportion de cancers symptomatiques,...) ;

b. faire le bilan des stratégies de traitement mises en œuvre :

- chiffrer la fréquence des options thérapeutiques retenues, en distinguant notamment traitements curatifs et palliatifs ;
- identifier les critères de choix entre les options thérapeutiques (âge du patient, présence de comorbidités, recours aux tables de Partin,...) ;
- faire le point sur les sources d'information accessibles aux patients (documentation remise par le médecin et autres sources d'information).

c. décrire les parcours de soins suivis par les patients dans chaque option thérapeutique

- recenser les actes médicaux exécutés et leur fréquence, en intégrant les actes réalisés dans le cadre des examens de surveillance ;
- calculer l'influence des autres causes de morbidité, en particulier sur la mortalité.

Partie 3 – Évaluation des coûts de dépistage et de traitement

a. Élaborer un modèle représentatif des coûts au stade du dépistage, du diagnostic et de chaque traitement :

- les coûts de dépistage intégreront le coût d'un dépistage régulier des patients ;

- les coûts de diagnostic incorporeront les coûts des examens en tenant compte des différentes modalités existantes (hospitalisation de jour, ...) ;
- les coûts de chaque traitement seront pris en compte sur toute la durée de vie des patients et seront actualisés. Ils seront établis selon une méthodologie homogène.

b. Consolider les données de coûts de prise en charge médicale :
- établir un coût moyen de dépistage et de traitement pour un patient ;
- calculer l'ensemble des coûts pour une population de 100 000 hommes de la même classe d'âge (50 ans) ;
- calculer l'ensemble des coûts pour une population d'un million d'hommes de plus de 45 ans (intégrant le dépistage non programmé d'une partie des patients âgés).

c. Étudier d'un point de vue économétrique la relation entre le nombre de dosages de PSA et les traitements thérapeutiques effectivement mis en œuvre.

En conclusion : propositions d'amélioration du dispositif actuel de dépistage et de traitement du cancer de la prostate.

En conséquence, les investigations réalisées se fondent sur :
- **les études scientifiques existantes** nationales et internationales sur les pratiques de dépistage et de prise en charge du cancer de la prostate. Leur pertinence – au regard du développement récent des pratiques de dépistage – et leur représentativité nationale sont systématiquement évaluées avant d'être intégrées à l'étude.
- **l'exploitation des bases de données nationales existantes** (Assurance maladie et PMSI, mais aussi bases anatomopathologiques, bases des Registres des tumeurs regroupés dans FRANCIM, bases du groupe ERSPC Tarn Hérault, …)
- **des enquêtes de terrain** sur les pratiques des médecins traitants, médecins spécialistes et le ressenti des patients.

L'étude associe et juxtapose plusieurs travaux collaboratifs initiés préalablement ou réalisés spécifiquement pour le projet par des experts du dépistage du cancer de la prostate et de ses différentes prises en charge sur (1) des revues de littérature et Référentiels de Bon Usage, (2) des analyses des bases de données existantes, (3) des enquêtes de terrain et (4) une analyse médico-économique de la trajectoire de soins après dépistage individuel.

Des propositions sont faites pour optimiser les dispositifs actuels de dépistage et de prise en charge du cancer de la prostate. Des pistes de travaux collaboratifs sont soumis aux agences nationales pour leur permettre d'orienter les divers appels à projets de recherche sur les points sensibles qu'ils soient épidémiologiques, clinique ou de recherche fondamentale.

En complément de l'étude réalisée en réponse aux demandes formulées par l'OPEPS dans son cahier des clauses particulières, l'initiative de l'Office Parlementaire a permis de mobiliser l'ensemble des acteurs nationaux impliqués dans la prise en charge des différents aspects de la pathologie prostatique pour de nombreuses contributions.

Leurs rapports ont été colligés par le consortium et sont présentés sur le site électronique de l'étude (http://www.urofrance.org/index.php?id=projet-opeps-accueil avec, pour y accéder l'identifiant = OPEPS et le mot de passe = PSA).

La liste des intervenants est présentée en annexe.

MOYENS : RESSOURCES ET COMPOSITION DU CONSORTIUM

CONSORTIUM RÉUNI POUR LE PROJET

L'AFU a sollicité la collaboration de plusieurs autres sociétés savantes, associations, ou organismes de tutelles et agences nationales de santé pour contribuer à produire la réponse pour ce rapport scientifique à l'OPEPS sur le dépistage individuel et le traitement précoce du cancer de la prostate. Chacun de ces groupes a donné son accord pour participer au projet et à ses prolongements sous forme de travaux collaboratifs à partir de 2009.

Pour les sociétés savantes : l'Association Française d'Urologie (AFU), la Société Française de Radio-Oncologie (SFRO), la Société Française de Pathologie (SFP), le Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) ; la Société Française de Biologie Clinique (SFBC), la Société d'Imagerie génito-urinaire (SIGU) et l'Académie de Médecine

Les sociétés de Médecine Générale contactées : la Société Française de Médecine Générale (SFMG) et la société française de formation thérapeutique du généraliste (SFTG) n'ont pas donné suite. Dans l'optique des travaux collaboratifs envisagés à la suite de cette étude pour l'OPEPS, une relance sera faite auprès de 4 groupes de médecins généralistes : la SFMG, la SFTG, le collège national des enseignants généralistes (CNGE), la société française de documentation et de recherche en médecine générale (SFDRMG) ainsi qu'auprès du Regroupement des sociétés savantes de médecine générale (RSSMG), organisme d'interface de la médecine générale (SFMG, SFTG, SFDRMG, CNGE) avec les différentes structures et institutions, notamment la HAS.

Pour les associations : la Ligue contre le Cancer, le Réseau FRANCIM, le groupe ERSPC Tarn-Hérault (Groupe français de l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) de l'association régionale de recherche en Onco-Urologie Languedoc Roussillon (ARCOU), le Syndicat National des Médecins Anatomo-Cyto-Pathologistes Français (SNMACPF), l'Association Française des Urologues en Formation (AFUF) ; le Syndicat des biologistes (SdB) et Syndicat National des Biologistes Hospitaliers (SNBH) et l'Institut Universitaire de Recherche Clinique (IURC Montpellier EA 2415).

Pour les agences nationales et établissements publics de santé : la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Institut national du cancer (INCa), l'Union Nationale des Caisses

d'Assurance Maladie (UNCAM), l'échelon médical de la CPAM Languedoc-Roussillon, l'unité INSERM SC8-CépiDC, l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'INSEE.

Pour les sociétés commerciales et sociétés de consultants : ITEC (Investigations Thérapeutiques et Essais Cliniques), IMS Health France, Mr Jean Marc Macé (géographe de santé), MHC Consulting, Axoïde et Normind.

Le président de l'ANAMACANCER DE LA PROSTATE (Association nationale des malades du cancer de la prostate) a été audité. Ses positions sont rapportées.

Plusieurs personnes sollicitées n'ont pu participer au projet, souvent pour des raisons de disponibilité, suite à des engagements préalables.

Trois personnalités, contactées au vu de leur engagement médiatique d'opposition au dépistage et au traitement du cancer de la prostate n'ont pas souhaité participer à cette étude, précisant que plutôt que d'aborder la question du « dépistage individuel et du traitement précoce du cancer de la prostate », elles auraient préféré discuter « les arguments permettant de justifier la pratique actuelle du dosage de PSA en France, laquelle aurait abouti à multiplier par 4 la fréquence du cancer de la prostate entre 1980 et 2005 à taille de population égale et à âge égal et par 4 la fréquence de l'impuissance et/ou de l'incontinence ».

COMITÉ DE PILOTAGE ET COORDINATION

La coordination du projet est assurée pour l'AFU, signataire du marché public avec l'OPEPS, par 3 urologues désignés par le Conseil d'Administration de l'AFU : Dr X. Rébillard (Comité des Pratiques Professionnelles de l'AFU), Pr B. Malavaud (Comité d'Évaluation de l'AFU) et Pr P. Rischmann (Président de l'AFU).

DESCRIPTION DES AXES DU PROJET

Pour répondre aux questions posées dans le cahier de clauses particulières de l'OPEPS, le consortium réuni autour de l'AFU a défini lors de la rédaction de la réponse à l'appel d'offre OPEPS plus de 20 actions confiées à des groupes pluridisciplinaires, pluri-professionnels intégrant des membres qualifiés des équipes du consortium et des experts reconnus.

Faisant suite aux premières réunions entre les contributeurs au projet, il a été décidé de dépasser le cadre strict des questions posées par l'OPEPS et d'enrichir le travail commun d'actions supplémentaires non décrites dans la proposition initiale. Le nombre d'action du projet a ainsi été porté à plus de 80. Ces points ont fait l'objet de

développements particuliers. Un encadré de certains messages forts ou actions d'amélioration proposés sur ces thèmes de travail complémentaires est présenté dans le corps du texte de l'étude scientifique. Toutes les contributions sont proposées en annexe.

Au total, les actions conduites pour réaliser l'étude scientifique et renseigner l'OPEPS sur l'état des lieux en France du dépistage individuel et du traitement précoce du cancer de la prostate sont réparties en 8 groupes principaux. Un coordonnateur est identifié pour chaque groupe d'action et un responsable pour chacune des actions.

La structuration de ces groupes d'actions est la suivante :

GROUPE 1 : ÉTATS DE L'ART ET REVUES SYSTÉMATISÉES DE LA LITTÉRATURE, groupe réparti en 32 actions.

- Épidémiologie du cancer de la prostate ; travail réparti en 9 actions sous la coordination du Pr H. Sancho-Garnier
- Tests biologiques de dépistage ; travail réparti en 6 actions sous la coordination du Pr M. Zerbib
- Tests diagnostiques du cancer de la prostate ; travail réparti en 4 actions sous la coordination du Pr A. Villers
- Revue des recommandations de traitement ; travail réparti en 4 actions sous la coordination du Pr M. Soulié
- Politiques de santé, Sciences humaines et sociales et cancer de la prostate ; travail réparti en 9 actions sous la coordination du Dr JL Davin

GROUPE 2 : Présentation des données du Bras Français de l'ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) ; travail réparti en 8 actions sous la coordination du Pr A Villers

GROUPE 3 : Registres des tumeurs ; travail réparti en 4 actions sous la coordination du Dr P. Grosclaude

Groupe 4 : Recensement des sources d'information patients ; travail réparti en 4 actions sous la coordination du Pr F. Larra et du Dr P. Bergerot

Groupe 5 : Enquêtes de pratiques ; travail réparti en 12 actions sous la coordination du Dr JL Moreau

GROUPE 6 : Analyses des bases de données disponibles ; travail réparti en 12 actions

- OBSERVA-PRO, correspondant à une seule action associant les bases de l'Assurance Maladie et du PMSI sous la coordination du Pr B. Lukacs
- Bases de données médicales sur cancer de la prostate et bases RCP, correspondant à une seule action
- Autres bases et représentations ; travail réparti en 5 actions sous la coordination du Pr E. Chartier Kastler

GROUPE 7 : Analyses médico-économique, réparties en 13 actions sous la coordination du Pr F Bladou

- Modélisations ; travail réparti en 2 actions sous la coordination du Dr L Molinier et du Pr JP Daurès
- Analyse des coûts de prise en charge; travail réparti en 11 actions sous la coordination du Pr F. Bladou

GROUPE 8 = GROUPE AUDIT DU PRÉ RAPPORT sous la coordination du Pr P Rischmann

Le détail de ces axes de travail, incluant l'accès direct aux contributions et documents joints se trouve en annexe.

ACCÈS AU TEXTE INTÉGRAL DES CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES

Le texte complet de chacune des contributions scientifiques est disponible sur un espace réservé initialement pour les contributeurs et relecteurs du projet et désormais également pour les membres de l'OPEPS sur le site de l'Association Française d'Urologie (www.urofrance.org)/. L'adresse exacte de connexion est (http://www.urofrance.org/index.php?id=projet-opeps-accueil avec, pour accéder aux contributions, l'identifiant = OPEPS et le mot de passe = PSA).

PARTIE I – ÉTAT DES LIEUX DES PRATIQUES EN VIGUEUR EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE INDIVIDUEL

Contenu de l'étude scientifique *(cahier des clauses OPEPS)*

1 – État des lieux des pratiques en vigueur en matière de dépistage individuel.

Cette partie de l'étude s'attache à analyser les circonstances dans lesquelles le dépistage est pratiqué et la conformité des tests réalisés aux référentiels médicaux.

Elle s'appuie sur la réalisation d'enquêtes de terrain. L'étude cherche notamment à :

a. Évaluer le recours aux tests de dépistage au niveau des médecins généralistes

- apprécier la diffusion des pratiques de dépistage parmi les médecins généralistes, et en préciser les disparités ainsi que les causes ;
- évaluer la conformité des tests pratiqués aux référentiels en vigueur. Chiffrer la part du recours au double test recommandé ainsi que celle des tests réalisés isolément ;
- apprécier la qualité du suivi des patients assuré dans le cadre du dépistage individuel, ainsi que la régularité du dépistage.

b. Analyser la façon dont le dépistage s'inscrit dans la relation entre les patients et leur médecin généraliste :

- déterminer la part de l'initiative du patient et celle du médecin prescripteur ;
- connaître les mobiles des médecins associés à leurs prescriptions ;
- identifier l'information délivrée par les médecins prescripteurs préalablement au dépistage.

A.- Le recours aux tests de dépistage et la façon dont ils s'inscrivent dans la relation entre les patients et leur médecin généraliste.

La diffusion des pratiques de dépistage a été abordée dans sept enquêtes récentes, dont deux organisées dans le cadre du présent projet (enquêtes ITEC généralistes et ITEC patients) :

1- Les 2 enquêtes TNS-SOFRES / EDIFICE 1 et EDIFICE 2 des laboratoires Roche après des médecins généralistes et des patients sur les thémes du dépistage des cancers du sein, du colon, de la prostate et du poumon.
2- Les 3 études IPSOS – AFU / KRISIS sur le cancer de la prostate auprès des médecins généralistes (2005) et des patients (2006 et 2007)
3- Le 2 enquêtes ITEC – AFU auprès des médecins généralistes et des patients (avec le concours de SFBC et SdB).

EDIFICE et EDIFICE2

Dès 2005, à l'initiative du laboratoire ROCHE et en collaboration avec la

TNS-Sofres, a été lancé le programme EDIFICE afin de mieux comprendre les comportements de la population française et des médecins généralistes vis-à-vis du dépistage de quatre cancers, sein, côlon, prostate, poumon. Deux enquêtes téléphoniques ont eu lieu en 2005-2006 et 2007-2008 portant sur un échantillon représentatif de la population française (2005-2006 : 1600 personnes âgées de 40 à 65 ans, 2007-2008 : 1800 personnes de 40 à 85 ans) et des médecins généralistes (600 Médecins généralistes).

La première enquête montre que l'acceptation de la population interrogée au principe de dépistage du cancer de la prostate est bonne (36% des hommes déclaraient avoir eu un test de dépistage), intermédiaire entre le cancer du sein (93%) et celui du colon (25%). On notait une amélioration de cette adhésion en 2007, tant pour la prostate (49%, +13%) que pour le colon (38%, +13%) [1]. Ainsi un homme sur deux a déjà eu une action de dépistage et plus de 80% souhaitaient renouveler le test.

Parmi les sujets n'ayant jamais été dépistés, 57% avaient l'intention de réaliser un dosage du PSA, montrant une très large acceptation de la population masculine au principe du dépistage du cancer de la prostate.

L'origine du dépistage était la recommandation du médecin (55% des cas), bien avant les actions de sensibilisation dans les médias (5%), les recommandations de l'entourage (5%) ou l'initiative personnelle (3%) (EDIFICE 2, action OPEPS 5.8).

Un dosage du PSA était prescrit en première intention dans 81% des cas en 2007, associé à un toucher rectal (39%) ou une échographie (15%). Echographie et toucher rectal sont moins utilisés qu'en 2005 (30% et 46%), alors que le recours au dosage sanguin du PSA est devenu prédominant (52% en 2005, 65% actuellement).

Concernant les médecins généralistes, une majorité (86% en 2005, 88% en 2007) considère que « le dépistage précoce du cancer de la prostate augmente l'espérance de vie » et deux tiers recommandent « systématiquement » ce dépistage à leurs patients, 30% « souvent ». Le dosage sérique apparaissant comme la modalité principale de dépistage (96%) avant le toucher rectal (64%) et l'échographie (24%). En moyenne, 2,5 examens sont associés par le médecin généraliste montrant un recours très fréquent, voire systématique, à une combinaison de plusieurs tests.

Étude KRISIS

L'Association Française d'Urologie a conduit avec la société Ipsos en 2005 une étude selon la technique des « focus groups », pour évaluer les motivations des médecins généralistes à proposer un test de dépistage du cancer de la prostate à leurs patients. L'objectif était d'identifier leur degré de connaissance, de révéler leurs attentes et de rechercher les leviers les mieux adaptés pour favoriser le dépistage du cancer de la prostate (étude IPSOS KRISIS) [2].

Trois groupes de médecins généralistes ont été constitués : des médecins très actifs en matière de dépistage, des médecins moins à l'aise avec ce sujet ou des médecins s'en remettant systématiquement aux Urologues.

Cette étude mettait en avant :

- les difficultés rencontrées par les médecins généralistes pour aborder le problème de la prostate dans le cadre d'une consultation.
- la peur de gêner le patient, lorsqu'il s'agit de poser des questions sur la sexualité.
- la difficulté des hommes à s'exprimer spontanément sur le sujet (abordé à la sauvette, au moment de quitter le cabinet médical de consultation).
- à la différence des femmes qui entrent très jeunes dans un circuit d'accompagnement, vécu très positivement pour les aider au fur et à mesure qu'elles vivent règles, sexualité, grossesse, ménopause...
- d'où l'idée qu'il serait bon de sensibiliser les hommes plus jeunes, par exemple dès 40 ans, afin de faciliter l'introduction, à partir de 50 ans, de gestes diagnostiques.

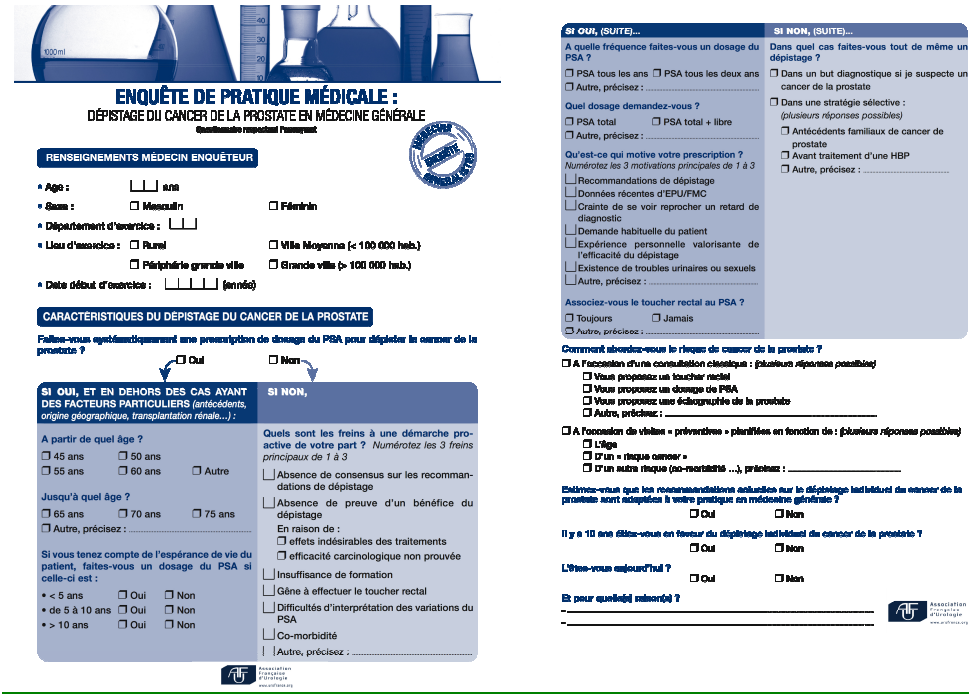
Pour tous, le dépistage du cancer de la prostate était un sujet difficile à aborder naturellement dans le cadre d'une consultation pour un autre motif. Ils se sentaient désemparés à l'égard de la prostate, qui semble réunir plusieurs connotations négatives, à la fois sexuelles, plus ou moins scatologiques et psychologiquement dégradantes. Ils insistaient sur un manque d'informations et sur la diffusion non structurée d'idées contradictoires (ex : controverses sur l'échographie prostatique endorectale) qui ne leur permettaient pas d'être sûr de soi et de préconiser le mode de dépistage le mieux adapté.

Les médecins participant à ces « focus groups » suggéraient que la démarche de dépistage soit mieux structurée par les sociétés savantes de médecine générale, de spécialité et par les institutions de santé publique afin d'avoir en urologie une démarche de prévention de même influence sociétale que celle développée en gynécologie. Ils reconnaissent aux urologues un rôle majeur d'accompagnement notamment par le biais de sessions de formation continue et réclament plus d'interactivité avec les urologues et la mise à disposition d'outils pour relayer les campagnes et favoriser le dialogue.

Enquête ITEC-Généralistes

L'Association Française d'Urologie et les partenaires du consortium ont mandaté la société ITEC service pour conduire auprès d'un échantillon représentatif (sexe, région d'exercice, …) d'au moins 500 médecins généralistes une enquête déclarative des pratiques, nationale, transversale, multicentrique en condition réelle de prise en charge. L'objectif était « d'évaluer les pratiques actuelles des médecins généralistes en matière de dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, de déterminer leurs motivations à prescrire ce dosage et de connaître les évolutions récentes et déclarées de cette approche ».

Le questionnaire standardisé établi par le conseil scientifique de l'étude a été adressé par courrier à 5000 médecins généralistes dans l'objectif de recevoir au moins 500 réponses analysables. Plus de mille réponses ont été obtenues en moins de 3 semaines, témoignant de l'intérêt porté à cette question.



ENQUÊTE DE PRATIQUE MÉDICALE :
DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE EN MÉDECINE GÉNÉRALE
Questionnaire respecté l'anonymat

RENSEIGNEMENTS MÉDECIN ENQUÊTEUR

- Age : ☐☐ ans
- Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
- Département d'exercice : ☐☐
- Lieu d'exercice : ☐ Rural ☐ Ville Moyenne (< 100 000 hab.) ☐ Périphérie grande ville ☐ Grande ville (> 100 000 hab.)
- Date début d'exercice : ☐☐☐☐ (année)

CARACTÉRISTIQUES DU DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Faites-vous systématiquement une prescription de dosage du PSA pour dépister le cancer de la prostate ? ☐ Oui ☐ Non

SI OUI, ET EN DEHORS DES CAS AYANT DES FACTEURS PARTICULIERS *(antécédents, origine géographique, transplantation rénale…)* :

A partir de quel âge ?
☐ 45 ans ☐ 50 ans ☐ 55 ans ☐ 60 ans ☐ Autre

Jusqu'à quel âge ?
☐ 65 ans ☐ 70 ans ☐ 75 ans ☐ Autre, précisez : ……

Si vous tenez compte de l'espérance de vie du patient, faites-vous un dosage du PSA si celle-ci est :
- < 5 ans ☐ Oui ☐ Non
- de 5 à 10 ans ☐ Oui ☐ Non
- > 10 ans ☐ Oui ☐ Non

SI NON,

Quels sont les freins à une démarche pro-active de votre part ? *Numérotez les 3 freins principaux de 1 à 3*
☐ Absence de consensus sur les recommandations de dépistage
☐ Absence de preuve d'un bénéfice du dépistage
En raison de :
☐ effets indésirables des traitements
☐ efficacité carcinologique non prouvée
☐ Insuffisance de formation
☐ Gêne à effectuer le toucher rectal
☐ Difficultés d'interprétation des variations du PSA
☐ Co-morbidité
☐ Autre, précisez : ……

SI OUI, (SUITE)…

A quelle fréquence faites-vous un dosage du PSA ?
☐ PSA tous les ans ☐ PSA tous les deux ans ☐ Autre, précisez : ……

Quel dosage demandez-vous ?
☐ PSA total ☐ PSA total + libre ☐ Autre, précisez : ……

Qu'est-ce qui motive votre prescription ? *Numérotez les 3 motivations principales de 1 à 3*
☐ Recommandations de dépistage
☐ Données récentes d'EPU/FMC
☐ Crainte de se voir reprocher un retard de diagnostic
☐ Demande habituelle du patient
☐ Expérience personnelle valorisante de l'efficacité du dépistage
☐ Existence de troubles urinaires ou sexuels
☐ Autre, précisez : ……

Associez-vous le toucher rectal au PSA ?
☐ Toujours ☐ Jamais ☐ Autre, précisez : ……

SI NON, (SUITE)…

Dans quel cas faites-vous tout de même un dépistage ?
☐ Dans un but diagnostique si je suspecte un cancer de la prostate
☐ Dans une stratégie sélective : *(plusieurs réponses possibles)*
☐ Antécédents familiaux de cancer de prostate
☐ Avant traitement d'une HBP
☐ Autre, précisez : ……

Comment abordez-vous le risque de cancer de la prostate ?
☐ A l'occasion d'une consultation classique : *(plusieurs réponses possibles)*
☐ Vous proposez un toucher rectal
☐ Vous proposez un dosage de PSA
☐ Vous proposez une échographie de la prostate
☐ Autre, précisez : ……
☐ A l'occasion de visites « préventives » planifiées en fonction de : *(plusieurs réponses possibles)*
☐ L'âge
☐ D'un « risque cancer »
☐ D'un autre risque (co-morbidités …), précisez : ……

Estimez-vous que les recommandations actuelles sur le dépistage individuel du cancer de la prostate sont adaptées à votre pratique en médecine générale ?
☐ Oui ☐ Non

Il y a 10 ans étiez-vous en faveur du dépistage individuel du cancer de la prostate ?
☐ Oui ☐ Non

L'êtes-vous aujourd'hui ?
☐ Oui ☐ Non

Et pour quelle(s) raison(s) ?
- ……
- ……

Figure 1. : Questionnaire d'enquête de pratique médicale renseigné par 1042 médecins généralistes participants (document reproduit en annexe)

L'objectif principal de l'enquête était de connaître le pourcentage de médecins généralistes prescripteurs de façon régulière d'un dosage de PSA au titre du dépistage du cancer de la prostate.

Prises de position en France sur le dépistage Action OPEPS 1.19

L'intérêt du dépistage de masse du cancer de la prostate est discuté :

- Dans l'attente de résultats de niveau de preuve suffisant, il persiste une divergence de position opposant certaines écoles d'épidémiologie à l'Association Française d'Urologie et plusieurs autres sociétés savantes internationales sur la conduite à proposer aux hommes.
- Le résultat des 2 grandes études prospectives randomisées de dépistage en population en cours (ERSPC, PCLO) devraient répondre en 2009-2010 aux questions posées sur le gain en termes de survie spécifique et d'influence sur la qualité de vie par le dépistage.
- L'ANAES / HAS met le médecin au centre de la démarche visant à apprécier la pertinence du dépistage et fournir, au patient en amont des examens, une information complète et objective.
- L'AFU a décidé prendre position dès 2003 et de développer les moyens d'une information équitable et honnête des patients sur les bénéfices et incertitudes concernant le diagnostic précoce du cancer de la prostate et les effets secondaires éventuels des traitements induits. Des recommandations sont diffusées sur la qualité des pratiques et des prises en charge.
- Des campagnes d'information ont été menées par l'AFU auprès de la population et des professionnels de santé, en particulier par voie de presse et par une participation annuelle à la journée européenne des maladies de la prostate.

La grande majorité (90.2 %) des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire propose, en 2007/2008, à ses patients un dépistage régulier par un dosage de PSA. Ce dépistage est effectué à partir de 50 ans pour la majorité des MG (79%).

L'immense majorité poursuit ce dépistage au moins jusqu'à 75 ans, même lorsque l'espérance de vie est de moins de 5 ans (38.5%) ou moins de 10 ans (47.5%), ce qui est en contradiction avec les recommandations en matière de dépistage (recommandations dépistage cancer de la prostate AFU 2003, recommandations 2007 cancer de la prostate AFU-SFRO-GETUG-SFP) qui préconisent un dosage annuel du PSA total de 50 à 75 ans si l'espérance de vie présumée est supérieure à 10 ans [3].

Le dosage est effectué tous les ans (82.9%), plutôt PSA total seul (61.6%) que PSA total + libre (36.2%). Ce dosage s'accompagne d'un toucher rectal systématiquement dans 39.6% des cas, jamais dans 17.8% des cas, et occasionnellement dans 42.6% des cas.

Les motivations d'une prescription régulière sont multiples, et peuvent s'associer chez un même prescripteur. Par ordre décroissant d'importance, nous notons :

- recommandations des sociétés savantes: 64.6%
- expérience personnelle valorisante de l'efficacité du dépistage : 64.4 %

- crainte de se voir reprocher un retard de diagnostic : 39.8%
- existence de troubles urinaires ou sexuels : 34.5%
- données récentes : 33.3%
- demande habituelle : 33.1%

Le risque de cancer de la prostate est abordé dans le cadre d'une consultation classique (99.1%) à la suite de laquelle le dosage du PSA est proposé de manière quasi systématique (92.4%).

Sont effectués en plus (ou à la place dans certains cas) :

- le toucher rectal (46.4%)
- une échographie de la prostate (22.9%)

74% des médecins interrogés estiment que les recommandations actuelles sont adaptées. Il y a 10 ans, 81.3% étaient déjà en faveur d'un dépistage régulier, alors qu'actuellement 90.6% le sont, soit une progression de 9.3% en 10 ans en faveur d'une attitude préventive.

Si la grande majorité des MG prescrit régulièrement un dosage de PSA dans une stratégie de prévention, une minorité (10%) ne le fait pas et il est apparu intéressant de comparer ces 2 populations. Il n'existait aucune différence en termes d'âge, de sexe, d'ancienneté et de lieu d'exercice (rural/urbain). Les médecins ne s'inscrivant pas dans une démarche habituelle de dépistage ont plus souvent répondu par voie électronique que par courrier, suggérant un recours plus fréquent aux moyens modernes de communication dans ce sous-groupe.

Parmi les médecins de cette enquête, 26% seulement estiment que les recommandations actuelles ne sont pas adaptées, mais ce pourcentage est beaucoup plus important parmi les non-prescripteurs (61.5%).

Critères OMS permettant de juger de l'utilité d'un dépistage de masse. Analyse du dépistage du cancer de la prostate. Action OPEPS 1.19

1- La maladie doit représenter un problème important de santé publique	Oui
2- Elle doit exister à un stade latent reconnaissable	Oui
3- L'histoire naturelle de la maladie incluant le développement du stade latent au stade déclaré doit être correctement comprise	Oui
4- Il doit exister un traitement efficace pour les patients atteints de la maladie	Oui, mais risque d'effets indésirables
5- Il doit exister des tests performants pour le dépistage	PSA : sensible, peu spécifique, surdiagnostic
6- Le test doit être acceptable pour la population	Oui
7- Les bénéfices doivent être analysés en intégrant des facteurs économiques	À poursuivre
8- Le dépistage doit diminuer la mortalité due à la maladie dépistée	En attente des résultats des essais randomisés en cours

Réponses attendues
- Point 4 : les traitements sont efficaces et les effets secondaires de moins en moins fréquents du fait des améliorations techniques mises en œuvre
- Point 5 : des avancées dans les moyens du dépistage (nouveaux marqueurs et explorations radiologiques) vont améliorer la spécificité des tests de dépistage et de diagnostic.
- Point 8 : les résultats des études en cours vont répondre à la question principale de la diminution de la mortalité dans un avenir proche. Les résultats intermédiaires semblent encourageants.

L'attitude des médecins généralistes en faveur du dépistage, déjà forte il y a 10 ans (81.3% favorables), a augmenté de près de 10% (90.6% favorables) pendant cette période. Cette évolution est nette chez les médecins généralistes prescripteurs de PSA. L'inverse est observé chez les médecins généralistes non-prescripteurs : 71.3% des non-prescripteurs il y a 10 ans (37% des médecins généralistes interrogés à l'époque) déclarant rester non-prescripteurs.

Tableau 1. - Comparaison des résultats chez les médecins prescripteurs et les non-prescripteurs - Caractéristiques du dépistage de la prostate - Recommandations - Ensemble des médecins (N=1042)

Paramètre	Statistiques	Non prescripteurs *(N=102)*	Prescripteurs *(N=940)*	Total *(N=1042)*	Test du Chi²
Estimez-vous que les recommandations actuelles sont adaptées à votre pratique en médecine générale ?					
Non	*n (%)*	59 (61.5 %)	201 (22.2 %)	260 (26.0 %)	
Oui	*n (%)*	37 (38.5 %)	703 (77.8 %)	740 (74.0 %)	
	Renseigné (n)	**96 (94.1 %)**	**904 (96.2 %)**	**1000 (96.0 %)**	
	Manquant (n)	**6 (5.9 %)**	**36 (3.8 %)**	**42 (4.0 %)**	**(Chi² p)=<.0001**
Il y a 10 ans, étiez-vous en faveur du dépistage individuel du cancer de la prostate?					
Non	*n (%)*	37 (37.0 %)	155 (16.8 %)	192 (18.8 %)	
Oui	*n (%)*	63 (63.0 %)	769 (83.2 %)	832 (81.3 %)	
	Renseigné (n)	**100 (98.0 %)**	**924 (98.3 %)**	**1024 (98.3 %)**	
	Manquant (n)	**2 (2.0 %)**	**16 (1.7 %)**	**18 (1.7 %)**	**(Chi² p)=<.0001**
L'êtes-vous aujourd'hui?					
Non	*n (%)*	72 (71.3 %)	25 (2.7 %)	97 (9.4 %)	
Oui	*n (%)*	29 (28.7 %)	901 (97.3 %)	930 (90.6 %)	
	Renseigné (n)	**101 (99.0 %)**	**926 (98.5 %)**	**1027 (98.6 %)**	
	Manquant (n)	**1 (1.0 %)**	**14 (1.5 %)**	**15 (1.4 %)**	**(Chi² p)=<.0001**

Les pourcentâges sont calculés par rapport aux données renseignées
Enquête de pratique médicale : Dépistage du cancer de la prostate en médecine générale - Date d'édition : 24NOV08

Au total, cette enquête a montré plusieurs points importants:

1. Les médecins généralistes (MG) sont en faveur d'un dépistage régulier du cancer de la prostate par un dosage du PSA (le plus souvent annuel, à partir de 55 ans et au moins jusqu'à 75 ans).

2. L'attitude des MG en faveur du dépistage se fonde sur la compliance aux recommandations de l'AFU et sur une expérience personnelle convergente. On note une tendance au renforcement de cette conviction par rapport à la pratique d'il y a 10 ans.

3. Une très grande majorité des MG déclarent considérer comme acquis la notion de dépistage du cancer de la prostate, par la pratique annuelle d'un dosage de PSA (82%).

4. Les MG déclarent pratiquer un dosage de PSA à titre systématique (92.4%), plus souvent qu'un toucher rectal (46.4%) ou une échographie (22.9%).

5. Les MG non-prescripteurs réguliers de PSA (10%) font état de l'absence de consensus sur les recommandations de dépistage et/ou l'absence de preuve d'un bénéfice de dépistage.

6. Le respect des recommandations AFU n'est pas strict.
   Près de la moitié des MG ne cherchent pas à estimer l'espérance de vie du patient avant de proposer de réaliser un test de dépistage ; 36,2 % associent régulièrement PSA total et PSA libre ; 17,8% des MG déclarent ne jamais pratiquer de toucher rectal et 42,6% occasionnellement.

Les propositions de l'Association Française d'Urologie. Action OPEPS 1.19

Une information claire et loyale de la population sur l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate et de ses traitements, ainsi que sur les risques et incertitudes qu'ils génèrent.
Limiter l'inégalité entre les hommes qui ont accès à l'information sur le dépistage et ceux qui ne l'ont pas ; un diagnostic tardif représente pour certains une véritable perte de chance de guérison.

La recherche du cancer de la prostate dans les populations suivantes :
- les hommes âgés de 50 à 75 ans (avec une espérance de vie de plus de 10 ans), en déconseillant le dépistage chez les patients plus âgés.
- dès l'âge de 45 ans dans les populations à risque (antécédents familiaux ou origine afro-antillaise).

Le dépistage individuel du cancer de la prostate s'effectue par la réalisation annuelle d'un dosage du PSA total et d'un toucher rectal. La pratique d'une échographie endorectale de la prostate et le dosage du PSA libre sont inutiles en première intention
Cette attitude s'affine progressivement. L'accent est mis sur l'utilité de l'examen clinique par le toucher rectal, l'intervalle entre les dosages et sur la surveillance de la cinétique du PSA.

La poursuite de la participation française à l'étude randomisée européenne de dépistage ERSPC devrait permettre de préciser la cible des patients à dépister, les outils de dépistage les mieux adaptés, leur utilisation optimale et définir quelle population pourrait bénéficier d'une option de surveillance avec traitement différé.

La diffusion aux acteurs de soins des règles de bonne pratique clinique (diagnostic, traitement, suivi) et l'évaluation continue de ces pratiques.

L'évaluation des procédures de surveillance active et des nouvelles thérapeutiques par l'ensemble des acteurs.

Les enquêtes qualitatives Krisis (actions OPEPS 5.2 et 5.7)

Les 3 enquêtes qualitatives Krisis réalisées pour l'AFU à l'occasion des journées européennes de la prostate ont permis d'explorer :

- les connaissances et les représentations de la prostate,
- les facteurs de dialogues entre les hommes et leurs médecins généralistes,
- le rapport à la sexualité et à la santé sexuelle.

En 2005, **la première étude IPSOS Krisis (action OPEPS 5.7) destinée à faire l'état des lieux des connaissances masculines sur la prostate** parvenait à ces conclusions :

- les connaissances des hommes sur la prostate sont souvent floues ;
- les hommes attendent qu'on leur en parle (médecin généraliste, campagne nationale d'information) mais ne font pas le premier pas pour en parler spontanément à leur médecin ;
- parce qu'ils ne veulent pas s'occuper d'un organe dont les problèmes signent la fin d'une période de plénitude de la masculinité et l'entrée dans la vieillesse : « *On devient un vieux quand on a des problèmes de prostate » ;*
- ils connaissent mal les pathologies prostatiques et leurs traitements dont ils redoutent des effets secondaires, notamment sexuels ;
- ils attendent l'apparition de symptômes pour consulter.

Par ailleurs, les attentes en matière d'information mettaient en avant la nécessité de communiquer :
- de manière positive
- sur la santé plutôt que sur la maladie
- en dédramatisant

En 2007, l'étude Krisis portant sur l'exploration des discours sur la sexualité révélait l'opposition entre des hommes :

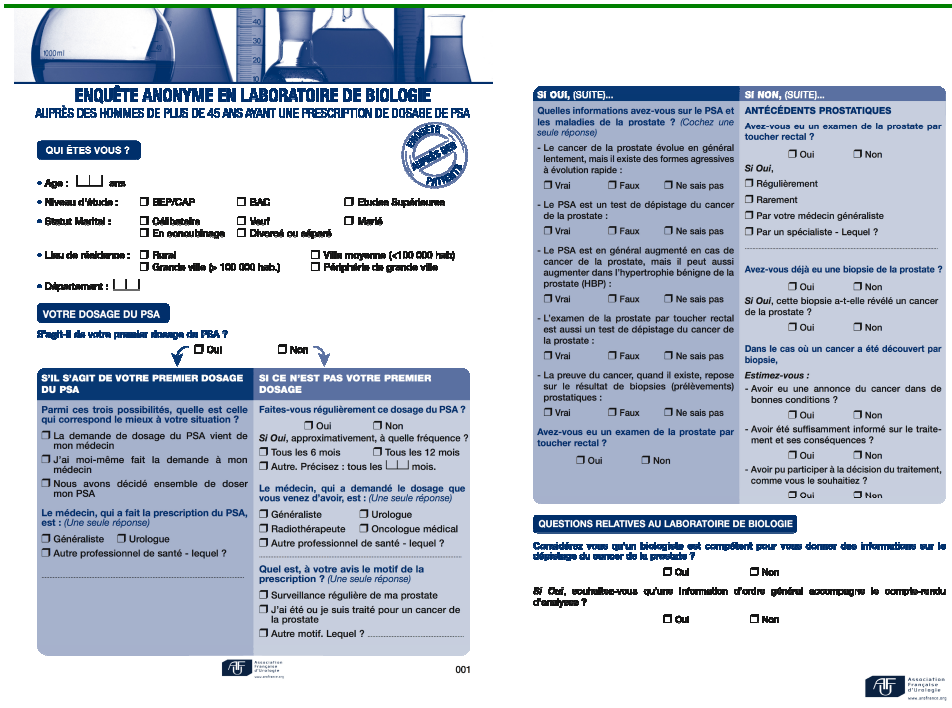
- angoissés à l'égard de leur pratique sexuelle, moins réceptifs aux discours de prise en charge ;
- et des hommes responsables de leur capital sexuel, adoptant souvent une attitude proactive à l'égard des pathologies de la prostate, comme des troubles sexuels.

Les conclusions soulignant notamment *l'importance d'un discours informatif, pratique et surtout pas culpabilisant.*

Enquête ITEC-Patients

L'objectif principal de cette enquête était d'évaluer l'origine et les déterminants de la prescription du dosage du PSA, auprès des sujets se présentant dans les laboratoires d'analyses biologiques dans le cadre d'un premier dosage de PSA ou d'un dosage de suivi par le biais d'une enquête des pratiques, nationale, transversale, multicentrique, réalisée en condition réelle de prise en charge.

La taille prévue de l'échantillon de cette enquête était de 1000 patients. Un courrier a été adressé à 500 directeurs de laboratoire d'analyses biologiques répartis sur toute la France, 166 centres y ont participé à titre gracieux sous l'égide de la Société Française de Biologie Clinique et du Syndicat des Biologistes. L'implication des laboratoires a été remarquable et l'enquête a pu être déclarée close très rapidement. Les 1 131 premiers questionnaires reçus ont été analysés.



ENQUÊTE ANONYME EN LABORATOIRE DE BIOLOGIE

AUPRÈS DES HOMMES DE PLUS DE 45 ANS AYANT UNE PRESCRIPTION DE DOSAGE DE PSA

QUI ÊTES VOUS ?

• Age : ⌊⌊⌋⌋ ans

• Niveau d'étude : ❒ BEP/CAP ❒ BAC ❒ Etudes Supérieures

• Statut Marital : ❒ Célibataire ❒ Veuf ❒ Marié ❒ En concubinage ❒ Divorcé ou séparé

• Lieu de résidence : ❒ Rural ❒ Ville moyenne (<100 000 hab.) ❒ Grande ville (> 100 000 hab.) ❒ Périphérie de grande ville

• Département : ⌊⌊⌋⌋

VOTRE DOSAGE DU PSA

S'agit-il de votre premier dosage de PSA ? ❒ Oui ❒ Non

S'IL S'AGIT DE VOTRE PREMIER DOSAGE DU PSA

Parmi ces trois possibilités, quelle est celle qui correspond le mieux à votre situation ?

❒ La demande de dosage du PSA vient de mon médecin

❒ J'ai moi-même fait la demande à mon médecin

❒ Nous avons décidé ensemble de doser mon PSA

Le médecin, qui a fait la prescription du PSA, est : *(Une seule réponse)*

❒ Généraliste ❒ Urologue

❒ Autre professionnel de santé - lequel ?

SI CE N'EST PAS VOTRE PREMIER DOSAGE

Faites-vous régulièrement ce dosage du PSA ? ❒ Oui ❒ Non

Si Oui, approximativement, à quelle fréquence ?

❒ Tous les 6 mois ❒ Tous les 12 mois

❒ Autre. Précisez : tous les ⌊⌊⌋⌋ mois.

Le médecin, qui a demandé le dosage que vous venez d'avoir, est : *(Une seule réponse)*

❒ Généraliste ❒ Urologue

❒ Radiothérapeute ❒ Oncologue médical

❒ Autre professionnel de santé - lequel ?

Quel est, à votre avis le motif de la prescription ? *(Une seule réponse)*

❒ Surveillance régulière de ma prostate

❒ J'ai été ou je suis traité pour un cancer de la prostate

❒ Autre motif. Lequel ?

001

SI OUI, (SUITE)...

Quelles informations avez-vous sur le PSA et les maladies de la prostate ? *(Cochez une seule réponse)*

- Le cancer de la prostate évolue en général lentement, mais il existe des formes agressives à évolution rapide : ❒ Vrai ❒ Faux ❒ Ne sais pas
- Le PSA est un test de dépistage du cancer de la prostate : ❒ Vrai ❒ Faux ❒ Ne sais pas
- Le PSA est en général augmenté en cas de cancer de la prostate, mais il peut aussi augmenter dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) : ❒ Vrai ❒ Faux ❒ Ne sais pas
- L'examen de la prostate par toucher rectal est aussi un test de dépistage du cancer de la prostate : ❒ Vrai ❒ Faux ❒ Ne sais pas
- La preuve du cancer, quand il existe, repose sur le résultat de biopsies (prélèvements) prostatiques : ❒ Vrai ❒ Faux ❒ Ne sais pas

Avez-vous eu un examen de la prostate par toucher rectal ? ❒ Oui ❒ Non

SI NON, (SUITE)...

ANTÉCÉDENTS PROSTATIQUES

Avez-vous eu un examen de la prostate par toucher rectal ? ❒ Oui ❒ Non

Si Oui,

❒ Régulièrement

❒ Rarement

❒ Par votre médecin généraliste

❒ Par un spécialiste - Lequel ?

Avez-vous déjà eu une biopsie de la prostate ? ❒ Oui ❒ Non

Si Oui, cette biopsie a-t-elle révélé un cancer de la prostate ? ❒ Oui ❒ Non

Dans le cas où un cancer a été découvert par biopsie, *Estimez-vous :*

- Avoir eu une annonce du cancer dans de bonnes conditions ? ❒ Oui ❒ Non
- Avoir été suffisamment informé sur le traitement et ses conséquences ? ❒ Oui ❒ Non
- Avoir pu participer à la décision du traitement, comme vous le souhaitiez ? ❒ Oui ❒ Non

QUESTIONS RELATIVES AU LABORATOIRE DE BIOLOGIE

Considérez vous qu'un biologiste est compétent pour vous donner des informations sur le dépistage du cancer de la prostate ? ❒ Oui ❒ Non

Si Oui, souhaitez-vous qu'une information d'ordre général accompagne le compte-rendu d'analyses ? ❒ Oui ❒ Non

Figure 2. Questionnaire adressé aux personnes se présentant dans un des 166 laboratoires d'analyse médicale participants pour dosage du PSA. (document reproduit en annexe)

Les patients sont âgés en moyenne de 64,9 ans, mariés le plus souvent (77,8%), et résidant dans toute la France, en proportion équitable entre grandes villes, villes moyennes et campagne.

La forte proportion de patients mariés (supérieure à celle de la population générale au même âge) suggère le rôle important de la conjointe, connu, dans la décision d'un dépistage régulier.

Les résultats sont présentés selon qu'il s'agissait d'un premier dosage (n=217) ou d'une surveillance (n=912) soit dans le cadre du diagnostic précoce (n=702) ou d'un cancer connu (n=126). L'ensemble suggérant que la majorité des dosages de PSA (919/1131, soit 81,2%) en France est pratiquée dans le cadre du diagnostic individuel (« surveillance régulière de ma prostate »).

Pour ce qui concerne un premier dosage, la demande est majoritairemnet initiée par un médecin (72,2%), principalement le médecin généraliste (93,4%). Malgré ce, dans près d'un cas sur cinq, le sujet se dit à l'origine du dépistage.

S'il s'agit du premier dosage du PSA

Paramètre	**Statistiques**	**Total** ***(N=217)***
Parmi ces 3 possibilités, quelle est celle qui correspond le mieux à votre situation?		
La demande de dosage du PSA vient de mon medecin	*n (%)*	153 (72.2 %)
J'ai moi-meme fait la demande a mon medecin	*n (%)*	38 (17.9 %)
Nous avons decide ensemble de doser mon PSA	*n (%)*	21 (9.9 %)
	Renseigné (n)	**212**
	Manquant (n)	**5**
Le médecin qui a fait la prescription du PSA est:		
Generaliste	*n (%)*	197 (93.4 %)
Urologue	*n (%)*	7 (3.3 %)
Autre professionnel de sante	*n (%)*	7 (3.3 %)
	Renseigné (n)	**211**
	Manquant (n)	**6**
Si autre professionnel de santé lequel		
cardiologue	*n (%)*	3 (42.9 %)
diabetologue	*n (%)*	1 (14.3 %)
laboratoire d'analyse	*n (%)*	1 (14.3 %)
pneumologue	*n (%)*	1 (14.3 %)
urgences	*n (%)*	1 (14.3 %)
	Renseigné (n)	**7**
	Manquant (n)	**0**
Avez-vous eu un examen de la prostate par toucher rectal ?		
Non	*n (%)*	141 (67.5 %)
Oui	*n (%)*	68 (32.5 %)
	Renseigné (n)	**209**
	Manquant (n)	**8**

Tableau 2. : Origine de la prescription

Les réponses des participants au questionnaire font apparaître un certain déficit d'information quant au dépistage et ses outils. Si deux tiers des patients savent que le dosage est fait au titre du dépistage du cancer de la prostate (65.7%) et la moitié que le toucher rectal est aussi un test de dépistage (53.4%), au moins un tiers ne savait pas pourquoi cet examen avait été prescrit.

Quelles informations avez-vous sur le PSA et les maladies de la prostate?		
Le cancer de la prostate évolue en général lentement, mais il existe des formes agressives à évolution rapide :		
Faux	*n (%)*	2 (1.0 %)
Vrai	*n (%)*	59 (28.4 %)
Ne sait pas	*n (%)*	147 (70.7 %)
	Renseigné (n)	**208**
	Manquant (n)	**9**
Le PSA est un test de dépistage du cancer de la prostate :		
Faux	*n (%)*	8 (3.8 %)
Vrai	*n (%)*	138 (65.7 %)
Ne sait pas	*n (%)*	64 (30.5 %)
	Renseigné (n)	**210**
	Manquant (n)	**7**
Le PSA est en général augmenté en cas de cancer de la prostate, mais il peut aussi augmenter dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (BBP) :		
Faux	*n (%)*	2 (1.0 %)
Vrai	*n (%)*	42 (20.3 %)
Ne sait pas	*n (%)*	163 (78.7 %)
	Renseigné (n)	**207**
	Manquant (n)	**10**
L'examen de la prostate par toucher rectal est aussi un test de dépistage du cancer de la prostate :		
Faux	*n (%)*	14 (6.7 %)
Vrai	*n (%)*	111 (53.4 %)
Ne sait pas	*n (%)*	83 (39.9 %)
	Renseigné (n)	**208**
	Manquant (n)	**9**
La preuve du cancer, quand il existe, repose sur le résultat de biopsies (prélèvements) prostatiques :		
Faux	*n (%)*	2 (1.0 %)
Vrai	*n (%)*	84 (40.6 %)
Ne sait pas	*n (%)*	121 (58.5 %)
	Renseigné (n)	**207**
	Manquant (n)	**10**

Les pourcentâges sont calculés par rapport aux données renseignées
Enquête anonyme en laboratoire de biologie : Auprès des hommes de plus de 45 ans ayant une prescription de dosage de PSA - Date d'édition : 04DEC08

Tableau 3. Connaissances sur PSA et prostate des patients se présentant pour dosage du PSA

De plus, la plupart des patients ne peuvent répondre à des questions plus précises concernant le dosage et/ou le cancer de la prostate (environ 70%), suggérant une information imparfaite, non adaptée ou mal comprise.

Notons que la prescription de PSA s'accompagne rarement dans les faits de la réalisation d'un toucher rectal selon les patients interrogés (32,5%).

Dans le cas de dosage de suivi ou de surveillance (dépistage, surveillance de pathologie connue), les participants déclarent bénéficier régulièrement de ce dosage (92,9%), tous les ans pour la plupart (59,7%), principalement à l'initiative du médecin généraliste (76,4%). On note ici une plus grande implication des urologues (19,8% des prescriptions) même si la part des médecins généralistes reste largement prédominante (76,4%).

Le toucher rectal semble rester une affaire de spécialiste puisque 27,4% des participants disent ne jamais en avoir subi. Ce geste reste majoritairement effectué par un spécialiste (63.4%), le plus souvent un urologue.

Dosage de suivi ou de surveillance		
Paramètre	**Statistiques**	**Total** ***(N=912)***
Faîtes-vous régulièrement ce dosage du PSA?		
Non	*n (%)*	64 (7.1 %)
Oui	*n (%)*	843 (92.9 %)
	Renseigné (n)	**907**
	Manquant (n)	**5**
Si oui, approximativement à quelle fréquence?		
Tous les 6 mois	*n (%)*	203 (24.1 %)
Tous les 12 mois	*n (%)*	502 (59.7 %)
Autre	*n (%)*	136 (16.2 %)
	Renseigné (n)	**841**
	Manquant (n)	**2**
Le médecin qui a demandé le dosage que vous venez d'avoir est:		
Generaliste	*n (%)*	691 (76.4 %)
Urologue	*n (%)*	179 (19.8 %)
Radiotherapeute	*n (%)*	3 (0.3 %)
Oncologue	*n (%)*	13 (1.4 %)
Autre professionnel de sante	*n (%)*	19 (2.1 %)
	Renseigné (n)	**905**
	Manquant (n)	**7**

Tableau 4. : Circonstances de prescription du PSA (1)

Dosage de suivi ou de surveillance (suite)		
Paramètre	**Statistiques**	**Total** ***(N=912)***
Quel est à votre avis le motif de prescription		
Surveillance reguliere de ma prostate	*n (%)*	702 (77.7 %)
J'ai ete ou je suis traite pour un cancer de la prostate	*n (%)*	126 (14.0 %)
Autre motif	*n (%)*	75 (8.3 %)
	Renseigné (n)	**903**
	Manquant (n)	**9**
ANTECEDENTS PROSTATIQUES		
Avez-vous eu un examen de la prostate par toucher rectal?		
Non	*n (%)*	234 (27.4 %)
Oui	*n (%)*	621 (72.6 %)
	Renseigné (n)	**855**
	Manquant (n)	**57**
Si oui : (N=621)		
A quelle fréquence?		
Regulierement	*n (%)*	186 (46.5 %)
Rarement	*n (%)*	214 (53.5 %)
	Renseigné (n)	**400**
	Manquant (n)	**221**
Par qui?		
Par votre medecin generaliste	*n (%)*	198 (36.6 %)
Par un specialiste	*n (%)*	343 (63.4 %)
dont urologue	*n (%)*	167 (30.8 %)
	Renseigné (n)	**541**
	Manquant (n)	**80**

Tableau 5. : Circonstances de prescription du PSA (2)

Parmi les participants ayant déjà eu un dosage de PSA, un quart a bénéficié d'une biopsie prostatique (27,9%) montrant la présence d'un cancer dans un cas sur deux environ (55,7%).

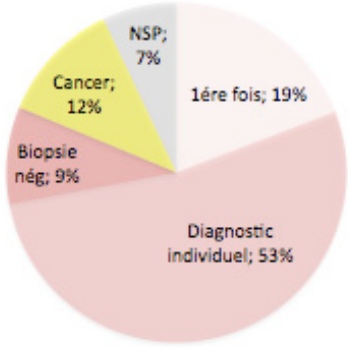
Si ce n'est pas le premier dosage du PSA (suite)		
Paramètre	**Statistiques**	**Total** ***(N=912)***
Avez-vous déjà eu une biopsie de la prostate?		
Non	*n (%)*	621 (72.1 %)
Oui	*n (%)*	240 (27.9 %)
	Renseigné (n)	**861**
	Manquant (n)	**51**
Si oui : (N=240)		
Cette biopsie a-t-elle révélé un cancer de la prostate?		
Non	*n (%)*	105 (44.3 %)
Oui	*n (%)*	132 (55.7 %)
	Renseigné (n)	**237**
	Manquant (n)	**3**

Les pourcentâges sont calculés par rapport aux données renseignées
Enquête anonyme en laboratoire de biologie : Auprès des hommes de plus de 45 ans ayant une prescription de dosage de PSA - Date d'édition : 04DEC08

Tableau 6. : Antécédents de biopsie chez des patients se présentant pour dosage du PSA

Au total, ce travail permet de reconstruire sur une base représentative de 1131 participants, ayant réalisé un dosage du PSA dans leur laboratoire habituel pendant la période de cette enquête, les différentes situations cliniques motivant la prescription de ce dosage. Il apparaît que 12% des hommes réalisaient leur dosage du PSA dans le cadre du suivi d'une maladie cancéreuse prostatique connue et 81% dans une attitude de dépistage individuel. Parmi ces derniers, 19% réalisaient leur premier dosage et 9 % un contrôle à la suite de biopsies de prostate négatives pour une suspicion de cancer (biologique ou clinique).

Figure 3. : Répartition des situations cliniques à l'origine du dosage du PSA chez 1131 participants.



De l'information :

Parmi les participants, ceux qui étaient porteurs d'iun cancer de la prostate connu (12% de l'effectif) avaient le sentiment, dans la très grande majorité des cas, d'avoir été informés sur leur maladie prostatique dans de bonnes conditions (85,4%) et d'avoir pu participer à la prise de décision du choix du traitement (83,3%).

Dans le cas où un cancer a été découvert par biopsie, estimez-vous : (N=132)		
- Avoir eu une annonce du cancer dans de bonnes conditions?		
Non	*n (%)*	19 (14.6 %)
Oui	*n (%)*	111 (85.4 %)
	Renseigné (n)	**130**
	Manquant (n)	**2**
- Avoir été suffisamment informé sur le traitement et ses conséquences?		
Non	*n (%)*	19 (14.8 %)
Oui	*n (%)*	109 (85.2 %)
	Renseigné (n)	**128**
	Manquant (n)	**4**
- Avoir pu participer à la décision du traitement, comme vous le souhaitiez?		
Non	*n (%)*	21 (16.7 %)
Oui	*n (%)*	105 (83.3 %)
	Renseigné (n)	**126**
	Manquant (n)	**6**

Tableau 7. : Information du patient et annonce de la maladie

Les hommes interrogés se présentant pour un dosage de PSA considèrent que le biologiste qui a effectué le dosage est compétent pour délivrer des informations sur le dépistage du cancer de la prostate, et souhaitent qu'une information d'ordre général accompagne le compte rendu d'analyse.

Questions relatives au laboratoire de biologie - Ensemble des patients (N=1129)		
Paramètre	**Statistiques**	**Total** ***(N=1129)***
Considérez-vous qu'un biologiste est compétent pour vous donner des informations sur le dépistage du cancer de la prostate?		
Non	*n (%)*	65 (6.2 %)
Oui	*n (%)*	988 (93.8 %)
	Renseigné (n)	**1053**
	Manquant (n)	**76**
Si oui, souhaitez-vous qu'une information d'ordre général accompagne le compte-rendu d'analyses		
Non	*n (%)*	151 (15.6 %)
Oui	*n (%)*	817 (84.4 %)
	Renseigné (n)	**968**
	Manquant (n)	**20**

Les pourcentâges sont calculés par rapport aux données renseignées
Enquête anonyme en laboratoire de biologie : Auprès des hommes de plus de 45 ans ayant une prescription de dosage de PSA - Date d'édition : 04DEC08

Tableau 8. : Place du Biologiste dans l'information du patient.

Par ailleurs, il existe une bonne corrélation entre la connaissance de la maladie et le fait que la demande du dosage de PSA vienne du patient.

Il se dégage de cette étude les points suivants :

Concernant le premier dosage de PSA

1. Lorsqu'il s'agit d'un premier dosage du PSA (19.2%), sa réalisation a été suggérée par le médecin (72.2%), médecin généraliste dans la grande majorité des cas (93.4%).

2. Une demande émanant du patient lui-même est plus rare (17.9%).

3. La compréhension par les patients de l'utilité du dosage du PSA est hétérogène :
   - 65% des patients disent comprendre que le dosage du PSA est un test de dépistage du cancer de la prostate
   - 30,5% ne savent pas pourquoi cet examen a été demandé….
   - 78,7% ne savent pas que le PSA peut être élevé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.
   - 53,4% savent que le toucher rectal est aussi un moyen de dépistage .
   - 40,6% savent que le diagnostic de cancer de la prostate est assuré par une biopsie de la prostate.

   - 32,5% des patients faisant réaliser leur premier dosage de PSA ont aussi eu un toucher rectal. Dans l'enquête OPEPS MG, 46,4% des MG déclarent réaliser un TR systématiquement.

Concernant les dosages itératifs du PSA

1. 92,9% des patients, interrogés alors qu'ils allaient réaliser un dosage de PSA dans leur laboratoire, déclarent faire régulièrement un dosage du PSA, annuel pour 59.7% d'entre eux (dans l'enquête OPEPS MG, 83% des MG disent proposer un dosage annuel de PSA).

2. Parmi les patients ayant déjà eu antérieurement des dosages du PSA, 77,7% des patients déclarent réaliser ces dosages dans une option de dépistage et 14% dans le cadre de la surveillance d'un cancer de la prostate connu.

3. 72,6% des patients ont déjà eu un toucher rectal (régulièrement pour 46,5%, rarement pour 53,5%).

4. Ce TR est le plus souvent effectué par un spécialiste (63.4%) que par un généraliste (36.6%). Le spécialiste est dans 81.5% des cas un urologue.

5. Pour les patients dont ce n'est pas le premier dosage, 27,9 % ont eu déjà une biopsie. Cette biopsie était positive dans plus de la moitié des cas (55,7 %).

Concernant l'annonce du cancer

1. 85,4% des patients se disent satisfaits des conditions de l'annonce de leur cancer

2. 83,3% déclarent avoir pu participer à la décision du traitement.

3. Rôle du biologiste
   - 93,8 % des patients estiment que les biologistes peuvent délivrer des informations sur le dépistage du cancer de la prostate.

   - 84,4% des patients souhaiteraient qu'une information d'ordre général accompagne les comptes rendus d'analyses.

Groupe de Parole de la Ligue

Dans le cadre de cette étude scientifique, nous nous sommes rapprochés du groupe de parole établi par la Ligue Nationale contre le Cancer.

Depuis 1996, ont été mis en place des groupes de parole associant des patients des deux sexes atteints de divers types de cancer. C'est en 2004 -2005 qu'a été mis en place à la Ligue contre le Cancer, un groupe de parole destiné aux patients atteints de cancer de la prostate. Du fait du caractère très intime du cancer de la prostate et de ses conséquences, il a rapidement été constaté qu'il était difficile pour les hommes de se livrer devant des femmes. D'où, en 2006, la création d'un groupe strictement orienté vers la parole de patients ayant eu un cancer de la prostate et animés par un(e) psychologue expérimenté(e) ayant une bonne connaissance de la cancérologie et des pratiques de groupe, et par un médecin cancérologue.

Sur la base d'une fiche de recueil, la parole de 22 participants a pu être recueillie. Des propos de ce groupe de patient sélectionnés et investis, il en ressort que :

Ce cancer touche tous les âges, le premier signe étant le plus souvent une élévation isolée du PSA. Les participants disent avoir été à l'origine du dosage dans 45% des cas.

L'annonce du diagnostic, porté sur les biopsies prostatiques, est le fait de l'urologue et si la majorité des patients se disent satisfaits, 41% auraient désiré recevoir davantage d'informations.

La majorité (73%) a le sentiment d'avoir participé à la prise de décision thérapeutique, tenant compte de l'efficacité et des complications du traitement. Une minorité (14%) était cependant totalement insatisfaite de l'information reçue.

La plupart des participants avaient eu recours à la chirurgie dont ils connaissaient les effets secondaires, notamment sur la continence. Dans ce petit groupe non représentatif, trois patients opérés sur quatre se plaignaient de troubles durables de la continence, représentant une véritable souffrance familiale et sociale, ou des frais non pris en charge par l'assurance maladie (*reste-à-charge* estimé à 120 € / mois).

Cette problématique du reste-à-charge a été étudiée avec la Ligue (action OPEPS 1.25)

Estimation du nombre de dosages de PSA réalisés en France

Les dosages de PSA total et PSA libre sont largement prescrits en France : près de 5 millions d'actes remboursés par le régime général (qui regroupe environ 60% des prestations réalisées) ont été enregistrés en 2007 pour le dosage du PSA total et 1,15 millions d'actes pour le PSA libre. La prescription du dosage du PSA est celle qui a le plus progressé parmi l'ensemble des prescriptions de marqueurs tumoraux (tableau 9).

Le nombre toal de PSA prescrits se situe entre 7 et 8 millions pour le PSA total et 1,5 à 2 millions pour le PSA libre.

Marqueur	Code	% / nb total 2007	% / coût total 2007	Évolution en % du nombre entre 2006 et 2007	Évolution en % du montant remboursé entre 2006 et 2007
Alpha-foeto-protéine	320	3,83%	3,99%	8,0%	6,1%
Ag carc. cell. squam. (SCC)	812	0,28%	0,46%	9,1%	8,5%
NSE (Enolase)	814	0,37%	0,60%	12,4%	11,7%
CYFRA 21-1	822	0,23%	0,37%	8,7%	7,9%
BETA HCG libre	7317	0,35%	0,48%	9,5%	9,6%
PSA total	**7318**	**54,71%**	**43,83%**	**6,5%**	**-2,7%**
PSA + PSA libre	**7320**	**12,61%**	**19,25%**	**15,4%**	**5,7%**
CA 15-3	7321	7,48%	8,76%	3,9%	2,7%
CA 19-9	7323	4,89%	5,41%	8,8%	7,3%
CA 125	7325	3,21%	3,30%	8,5%	7,2%
ACE	7327	12,05%	13,55%	7,0%	5,8%
Total des marqueurs tumoraux	**-**	**100,00%**	**100,00%**	**7,7%**	**1,8%**

Tableau 9. Marqueurs tumoraux : comparaison taux relatifs d'utilisation et remboursements (Biolam07)

Dosages itératifs du PSA sur le serum antérieur

Les dosages itératifs, c'est-à-dire avec reprise du sérum de l'analyse effectuée à une date antérieure, sont jugés inutiles, car les techniques de dosage sont devenues plus performantes et ne nécessitent plus ces vérifications. Par ailleurs la congélation / décongélation des sérums peut altérer leur qualité et entraîner des difficultés d'interprétation. La suppression de l'ensemble des dosages itératifs, tous marqueurs tumoraux confondus, a été proposée en 2003 par la Commission de la NABM (arrêté paru au JO du 28 novembre 2003) compte tenu de leur coût élevé et de leur intérêt restreint.

Ce test n'étant plus remboursé par les caisses depuis 4 ans, il n'est pratiquement plus réalisé (586583 dosages itératifs réalisés en 2003, 292 en 2005)

Évolutions des prescriptions de PSA en France

Plusieurs sources d'information sont accessibles pour analyser l'évolution du nombre de dosage de PSA réalisés en France : SNIIRAM, base Biolam, données SFRL,…

Base SNIIRAM

Les données ne concernent que les dosages ayant donné lieu à un remboursement individualisé par un organisme d'assurance maladie et n'intègrent pas les dosages faits lors des séjours hospitaliers dans les établissements ex-DG. Les données du dosage PSA sont repérables sous forme de 3 codes (7318 : PSA total, 7320 : PSA libre et 7318+7320).

7318	*2005*	*2006*	*2007*
Tous régimes	4 465 183	4 780 825	4 998 746
dont régime général	3 527 586	3 797 815	4 015 206
dont MSA	446 603	462 148	464 699
dont CANAM (indépendants)	346 656	371 790	370 664

7320	*2005*	*2006*	*2007*
Tous régimes	879 236	1 020931	1 157 622
dont régime général	710 956	829 524	949 889
dont MSA	71 651	80 537	86 971
dont CANAM (indépendants)	68 543	79 600	87 172

7318+7320	*2005*	*2006*	*2007*
Tous régimes	5 344 419	5 801 756	6 156 368
dont régime général	4 238 542	4 627 339	4 965 095
dont MSA	518 254	542 685	551 670
dont CANAM (indépendants)	415 199	451 390	457 836

Base BIOLAM

BIOLAM propose une analyse fine de l'évolution des dépenses de biologie à partir des informations fournies par les données du codage des actes de biologie médicale pour le Régime Général en France métropolitaine, hors sections locales mutualistes.

	2 000	**2 001**	**2 002**	**2 003**	**2 004**	**2 005**	**2 006**	**2 007**
Nombre de tests rembours˜s								
PSA total	1 117 739	1 286 708	1 524 782	1 715 451	2 598 124	2 929 752	3 136 408	3 340 050
PSA libre	118 545	194 134	288 168	387 848	500 837	576 000	667 143	770 065
Evolution sur l'ann˜e pr˜c˜dente								
PSA total		**15%**	**18,5%**	**12,5%**	**51,5%**	**12,8%**	**7,1%**	**6,5%**
PSA libre		**64%**	**48,4%**	**34,6%**	**29,1%**	**15,0%**	**15,8%**	**15,4%**

Les données présentées ne concernent que les actes de biologie facturés à l'acte par les biologistes libéraux. Elles n'intègrent pas les actes de biologie réalisés dans le cadre du budget global.

Enfin, les actes de biologie remboursés étant par définition des actes "prescrits", les données du codage sont aussi le reflet des prescriptions de biologie réalisées par les différents professionnels de santé.

En 2007, 3,35 millions de dosages de PSA total (dont 770 000 associés au dosage de PSA libre) ont été remboursés par le régime général (environ 60 % des prestations), soit une augmentation constante chaque année. Le dosage du PSA représente près de 70% des examens du groupe des marqueurs tumoraux, en volume.

Analyse de l'évolution des prescriptions de PSA sur l'année 2007 en Languedoc-Roussillon

Le service médical de l'assurance maladie Languedoc-Roussillon (LR) a analysé les bases de données (SIAM, Erasme) portant sur l'ensemble des prestations facturées à l'Assurance maladie pour l'année 2007dans l'objectif de décrire les conditions d'utilisation du PSA.

La population du LR est de 2,5 millions habitants, soit 4,2% de la population française, dont plus de 436 000 hommes âgés de plus de 50 ans. La population étudiée est celle des bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie (incluant ou non, selon la nature des analyses effectuées, les sections locales mutualistes), soit environ pour la caisse primaire d'Assurance Maladie (CPAM), 55 % des hommes de plus de 50 ans de la région.

La population du Languedoc Roussillon en 2006 (INSEE)		
Population totale	2 519 953 habitants	4,2 % de la population française métropolitaine
Hommes de plus de 50 ans	436 123 habitants	17,31 % de la population du LR
La population étudiée (bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie en 2006)		
Hommes ≥ 50 ans (sections locales mutualistes incluses : SLM)	306 776 habitants	70,34 % des hommes ≥ 50 ans
Hommes de 50 ans et plus CPAM uniquement (hors SLM)	243 158 habitants	55,75 % des hommes ≥ 50 ans

Sources : INSEE pour la population générale et CNAMTS pour la population protégée de l'Assurance Maladie

Les bases du système informatique de l'Assurance Maladie (SIAM) permettent d'isoler le bénéficiaire des prestations, l'établissement sanitaire, le professionnel de santé, la prestation sanitaire elle-même, et de croiser ces données avec les tables « Hippocrate Décisionnel » qui recensent les exonérations du ticket modérateur, dont le cancer de la prostate.

Les examens PSA inscrits à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) :

Code 7318 : dosage sanguin de l'antigène prostatique spécifique (PSA)
➔ B60 (16,2€) + Prélèvement 2,52€

Code 7320 : dosage sanguin du PSA libre avec rapport PSA libre / PSA total
➔ B120 (32,.4€) + Prélèvement 2,52€

En 2007, 135 000 dosages de PSA ont été réalisés touchant 16% de la population masculine, tous âges confondus, et 49% de celle de 50 ans et plus du LR pour un coût facturé à l'assurance maladie de 3,9M€.
Cette analyse concerne les dosages sanguins de PSA remboursés en 2007, pour les bénéficiaires du Régime Général seuls (hors sections locales mutualistes). Environ 60 % des hommes de la tranche d'age 65 à 80 ans ont réalisé au moins un dosage de PSA dans l'année 2007. Ils ne sont que 29%, 41% et 54% respectivement entre 51 et 54 ans, 55 à 59 ans et 60 à 64 ans. On observe que près de la moitié des hommes âgés de 80 à 90 ans réalisent encore un PSA annuel.

Tranches d'age	Hommes Régime Général hors SLM	Population avec dosages du PSA	% de la population avec dosage	% du Total	Rappel incidence pour 1000 hommes	Coût réalisation prélèvement + dosage en €
< 50 ans	**579 788**	**11 521**	**2%**	**9%**	**0,016**	**266 112 €**
50 à 54 ans	51 889	15 061	29%	11%	0,7	369 651 €
55 à 59 ans	51 207	21 027	41%	16%	2,8	565 870 €
60 à 64 ans	41 565	22 383	54%	17%	6,1	643 873 €
65 à 69 ans	33 057	19 791	60%	15%	8,4	605 255 €
70 à 74 ans	29 725	18 531	62%	14%	9,6	582 751 €
75 à 79 ans	22 802	14 451	63%	11%	8,6	461 722 €
80 à 84 ans	14 561	7 986	55%	6%	7,5	254 947 €
85 à 89 ans	6 375	3 085	48%	2%	6,0	96 681 €
≥ 90 ans	2 236	674	30%	0%	2,9	19 937 €
Total ≥ 50 ans	**253 417**	**122 989**	**49%**	**91%**	**5,4**	**3 600 687 €**
Total tous âges	**833 205**	**135 588**	**16%**	**100%**	**1,7**	**3 866 799 €**

Démographie du Régime Général au 1er janvier 2007 - NB : Age non déterminé = 1 169 hommes.

Tableau 10. : Volumétrie et coût des dosages de PSA en 2007 (Régime général - CPAM hors Sections Locales Mutualistes au 1er Janvier 2007).

Au total 89% des prescriptions de PSA étaient le fait des médecins généralistes ; 7% des urologues.

	DOSAGE 7318	DOSAGE 7320	MOYENNE DES 2 DOSAGES
Médecine Générale	89,12 %	89,76 %	**89,44 %**
Chirurgie Urologique	5,67 %	7,79 %	**6,73 %**
Autres spécialités	5,21%	2,45 %	**3,83%**
Total	**100 %**	**100 %**	**100 %**

Régime général - CPAM hors SLM au 1er Janvier 2007

Tableau 11. : Pourcentage total des prescriptions par spécialités

Tranches d'age	Volume de DOSAGE 7318			Volume de DOSAGE 7320			Total
	Médecine Générale	Chirurgie Urologique	Autres spécialités	Médecine Générale	Chirurgie Urologique	Autres spécialités	
< 50 ans	10 755	261	474	978	45	24	12 537
50 à 54 ans	14 330	356	622	1 688	101	36	17 133
55 à 59 ans	20 374	839	941	3 090	279	96	25 619
60 à 64 ans	22 140	1 390	1 125	3 732	391	108	28 886
65 à 69 ans	20 247	1 576	1 153	3 556	418	104	27 054
70 à 74 ans	19 388	1 724	1 442	3 277	336	103	26 270
75 à 79 ans	15 626	1 443	1 242	2 454	178	57	21 000
80 à 84 ans	8 853	787	676	1 304	45	23	11 688
85 à 89 ans	3 466	244	212	504	12	11	4 449
≥ 90 ans	729	45	48	100	1	1	924
Total ≥ 50 ans	**125 153**	**8 404**	**7 461**	**19 705**	**1 761**	**539**	**163 023**
Total tous âges	**136 953**	**8 711**	**8 006**	**20 834**	**1 809**	**569**	**176 882**

Régime général - CPAM hors SLM au 1er Janvier 2007 NB : Age non déterminé : 1 045 hommes

Tableau 12. : Ventilation des prescriptions par spécialités, par type de dosage et tranche d'âge sur l'année 2007

En moyenne, 1,3 dosage par an étaient réalisés chez les hommes qui en bénéficiaient. 105 000 hommes ont un seul dosage par année. 91% des hommes avaient plus de 50 ans.

Nombre d'examen annuel	Nombre de bénéficiaires (tous âges)
1	105 154
2	23 164
3	5 155
4	1 407
5	396
6	159
7	57
8	26
9	21
10	16
11	16
12	4
13	3
14	3
15	3
16	1
17	3
Total	**135 588**

Tableau 13. : Fréquence des examens pratiqués en 2007

Il existe des disparités de prescription en fonction des départements du LR. On note une forte association entre traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et prescription du dosage du PSA.

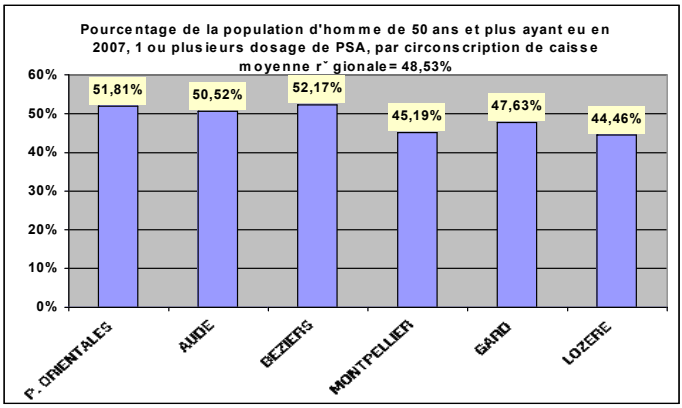


Tableau 14. : Variations dans régionales des prescriptions de dosage de PSA

Il existe, dans la région Languedoc Roussillon, un gradient entre les zones de l'ouest de la région (Pyrénées Orientales, Aude, Béziers) où les prescriptions sont les plus fréquentes et les zones de l'est (Montpellier, Gard, Lozère) où elles sont plus faibles (3 à 7 points d'écart).

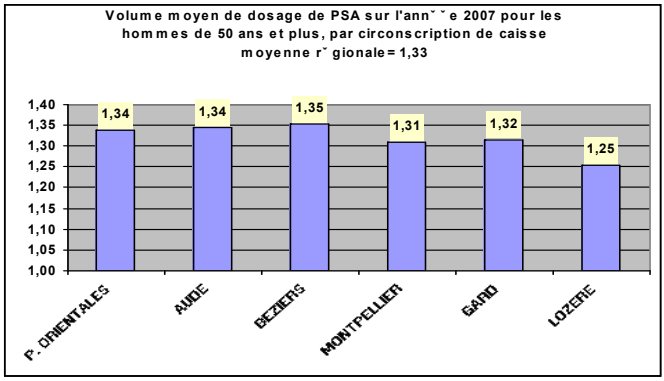


Tableau 15. : Nombre moyen de dosage par caisse pour les homme se plaus de 50 ans

Synthèse

Les enquêtes montrent que la grande majorité des médecins généralistes adhèrent au principe du dépistage du cancer de la prostate et que cette adhésion va croissant (enquête EDIFICE 2005 et 2008).

Ils reconnaissent avoir connaissance des référentiels actuels, mais les appliquent de manière hétérogène, comme le montrent le recours inconstant au toucher rectal et l'absence de prise en compte d'une espérance de vie inférieure à 10 ans ou un âge supérieur à 75 ans dans la prescription de PSA. Le dosage du PSA libre et la prescription d'une échographie sont réalisés hors référentiel dans environ un tiers des cas.

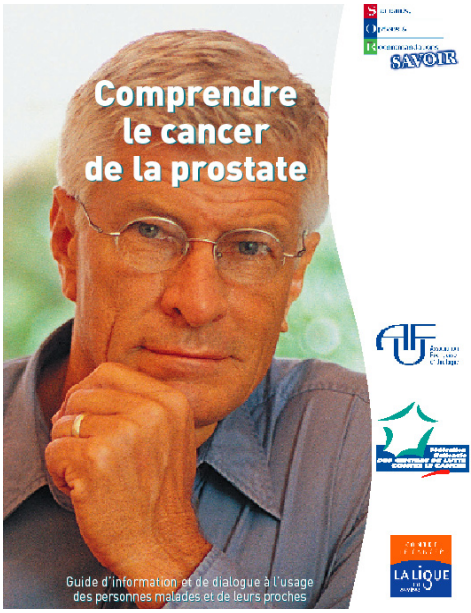
Les patients sont favorables à la réalisation du dépistage, une minorité déclarant même être à l'origine de la démarche (18%). Ils signalent un certain déficit d'information sur le dépistage et ses outils. Si deux tiers des patients savent que le dosage est fait à titre de dépistage du cancer de la prostate (65,7%) et la moitié que le toucher rectal est aussi un test de dépistage (53,4%) au moins un tiers ne savait pas pourquoi cet examen leur avait été prescrit.

Le nombre de dosages de PSA réalisé en France en 2008 est estimé entre 7 et 8 millions de test pour le dosage du PSA total et 1,5 à 2 millions de tests pour le dosage du PSA libre. Ce volume de PSa libre semble excessif au regard des recommandations qui ne préconisent pas le dosage du PSA libre en première intention mais en cas de doute diagnostique persistant après une première série de biopsies négatives.

Information des patients

Il existe plusieurs documents d'information à destination des hommes et de leurs proches et des médecins généralistes sur le cancer de la prostate dont certains réalisés selon des règles méthodologiques *d'evidence based medecine*.

- **Les fiches d'information AFU** sur les pathologies prostatiques et les traitements du cancr de la prostate
- **Le guide SOR SAVOIR PATIENT** (Standards-Options-Recommandations) « Comprendre et connaître le cancer de la prostate » est un guide d'information et de dialogue à destination des patients atteints de cancer de la prostate et de leurs proches pour leur permettre de mieux comprendre la maladie et les traitements, de mieux participer à leur prise en charge ainsi qu'à la décision thérapeutique, et pour faciliter le dialogue patient médecin (SOR/FNCLCC – AFU).
- **Le référentiel ANAES-AFU : Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate**. Recommandations pour la pratique clinique médicale. *Une veille scientifique a été conduite pour évaluer les informations nouvelles publiées depuis 2004 qui devraient compléter celles initialement retenues dans ce référentiel*.
- **Le livre sur dépistage du cancer de la prostate (AFU** – éditions Basch 2006)
- **Recours à la presse et à Internet**, dont le message est parfois brouillé par des polémiques mal comprises par les patients, mais offre un accès aux nomogrammes en ligne permettant d'estimer les risques à différentes étapes de la prise en charge.



Guide SOR Savoir Patient : Comprendre le cancer de la prostate. AFU, FNCLCC, Ligue 2005

<u>Veille scientifique et actualisation du référentiel ANAES-AFU</u> d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Recommandations pour la pratique clinique (Septembre 2004). Action OPEPS 1.8

Ce référentiel de pratique clinique précisait en 2004 les recommandations professionnelles portant sur l'information à partager avec les hommes avant de réaliser un dosage du PSA.
La veille scientifique met en évidence plusieurs éléments importants d'actualité devant compléter ce socle initial d'information :

- **L'évolution de l'épidémiologie du cancer de la prostate en France** (Action 0PEPS 1.1),
- les résultats de **l'étude randomisée suédoise comparant les résultats de la prostatectomie et de la surveillance** (Action 0PEPS 1.8)
- l'analyse de la prévalence du cancer de la prostate en fonction de valeurs considérées comme normales du PSA dans le **bras Placebo du protocole de prévention randomisé PCPT** (Action 0PEPS 1.8)
- l'analyse des résultats de **l'étude collaborative randomisée de dépistage européenne ERSPC** (Action 0PEPS 1.14)
- les résultats des autres études de dépistage en population : Norrköping, Tyrol, PLCO, Québec (Action 0PEPS 1.14)
- l'introduction dans la prise en charge des **protocoles de surveillance active** (Toronto, SURACAP en France) (Action 0PEPS 1.8)
- le développement de **nouveaux marqueurs biologiques** (Action 0PEPS 1.10)
- le **traitement focal** du cancer localisé de la prostate

Trois groupes d'informations sont détaillés, soit ci-dessous (essai PCPT, essai randomisant prostatectomie contre surveillance, essais de surveillance active), soit dans d'autres chapitres de ce rapport scientifique (épidémiologie, essai ERSPC)

Analyse du groupe Placebo de l'étude PCPT (Action 0PEPS 1.18)

- L'analyse du bras Placebo du protocole PCPT apporte des informations importantes sur l'incidence et l'agressivité du cancer de la prostate parmi les hommes présentant une valeur de PSA normale.
- Indépendamment du PSA, cette étude illustre l'augmentation de la prévalence en fonction de l'âge (0,7% avant 60 ans, 20,8% de 60 à 64 ans, 31,2% de 65 à 69 ans et 47,4% après 70 ans).
- Un quart de ces cancers seraient potentiellement graves au vu d'une mauvaise différentiation tumorale (score de Gleason > ou = 7).
- La sensibilité du TR dans la détection du cancer de la prostate est faible (16,7%) mais s'améliore pour les formes peu différenciées (21,7% pour un score ≥ 7 et 36,4% pour un score ≥ 8). La spécificité du TR est excellente à plus de 90% quelle que soit la valeur de PSA.
- Pour le seuil le plus utilisé de 4 ng/ml, la sensibilité du PSA est médiocre (24% (IC95% 21,5-26,5)) mais la spécificité excellente (92,7%). La sensibilité est meilleure pour des formes peu différenciées
- Cette étude montre le caractère modeste de la valeur diagnostique du PSA quand le seuil de 4 ng/ml est utilisé.
- Ceci pose la question de l'intérêt de biopsie de principe sans dosage de PSA ni TR chez les patients qui souhaiteraient un diagnostic précoce de la maladie, au prix de la détection plus fréquente de formes indolentes. De même on peut proposer l'abaissement du seuil de PSA pour lequel des biopsies sont proposées.
- Cependant, les performances diagnostiques du PSA (et du TR) sont intéressantes quand la maladie est grave, proportionnelles au score de Gleason qui a une forte valeur pronostique.

Etude du Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial randomisant prostatectomie totale contre surveillance. (Action 0PEPS 1.8).

- Cet essai qui compare de manière randomisée la prostatectomie totale contre l'abstention-surveillance dans le cancer localisé de la prostate dispose de résultats à 12 ans, avec un suivi médian de 10,8 ans.
- La prostatectomie totale réduit le risque de décès par cancer et le risque de survenue de métastase dans le groupe prostatectomie par rapport au groupe surveillance à 6 et 9 ans, sans accentuation du bénéfice 10 ans après l'intervention.
- Dans ce groupe on note à 12 ans une réduction significative des métastases de 6,7% et du risque de récidive ou de progression locale.
- Dans le groupe prostatectomie totale, la présence d'une extension extra-capsulaire (T3a – T3b) multiplie le risque de décès spécifique par 14,2.

Indications d'une attitude de surveillance active, étude française SURACAP (Action 0PEPS 1.8)

- La survie des patients ayant un cancer de prostate dépisté et non traité est supérieure à 70 % à 10 ans en cas de Gleason < 7, suggérant l'existence de formes latentes qui se caractérisent par leur très faible évolutivité. Ces formes latentes pourraient représenter environ 40 % des cancers dépistés (données ERSPC).

- Leur caractérisation initiale est imprécise et repose au moins sur les éléments suivants : T1c, PSA< 10 ng/ml, Gleason < 7, peu de biopsies envahies et chacune sur une faible longueur.

- Il est alors possible d'envisager de suspendre la mise en œuvre d'un traitement actif au prix d'une surveillance clinique, biologique et histologique rapprochée pour ne pas laisser passer la date d'un traitement curateur. Les résultats préliminaires des premières études de surveillance active sont encourageants.

- L'étude française SURACAP (SURveillance Active du Cancer de la Prostate) retient les critères d'inclusion suivants : âge inférieur à 75 ans et espérance de vie supérieure à 10 ans, PSA inférieur à 10 ng/ml, stade clinique T1c ou T2a, Gleason inférieur ou égal à 6, à partir d'une série de biopsie comprenant au moins 10 carottes avec moins de 3 biopsies positives, aucune ne comprenant plus de 3 mm de cancer (financement INCa).

- La surveillance active peut être interrompue en cas de progression définie par la survenue d'un des éléments suivants (clinique, biologique ou histologique) : stade clinique > T2a, temps de doublement du PSA < 3 ans, valeur du PSA supérieure à 10 ng/ml, plus de 2 carottes positives, score de Gleason à 7 ou plus, ou longueur du tissu cancéreux de plus de 3 mm sur une carotte.

	EDIFICE 2 (n=600 MG, 448 hommes de 50 à 75 ans)	ITEC MG (n=1042)	ITEC Patients (n=1131)	KRISIS 3 « focus groups »	Groupe de paroles (n=22)
Période	2007-2008	2008	2008	2005	2008
1-a Diffusion du dépistage auprès des Médecins Généralistes					
	2/3 recommandent le dépistage, 88% considèrent qu'il améliore l'espérance de vie	90,2% des MG font un dosage régulier du PSA	Dosage PSA est initié par le MG dans 72.2% des cas		
1-a Conformité aux référentiels					
Le dépistage est fondé sur le dosage du PSA	81% PSA en 1ére intention	82,9% réalisent un PSA annuel			
Le TR est minoritaire et non systématique	39 % TR associé	TR systématique dans 39.6% des cas, occasionnel dans 46.6%, jamais dans 17.8%	32,5% des 1er dosages ont eu un TR		
Les MG adhèrent au principe du dépistage		90,6% sont en faveur du dépistage 74% estiment que les référentiels actuels sont adaptés		Demande que la démarche de dépistage soit structurée par les sociétés savantes	
1-a Qualité du suivi					
Dosage annuel	80% des patients ayant eu un dépistage désirent le renouveler	Recommandent un dosage annuel dans 82.9% des cas	59,7% un dosage annuel		
De 50 à 75 ans		Déviation d'avec les recommandations car poursuite du dosage au-delà de 75 ans ou quand l'espérance de vie est <10 ans (47.5%)			
Comment le dépistage s'inscrit dans la relation entre les patients et les Médecins Généralistes					
Part de l'initiative du patient et du MG	Recommandation du MG dans 55% des cas	10% des MG ne le proposent jamais	1er dosage initié par le médecin : 72.2%, par le patient : 17,9%, conjointe 9.9%.		55% des dosages initiés par MG, 45% initiés par patients

Mobiles des MG	Amélioration de l'espérance de vie (88%)	Recommandations : 75.6% Expérience valorisante : 64.4% Crainte d'un reproche 39.8% Signes fonctionnels : 34.5%	
Information délivrée avant le dépistage			Considérée comme imparfaite 84,4% souhaiteraient qu'une information accompagne les résultats d'analyse

Tableau 16. Récapitulatif des réponses apportées par les enquêtes EDIFICE2, ITEC MG, ITEC patients, KRISIS et le groupe de parole.

B.- Place des médecins spécialistes dans le suivi des patients au stade d'un dépistage positif, bilan diagnostique et caractérisation de la population bénéficiant du dépistage

Contenu de l'étude *(cahier des clauses particulières OPEPS)*

1 – État des lieux des pratiques en vigueur en matière de dépistage individuel.

c. Situer la place des médecins spécialistes dans le suivi des patients au stade d'un dépistage positif :

- décrire la prise en charge des patients adressés par les médecins généralistes (nature des examens complémentaires réalisés, procédure suivie lorsque les examens de dépistage sont incomplets, ...).

d. Évaluer les conditions dans lesquelles les examens diagnostiques sont réalisés à la suite de résultats positifs :

- quantifier la proportion de patients donnant suite à un test de dépistage positif ;
- décrire les examens diagnostiques engagés, en distinguant les options possibles (hospitalisation,...) et leur fréquence ;
- évaluer le taux de cancers confirmés par les examens diagnostiques en situation réelle (tenant compte de l'hétérogénéité des pratiques de dépistage).

e. Caractériser la population bénéficiant du dépistage :

- analyser les catégories de bénéficiaires (effectifs selon les classes d'âge)
- identifier le nombre de bénéficiaires actuels ne relevant pas des préconisations en matière de dépistage du cancer de la prostate ;
- relever le rôle de l'information dans la démarche initiale des patients ;
- indiquer les principales inégalités, notamment géographiques, constatées dans l'accès au dépistage.

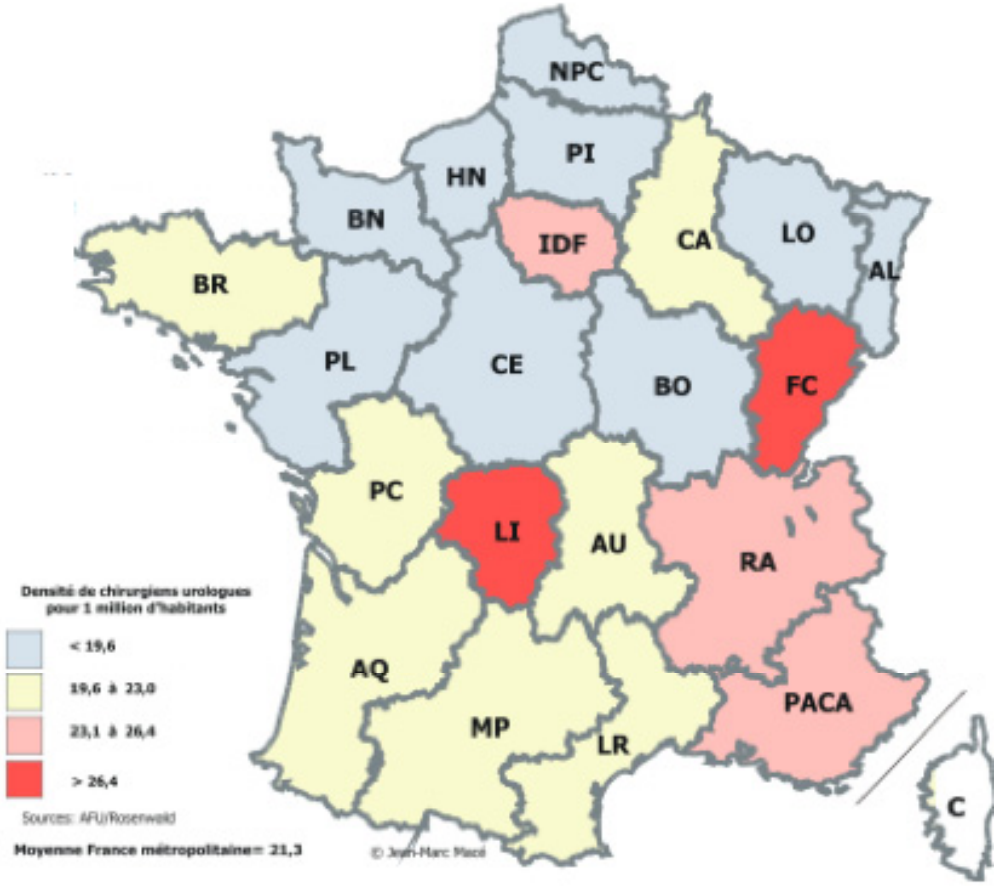
Densité sur le territoire des spécialistes urologues et radiothérapeutes

1- Densités régionales des chirurgiens urologues

En 2007, on dénombrait 1300 urologues en exercice, dont 1286 en France métropolitaine. La densité des urologues en France s'établit à 21,3 pour 1 million d'habitants. Si l'on considère la seule population masculine, cette densité est alors de 45 urologues pour 1 million d'hommes.

La répartition des urologues est hétérogène sur l'ensemble du territoire. En effet, 8 régions, soit 15,5 millions d'habitants, possèdent une densité moyenne de 21 chirurgiens urologues/million d'habitants ; 9 régions (20,5 millions d'habitants) ont un taux inférieur à 18 chirurgiens urologues/par million d'habitants, et 5 régions (23,5 millions d'habitants) ont un taux supérieur à 23,9 chirurgiens urologues/par million d'habitants. Le Limousin et la Franche-Comté possèdent même plus de 28 chirurgiens urologues/par million d'habitants.

Densités de urologues par région en 2005



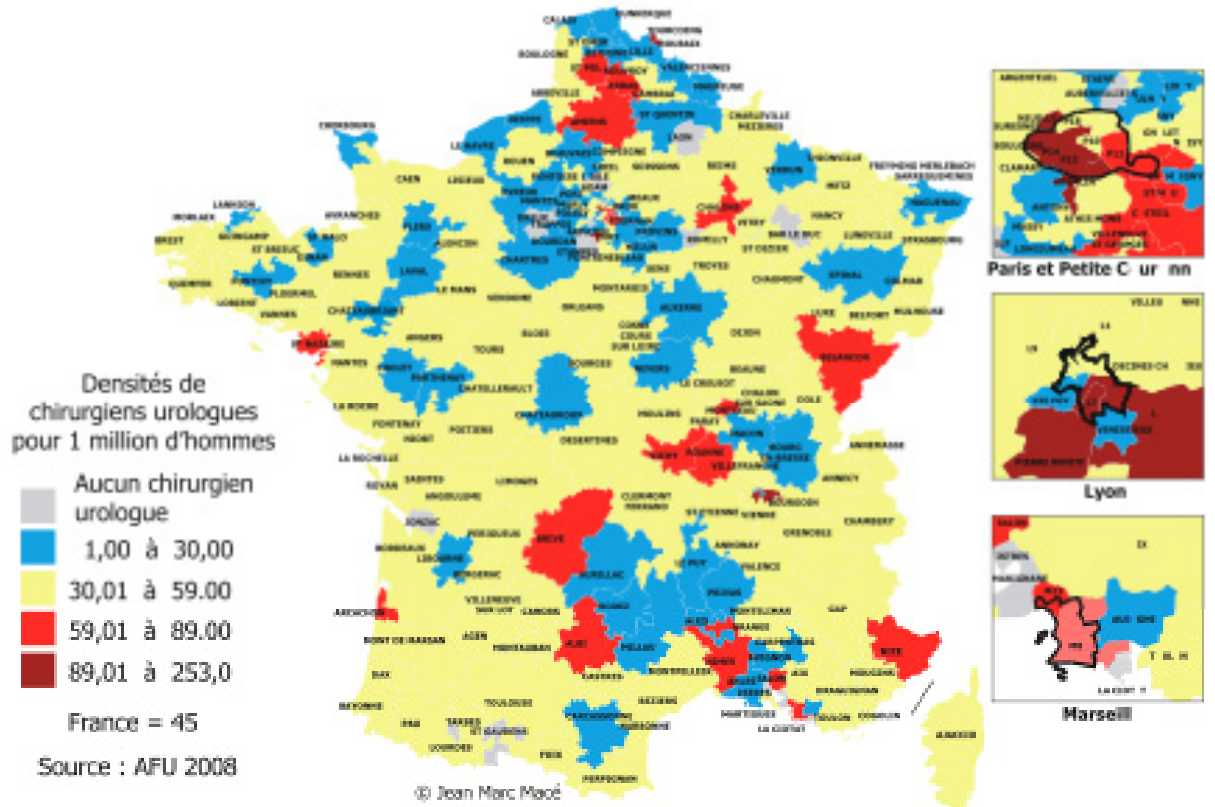
Densités de urologues (par million d'habitants) par région en 2005

N° Région	Régions	Population totale 2005	Chirurgiens urologues	Densité /1000000
R11	Ile de France	11 172 718	267	23,9
R21	Champagne-Ardennes	1 340 322	28	20,9
R22	Picardie	1 888 534	35	18,5
R23	Haute-Normandie	1 806 460	31	17,2
R24	Centre	2 492 035	44	17,7
R25	Basse-Normandie	1 445 385	24	16,6
R26	Bourgogne	1 616 512	30	18,6
R31	Nord-Pas de Calais	4 027 883	72	17,9
R41	Lorraine	2 310 282	42	18,2
R42	Alsace	1 812 067	33	18,2
R43	Franche-Comté	1 132 817	32	28,2
R52	Pays de Loire	3 352 278	61	18,2
R53	Bretagne	2 999 418	61	20,3
R54	Poitou-Charentes	1 679 924	33	19,6
R72	Aquitaine	2 997 712	66	22,0
R73	Midi-Pyrénées	2 649 503	53	20,0
R74	Limousin	708 918	20	28,2
R82	Rhône-Alpes	5 856 048	147	25,1
R83	Auvergne	1 307 601	28	21,4
R91	Languedoc-Roussillon	2 434 316	54	22,2
R93	Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 684 711	113	24,1
R94	Corse	267 319	6	22,4
	France métropolitaine	59 982 763	1 280	21,3

Disparités spatiales des densités des urologues selon les bassins de santé

L'analyse de la répartition par région des urologues masque cependant des disparités spatiales départementales. En effet, l'analyse de la densité des urologues par bassin de santé montre alors que ce sont 22% de la population masculine de la France métropolitaine (6 millions hommes) qui disposent de moins de 30 urologues par million d'habitants, et 1,7 % de la population masculine de la France métropolitaine (500 000 hommes) semble même ne disposer d'aucun chirurgien urologue, soit 16 bassins de santé.

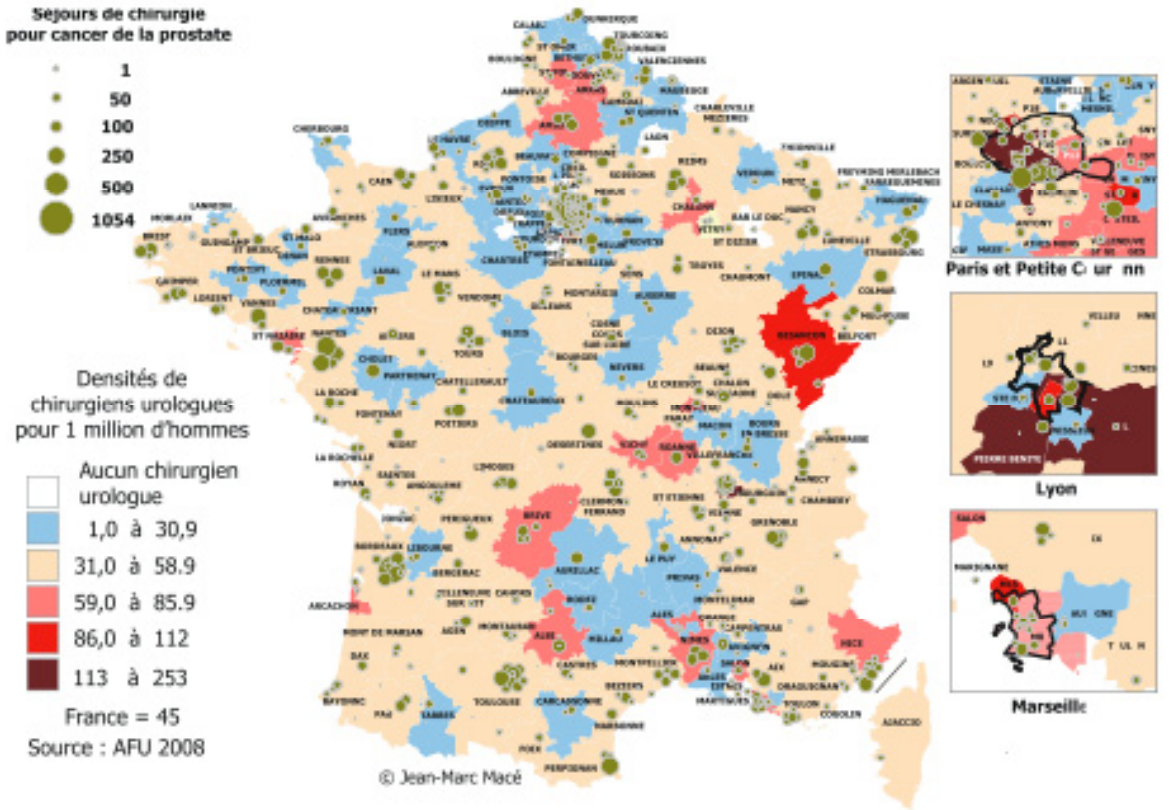
Densités des urologues pour 1 million d'hommes selon les bassins de santé en 2007



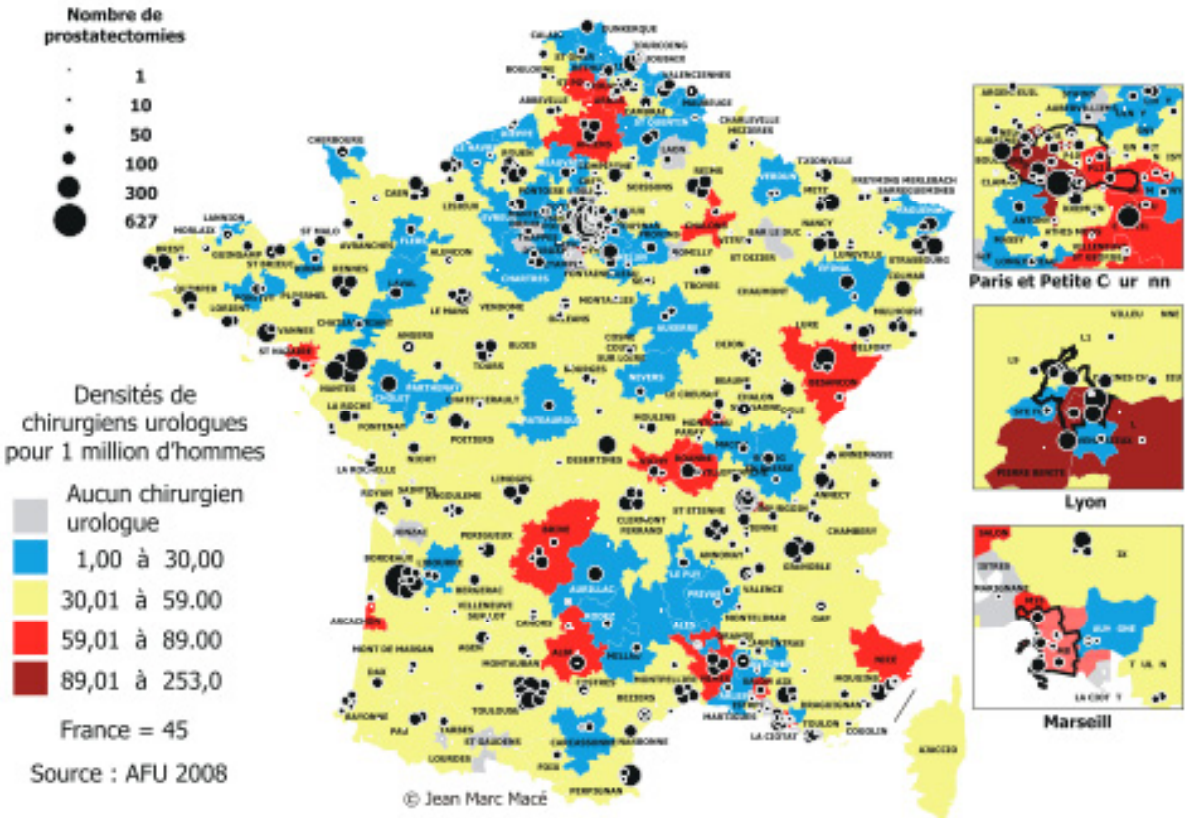
En revanche, 3,7 millions d'hommes répartis dans 30 bassins, soit 12 % de la population masculine française, disposent de plus de 59 urologues par million d'hommes. Dans 4 bassins, soit 830 000 hommes, la densité atteint même plus de 112 chirurgiens par million d'hommes. Cette concentration peut s'expliquer dans certains cas par la présence de services hospitaliers ou par le regroupement des urologues en cabinets de groupes (« maisons de l'urologie ») associant les compétences et proposant une prise en charge de l'ensemble de la pathologie urologique dans leur zone de drainage géographique.

Cependant, dans certains bassins apparament dépourvus d'urologues, il existe une activité chirurgicale urologique repérée par le PMSI. Cette situation peut s'expliquer par le fait que certains chirurgiens généralistes opèrent des patients pour cancers de la prostate, ou que certains urologues interviennent à temps partiel dans un établissement secondaire à leur activité principale identifiée.

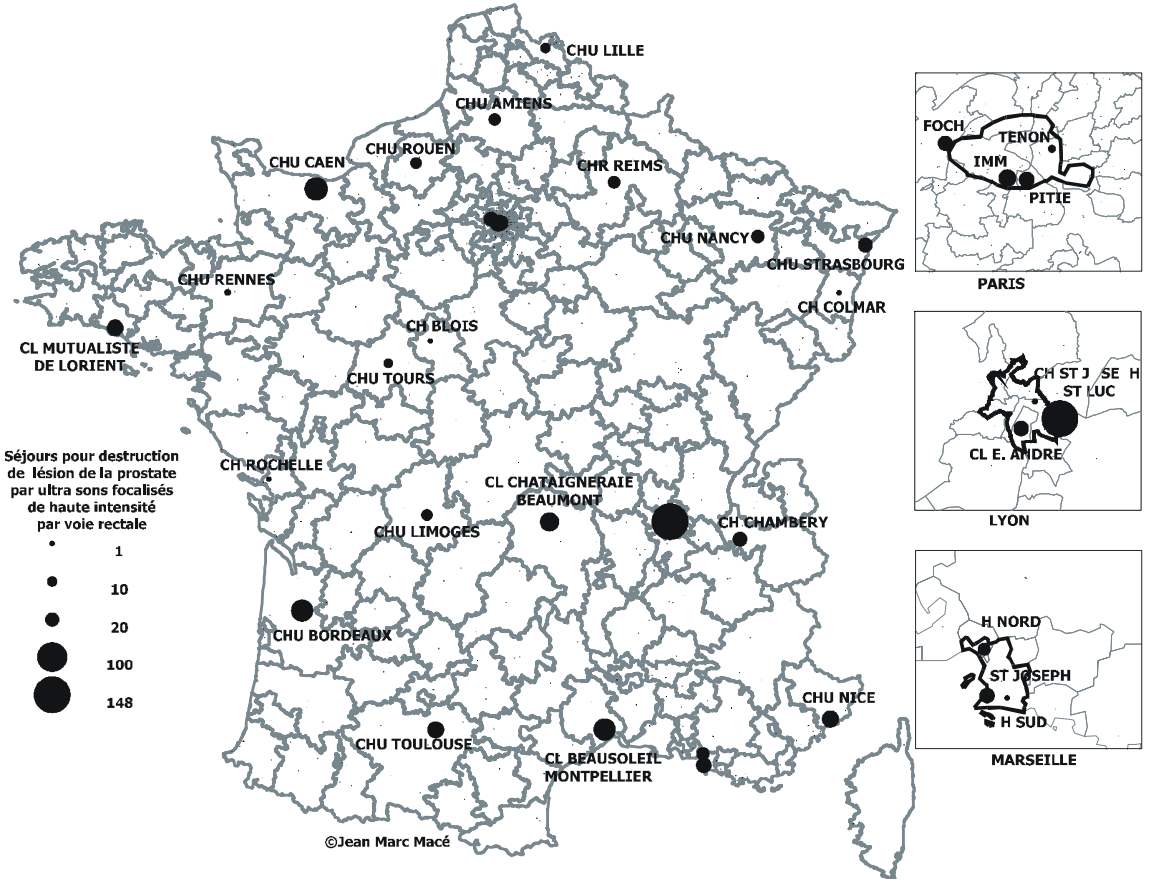
Densités des urologues pour 1 million d'hommes selon les bassins de santé et séjours chirurgicaux (méthode INCa) par établissement en 2007.



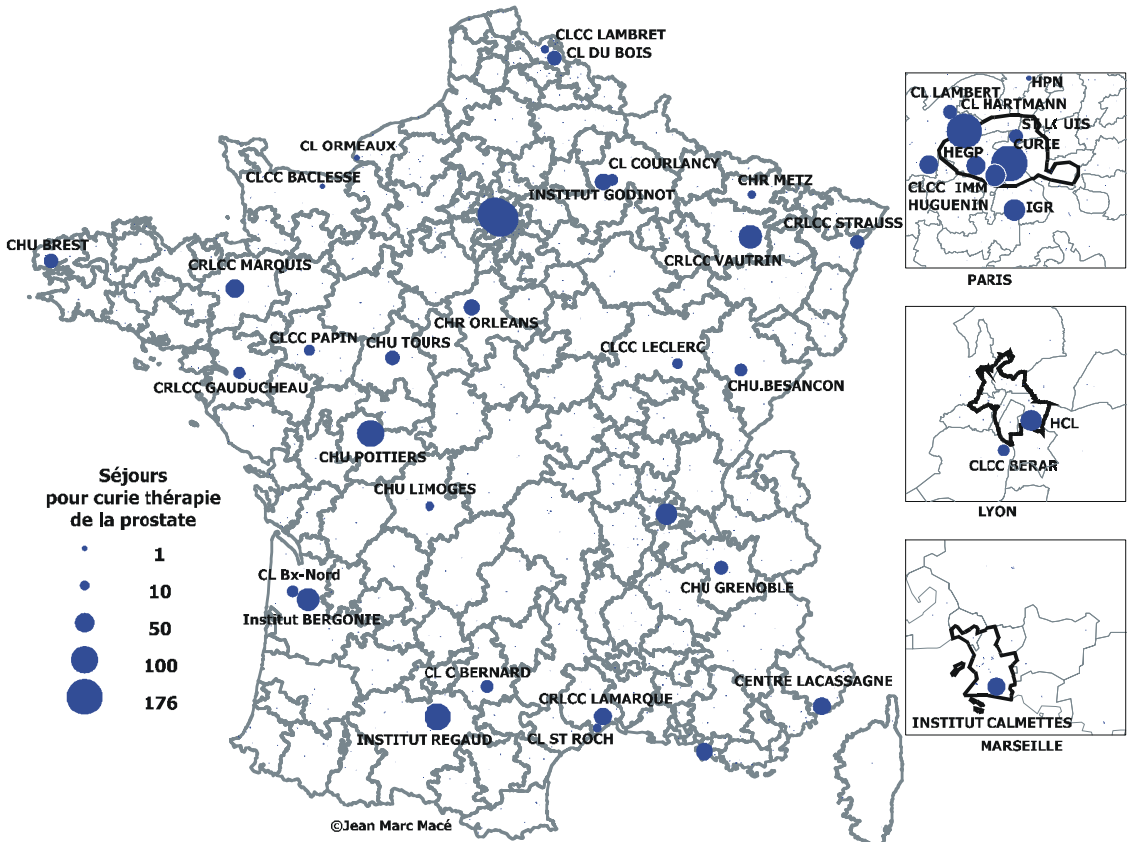
Densités des urologues selon les bassins de santé et séjours par établissements des 27 466 prostatectomie en 2007.



Répartition par établissements des 830 séjours pour « Ablatherm » en 2007



Répartition par établissements des 1585 séjours pour curiethérapie en 2007



2- Recensement des centres de radiothérapie

Ces données sont issues de l'Observatoire de la radiothérapie et représentent les résultats issus des données déclaratives reçues, exprimés par rapport aux 161 centres ayant transmis leurs données.

Ces 161/179 centres représentent près de 90 % des centres et plus de 88 % des appareils installés (accélérateurs et télécobalts confondus). Leur répartition sur le territoire est visualisée sur la carte 1 ci-dessous.

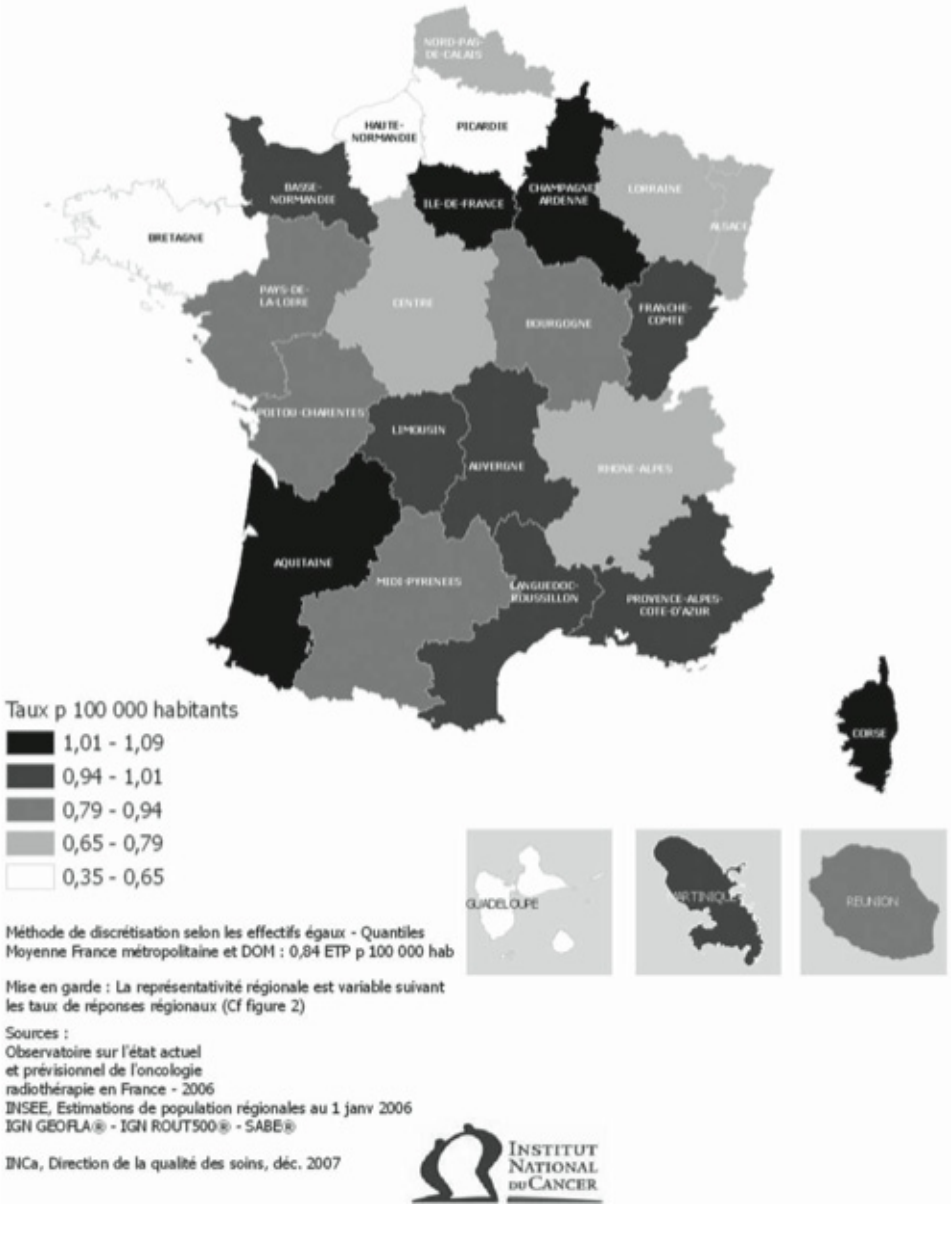
Répartition géographique des 161 centres selon leur statut (ayant répondu à l'enquête) intervenant en oncologie radiotherapie en 2006
Paris et petite couronne
Statut des établissements
CLCC
CHU
CH
Hôpital militaire
Privé
PSPH
Nombre total de centres de radiothérapie : 161
Sources :
Observatoire sur l'état actuel et prévisionnel de l'oncologie radiothérapie en France - 2007
IGN GEOFLA® - IGN ROUT500® - SABE®
INCa, Direction de la qualité des soins.

Les centres privés totalisent 43 % de l'ensemble des appareils de traitement (pour 51 % du nombre total de centres), et les centres publics 57 % (pour 49 % du nombre total de centres).

3- Recensement des radiothérapeutes

L'ONDPS a effectué un recensement des radiothérapeutes en croisant les données du répertoire ADELI et celles de l'Ordre des médecins : le répertoire ADELI recense 667 radiothérapeutes dont 42 % libéraux et 56 % salariés ; les fichiers de l'Ordre des médecins 647 radiothérapeutes ou oncologues radiothérapeutes (mais cette dernière source exclut des praticiens hospitaliers non qualifiés en radiothérapie exerçant dans des services de radiothérapie, ou des praticiens libéraux qualifiés en électroradiologie et exerçant en radiothérapie). Les trois recensements sont cohérents, mais celui de l'observatoire est incomplet (18 centres manquant) et a probablement inclus des internes non inscrits au répertoire ADELI.

Nombre d'ETP Radiothérapeutes au 31 décembre 2006 pour 100 000 habitants



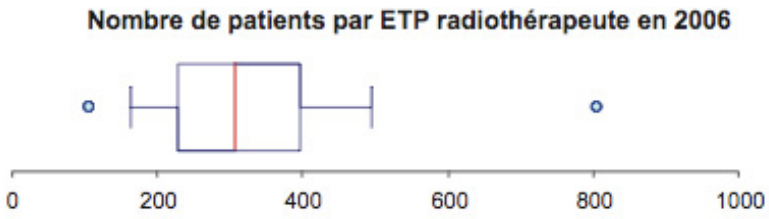
Méthode de discrétisation selon les effectifs égaux - Quantiles
Moyenne France métropolitaine et DOM : 0,84 ETP p 100 000 hab

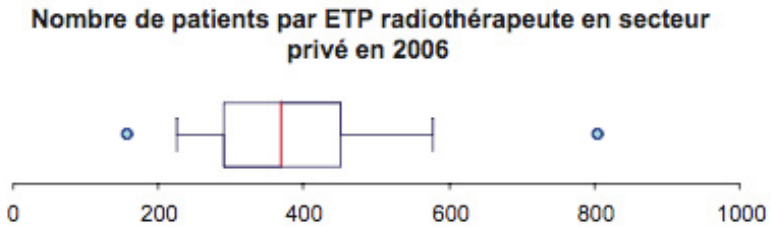
Mise en garde : La représentativité régionale est variable suivant les taux de réponses régionaux (Cf figure 2)

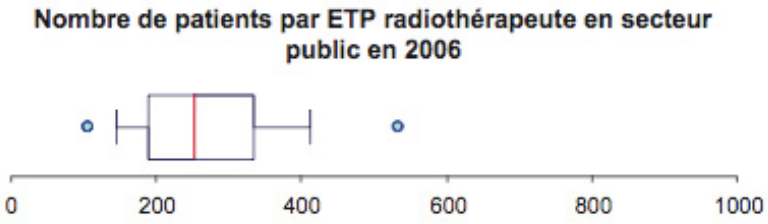
Sources :
Observatoire sur l'état actuel et prévisionnel de l'oncologie radiothérapie en France - 2006
INSEE, Estimations de population régionales au 1 janv 2006
IGN GEOFLA® - IGN ROUT500® - SABE®

INCa, Direction de la qualité des soins, déc. 2007

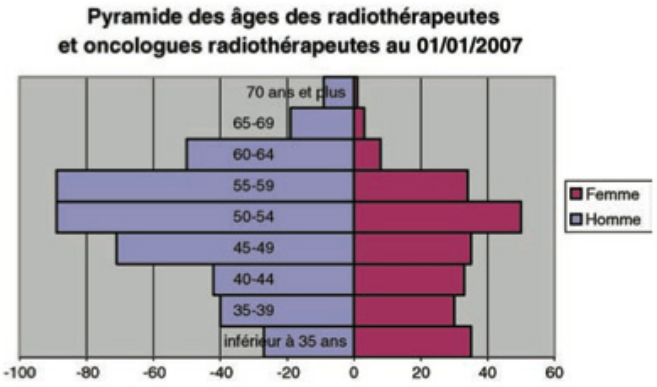
INSTITUT NATIONAL DU CANCER







La pyramide des âges des radiothérapeutes et les estimations de l'ONDPS permettent d'anticiper que le nombre de départ en retraite cumulé sera de 22 d'ici 2009, 121 d'ici 2012. En 2007, selon les données de la SFJRO, il y avait 93 étudiants du D.E.S. de radiothérapie et 10 D.I.S. répartis sur les 5 années de la fi lière de formation et donc 103 formés d'ici 2012, ce qui ne compensera pas les cessations d'activité, d'autant que la féminisation progressive aura, comme dans d'autres disciplines une incidence sur la proportion d'exercice professionnel à temps partiel.



Bras Français de l'étude ERSPC

L'étude randomisée européenne de dépistage du cancer de la prostate (ERSPC) a été décidée en 1993. Des initiatives similaires ont été développées aux USA, étude PLCO (Prostate Lung Colon Ovary) [4-6] et au Canada [7]. En 1995, une coopération entre l'ERSPC et le PLCO a été mise en place (International Prostate Screening Trial Evaluation Group) en vue d'établir des conditions nécessaires à une analyse commune [8].

L'objectif principal de l'étude ERSPC débutée en 1994, était de déterminer si une réduction d'au moins 20% de la mortalité pouvait être obtenue par un dépistage du cancer de la prostate par dosage sérique du PSA. L'étude a été réalisée dans huit pays européens (Belgique, Finlande, France, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suède et Suisse). La France n'a intégré l'étude qu'en 2001 suite à l'initiative de l'Association Française d'Urologie (AFU) et une contribution de la Ligue contre le Cancer. Les inclusions ont concerné les hommes de 2 départements couverts par un registre des cancers avec enquête permanente d'incidence.

Les étapes successives ont été en 2001 une étude de faisabilité, puis de 2003 à 2005 le premier tour d'inclusion sur l'effectif de 86 379 hommes (financement majoritaire par le FAQSV Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées, Languedoc-Mutualité / Nouvelles Technologies, apport Ligue. Promotion CHU Toulouse, ARCOU), puis de 2008 à 2010, le deuxième tour de dosage du PSA dans le groupe dépistage (financement INCa, apport Ligue).

Cette étude regroupe une expertise multidisciplinaire incluant des urologues, épidémiologistes, biologistes, médecins conseils et pathologistes.

Plusieurs essais de dépistage randomisés du cancer de la prostate ont été lancés depuis 1987 pour identifier l'effet du dépistage sur la mortalité par cancer de la prostate :

- Essai de Norrköping (Suède, 1987)
- Essai du Tyrol (Autriche, 1993)
- Essai du Québec (Canada, 1988)
- Essai PLCO (USA (1992-1995)
- Essai ERSPC (8 pays européens, 1994)
- Essai ProtecT (Grande Bretagne 1999-2002)

Le résultats de principaux essais est en attente de publication (PLCO, ERSPC, ProtecT).

Les principaux résultats publiés par ces équipes ont alimenté les débats sur le dépistage du cancer de la prostate entre pro et cons . Ils sont regroupés dans les tableaux suivants.

Étude de dépistage organisé du cancer de la prostate de Norrköping (Action 0PEPS 1.14)

- Cette étude débutée en 1987 fait office de précurseur en matière de dépistage randomisé et fondait initialement le diagnostic sur les cyto-aspirations.
- Elle montre l'amélioration des caractéristiques des cancers dépistés par rapport au groupe témoin.
- Compte tenu de l'effectif et malgré un suivi long (15 ans) elle ne peut conclure à une amélioration de la survie globale ou spécifique dans le groupe dépisté.

Analyse des publications issues de l'étude de dépistage organisé du cancer de la prostate du Tyrol (Autriche) (Action 0PEPS 1.14)

- Cette étude observationnelle compare les hommes de plus de 45 ans vivant du Tyrol lesquels bénéficient depuis 1993 du dépistage aux données des registres des autres provinces d'Autriche.
- Le dépistage initial reposait sur un dosage PSA total, rapidement complété du rapport PSA libre/total. Au fil des années, ont été analysés également différentes isoformes du PSA et leurs dérivés.
- 89,8% des hommes concernés se sont soumis au test entre 1993 et 2005, ce qui traduit l'extrême sensibilisation de la population à ce problème de santé publique.
- Les résultats montrent une amélioration du stade du cancer de prostate et de la valeur moyenne du PSA moyen au diagnostic par le dépistage, et une tendance à une diminution de la mortalité spécifique.

Analyse des publications issues de l'étude de dépistage organisé du cancer de la prostate de Laval (Québec) (Action 0PEPS 1.14)

- Cette étude randomisée de dépistage du cancer de la prostate est la première utilisant les outils actuels du dépistage (toucher rectal, PSA, biopsies prostatiques écho guidées)
- La randomisation a été effectuée avant 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, quel que soit leur

groupe de randomisation initial, dépistage ou témoin.
- L'interprétation des résultats est donc particulièrement controversée, retrouvant un gain de survie spécifique de +69.2% à -6% selon les modalités d'analyse des groupes et leurs résultats.
- Il n'a été diagnostiqué aucun cas métastatique dans le bras dépisté lors du second tour.
- La durée médiane de suivi est trop faible pour retenir des différences significatives.

Analyse des publications issues du PLCO (Action 0PEPS 1.14)

- L'étude randomisée PLCO (Prostate Lung Colon Ovary) regroupe 10 universités nord-américaines et a inclu 38.349 hommes dans le bras dépistage du cancer de la prostate ; 39355 dans le groupe témoin.
- Dans le groupe dépistage, 7,5% des hommes présentaient un toucher rectal suspect et 7,9% une élévation du PSA supérieure à 4ng/ml.
- 2717 hommes présentaient un PSA > 4ng/ml, mais seuls 41% et 64% ont eu des biopsies prostatiques à 1 et 3 ans de suivi. Cette limite explique peut-être le faible taux de détection mesuré à 1,4% dans le bras dépistage
- La valeur prédictive positive du PSA décroît au court du temps de l'étude (17,9% à 12,3% à 3 ans) alors que la valeur prédictive positive du toucher rectal (en l'absence d'un taux de PSA positif) reste constante (2,9% - 3,6%).
- Le toucher rectal, considéré seul, a une faible sensibilité (Se : 55-69%) mais sa spécificité est bonne (Sp : 89-97%).
- Cette étude recommande un dosage de PSA tous les 5 ans si la valeur initiale est inférieure à 1ng/ml, tous les 2 ans pour les valeurs de PSA comprises en début d'étude entre 1 et 2 ng/ml. Cette chronologie permet une réduction de 50% des coûts imputables aux dosages sériques avec un taux de faux négatifs de 1,5%.

Analyse des publications issues de l'ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) (Action 0PEPS 1.13)

- L'étude ERSPC a débuté en 1993 dans 8 pays européens. Ses résultats doivent être produits en 2009 – 2010. L'ERSPC a fait l'objet de plus de 300 publications référencées (www.erspc.org). La France est entrés tardivement dans l'ERSPC en 2003 par inclusion de la population des hommes de 50 à 70 ans du Tarn et de l'Hérault.
- L'ERSPC est une étude prospective randomisée, utilisant les outils actuels de dépistage et diagnostic. Son fonctionnement est en permanence évalué par divers comités indépendants qui garantissent la puissance des résultats fournis.
- L'objectif du projet ERSPC est de montrer que le dépistage dans le cadre d'un projet de prévention secondaire permet un diagnostic précoce, à un stade curable, du cancer de la prostate et la diminution de la mortalité spécifique liée au cancer de prostate d'au moins 20% à 10 ans.
- Le risque du dépistage systématisé est celui du surdiagnostic et donc de surtraitement potentiel.
- Le toucher rectal et l'échographie endo-rectale ont été évalués comme non pertinents dans le cadre d'un dépistage de masse quand le seuil d'indication de biopsie est choisi à 3 ng/mL
- Les différents isoformes et dérivés du PSA ne permettent pas à l'heure actuelle d'augmenter la spécificité du dépistage à sensibilité équivalente. L'utilisation de nomogrammes incluant données cliniques et une batterie de tests biologiques donne des résultats intéressants mais coûteux à l'échelle d'une population.
- L'intervalle recommandé entre 2 tests dépend de la valeur initiale de PSA: annuel si > 2ng/ml, tous les 2 ans si compris entre 1 et 2, tous les 3 ans si < 1ng/ml.
- Lead-time et sur-diagnostic dépendent des caractéristiques du protocole de dépistage mais aussi de l'âge du patient. Ainsi Draisma et al. ont estimé leurs valeurs selon plusieurs simulations fondées sur les modalités de dépistage de l'étude ERSPC [22] :

- Dépistage unique à l'âge de 55 ans : lead time de 12,3 ans et sur-diagnostic de 27%
- Dépistage unique à l'âge de 75 ans : lead time de 6 ans et sur-diagnostic de 56%
- Dépistage tous les 4 ans de 55 à 67 ans : lead time de 11,2 ans et sur-diagnostic de 48% et +65% de risque individuel relatif de diagnostic de cancer de la prostate.
- Dépistage annuel de 55 à 67 ans : sur-diagnostic = 50% et +80% de risque individuel relatif de diagnostic de cancer de la prostate.

- Étendre le dépistage jusqu'à l'âge de 75 ans conduirait à un ratio sur-diagnostic / diagnostic cliniquement possible de 2/1.
- Les biopsies prostatiques sont correctement acceptées et leurs complications bien que fréquentes sont la plupart du temps mineures.
- Le PSA perd sa valeur prédictive après une deuxième série de biopsies négatives.

L'étude ProtecT (Prostate testing for prostate cancer and treatment) (Action 0PEPS 1.14)

- ProtecT est la plus importante des études sur le dépistage du cancer de la prostate en nombre d'inclusion (effectif de 500 000 hommes) 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.
- Elle comporte également un volet dépistage avec randomisation avant inclusion.
- ProtecT montre 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 la progression ou de la réponse aux traitements du cancer de la prostate.

Concernant le bras français Tarn/Hérault de l'ERSPC, un total de 86 379 hommes après application des critères d'inclusion et d'exclusion a fait l'objet d'une procédure de randomisation de l'étude ERSPC-France entre 2001 et 2005, dont 23 342 pour le Tarn et 63 037 pour l'Hérault. Après la procédure de randomisation et nouvelle exclusion des patients présentant un cancer de la prostate ou décédés depuis l'inclusion de la population, le total de l'effectif initial s'établissait à 84 781 hommes dont 42 590 dans le bras dépistage et de 42 191 dans le bras contrôle. L'organigramme de suivi des effectifs est représenté dans la figure 4.

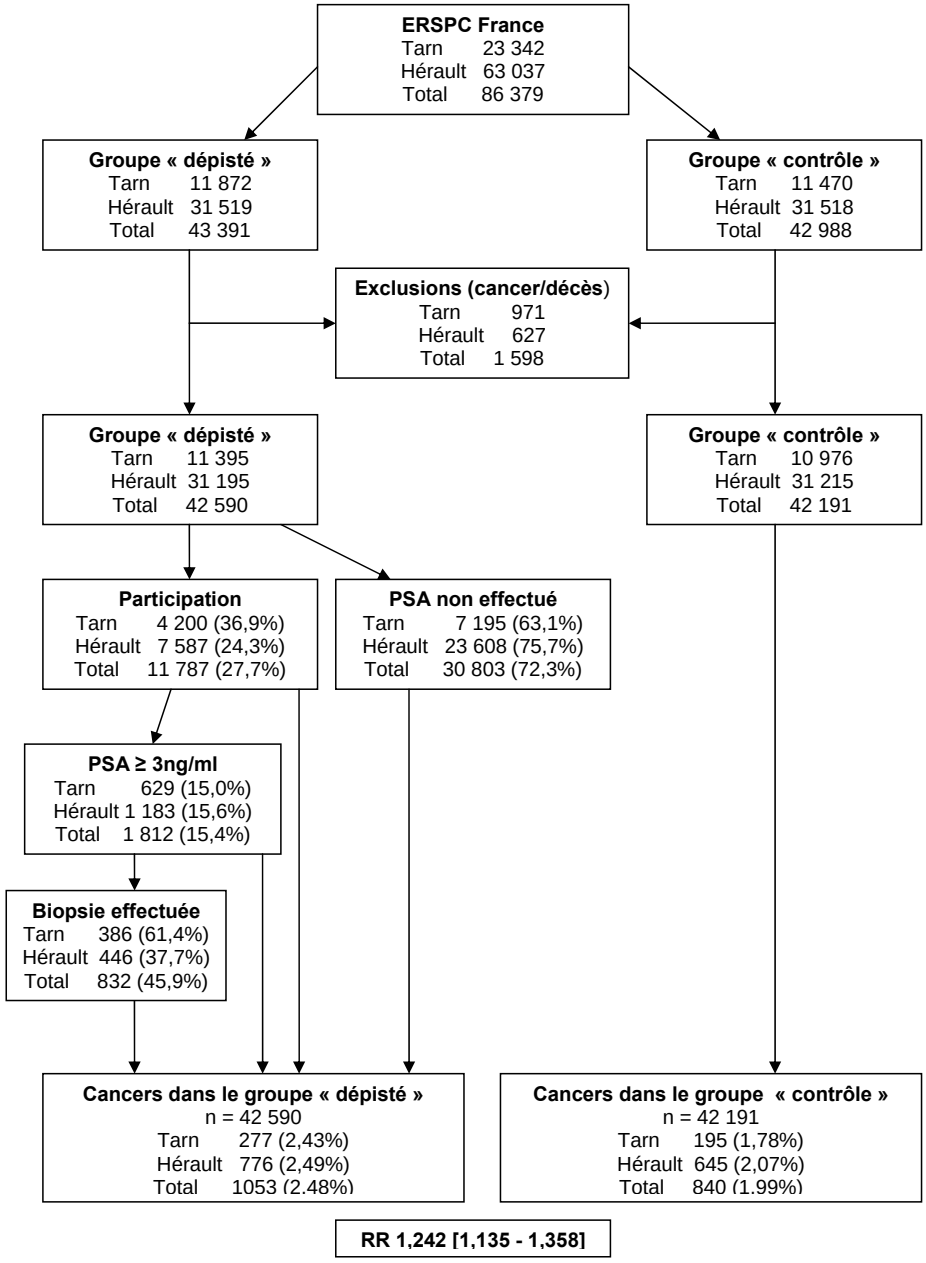


Figure 4. : Distribution des situations cliniques dans le bras français de l'étude européenne ERSPC

Parmi les hommes randomisés dans le bras d'intervention, 11 787 d'entre eux (27,7%) ont donné leur consentement et réalisé le dosage du taux de PSA proposé dans le cadre de l'étude ERSPC. Le prélèvement était réalisé dans le laboratoire choisi par le patient. Les sérums étaient ensuite transmis au CHIC Castres-Mazamet pour un dosage centralisé sur automate unique.

Une valeur de PSA ≥ 3 ng/ml a été retrouvée pour 15,4% des dosages de PSA effectués (1 812 hommes). Chez ces personnes dont le test de dépistage était positif, une biopsie a été réalisée dans 45,9% des cas (832 biopsies réalisées). Les dosages du PSA centralisé ont été pour quelques hommes réalisés 24 mois (Tarn) ou 34 mois (Hérault) après la convocation initiale.

L'incidence cumulée avec un suivi maximal de 4 ans du diagnostic de cancer de la prostate était significativement plus élevée dans le groupe dépisté par rapport à celle du groupe témoin. En effet, le nombre de cancers de la prostate identifiés par les registres du Tarn et de l'Hérault s'élevait à 1 893, dont 1 053 dans le groupe dépisté et à 840 dans le groupe témoin, correspondant à des incidences respectives de 2,48% et 1,99%. Les durées de suivi étant identiques pour les deux bras d'intervention, nous avons pu calculer le risque relatif de diagnostic de cancer dans le bras dépistage par rapport au bras témoin par le rapport des incidences correspondantes. Ce risque relatif était de 1,242 (1,135 -1,358).

Les chiffres correspondants pour les effectifs séparés du Tarn et de l'Hérault étaient respectivement de 2,43% et 1,78% avec un risque relatif de 1,37 et de 2,49% et 2,07% avec un risque relatif 1,20. L'incidence cumulée des cas de cancer dans le groupe dépisté (n= 1 053) en fonction de la participation (n=382) ou non (n=671) à l'étude ERSPC correspondait à des incidences respectives de 3,2% (382/11 787) et de 2,2% (671/ 30 803) avec un risque relatif de 1,45.

L'âge, la réalisation d'un dosage de PSA dans les deux ans, la caisse d'origine et le département de résidence étaient significativement associés à la participation à l'étude ERSPC (le terme « participation » correspondant à la réalisation d'un dosage du PSA au CHIC Castres-Mazamet). Les résidents du Tarn ont participé dans 36,9% des cas contre 24,3% pour les résidents de l'Hérault. Les résultats correspondants ont été rassemblés dans le tableau 1. Les patients ayant réalisé le test suite à la convocation mais avec dosage directement dans leur laboratoire sans analyse centralisée ne sont pas comptabilisés.

Variable	Modalité	Participants n	%	Non participants n	%
Âge	55-59 ans	3879	30,5%	8844	69,5%
	60-64 ans	3850	28,3%	9776	71,7%
	65-69 ans	3290	26,5%	9115	73,5%
	70-74 ans	768	20,0%	3068	80,0%
PSA antérieur	Non	5356	23,4%	17523	76,6%
	Oui	5941	32,4%	12384	67,6%
	Inconnu	490	35,4%	896	64,6%
Caisse d'assurance maladie	CPAM	3322	38,8%	5240	61,2%
	MSA	388	26,8%	1059	73,2%
	Mines	84	24,0%	266	76,0%
	Etude faisabilité	406	39,2%	630	60,8%
	Inconnu	7587	24,3%	23608	75,7%
Département	Tarn	4200	36,9%	7195	63,1%
	Hérault	7587	24,3%	23608	75,7%

Tableau 17. Facteurs de participation à l'étude ERSPC Tarn-Hérault (n= 84 781)

Ainsi plus l'âge des hommes sollicités était élevé, plus la participation était faible, allant de 30,5% pour les 55-59 ans à 26,5%% pour les 65-69 ans. Les personnes qui avaient déjà fait un PSA dans les deux ans précédents ont davantage participé que les autres (32,4% contre 23,4% respectivement). Les hommes recrutés lors de l'étude de faisabilité et les assurés de la CPAM ont participé plus fréquemment (39% et 38,8% respectivement). Les associations entre les différents facteurs cités plus haut et la participation à l'ERSPC se maintiennent de manière très significative en analyse multivariée ($p<0,001$ pour tous les facteurs).

Lors de la comparaison des caractéristiques cliniques, tumorales et de la prise en charge thérapeutique des cas de cancer issus du groupe de patients dépistés par rapport aux cas du groupe contrôle, le seul critère qui différait de manière significative était la valeur du PSA. En effet, le nombre d'hommes ayant une valeur de PSA inférieure à 4 ng/ml était plus élevé dans le groupe dépisté (tableau 11).

Variable	Modalité	Groupe dépisté n	%	Groupe contrôle n	%	p
Âge	55-59 ans	184	17,5%	153	18,2%	0,716
	60-64 ans	321	30,5%	241	28,7%	
	65-69 ans	406	38,6%	340	40,5%	
	70-74 ans	142	13,5%	106	12,6%	
Valeur du PSA (ng/ml)	<3 *	35	4,0%	9	1,5%	< 0,001
	≥3 et <4	100	11,3%	22	3,5%	
	≥4 et <7	343	38,8%	250	40,3%	
	≥7 et <10	181	20,5%	162	26,1%	
	≥10	226	25,5%	177	28,5%	
Stade	T1	455	62,4%	339	62,2%	0,872
	T2	225	30,9%	169	31,0%	
	T3 T4	39	5,3%	32	5,9%	
	N+ M+	10	1,4%	5	0,9%	
Score de Gleason	2 à 4	15	1,9%	6	1,0%	0,311
	5 à 6	403	51,2%	319	53,6%	
	7 à 10	369	46,9%	270	45,4%	
Traitement	Prostatectomie	537	67,8%	406	67,4%	0,835
	Radiothérapie	157	19,8%	128	21,3%	
	Hormonothérapie	53	6,7%	39	6,5%	
	Surveillance	45	5,7%	29	4,8%	

* biopsies effectuées en cas de toucher rectal ou de cinétique du PSA anormal ou de PSA > 3ng/ml au cours du suivi

Tableau 18. Caractéristiques cliniques, tumorales et prise en charge thérapeutique des cas de cancer de la prostate diagnostiqués en fonction du groupe de randomisation (n= 1 893)

L'âge, le stade clinique, le score de Gleason et les modalités de traitement étaient semblables dans les deux groupes.

La réalisation préalable d'un dosage des PSA dans les deux ans et l'appartenance au groupe dépistage étaient associées à une augmentation très significative en analyse multivariée de la probabilité de diagnostic de cancer de la prostate (p<0,001) (tableau 12).

Groupe	Nombre de cas	Effectif	Incidence
Dépisté + PSA antérieur	507	18325	2,77%
Dépisté	500	22879	2,19%
Contrôle + PSA antérieur	423	18029	2,35%
Contrôle	370	22849	1,62%

Tableau 19. – Incidence du cancer de la prostate en fonction de la réalisation d'un PSA dans les deux ans et du groupe de randomisation

L'âge des patients, la valeur de PSA et le stade tumoral différaient lors de la comparaison des quatre sous groupes précédemment cités (tableau 13).

	Dépisté + PSA antérieur		Dépisté		Contrôle + PSA antérieur		Contrôle		
Modalité	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Âge									
55-59 ans	69	13,6%	105	21,0%	54	12,8%	94	25,4%	<0,001
60-64 ans	152	30,0%	152	30,4%	123	29,1%	101	27,3%	
65-69 ans	217	42,8%	175	35,0%	184	43,5%	134	36,2%	
70-74 ans	69	13,6%	68	13,6%	62	14,7%	41	11,1%	
Valeur du PSA									
<3	21	4,9%	14	3,4%	4	1,3%	4	1,5%	<0,001
≥3 et <4	51	11,9%	42	10,2%	16	5,1%	6	2,3%	
≥4 et <7	185	43,0%	139	33,9%	138	44,1%	91	34,7%	
≥7 et <10	102	23,7%	72	17,6%	89	28,4%	60	22,9%	
≥10	71	16,5%	143	34,9%	66	21,1%	101	38,5%	
Stade									
T1	249	69,9%	186	55,9%	175	64,1%	149	63,7%	0,003
T2	94	26,4%	116	34,8%	86	31,5%	65	27,8%	
T3 T4	12	3,4%	24	7,2%	10	3,7%	18	7,7%	
N+ M+	1	0,3%	7	2,1%	2	0,7%	2	0,9%	
Grade									
2 à 4	7	1,8%	7	2,0%	3	1,0%	3	1,2%	0,257
5 à 6	218	55,6%	165	46,9%	161	54,6%	137	53,9%	
7 à 10	167	42,6%	180	51,1%	131	44,4%	114	44,9%	
Traitement									
Prostatectomie	281	72,4%	227	62,9%	206	68,0%	167	65,7%	0,055
Radiothérapie	63	16,2%	85	23,5%	69	22,8%	49	19,3%	
Hormonothérapie	19	4,9%	30	8,3%	15	5,0%	22	8,7%	
Surveillance	25	6,4%	19	5,3%	13	4,3%	16	6,3%	

Tableau 20. Caractéristiques cliniques, tumorales et prises en charge thérapeutique des cas de cancer de la prostate diagnostiqués (n= 1 893), en fonction du groupe de randomisation et de la réalisation d'un PSA antérieur à l'étude ERSPC.

En effet, les patients qui n'avaient pas eu de dosage de PSA dans les deux ans précédents étaient plus jeunes, présentaient plus fréquemment des valeurs de PSA ≥ 10 ng/ml et plus fréquemment des stades étendus (T3-T4). Le grade et les modalités de traitement ne différaient, quant à elles, pas de manière significative selon les groupes.

Au sein du groupe des hommes sollicités pour réaliser le test de dépistage et s'étant vu révéler un cancer, l'âge, la valeur du PSA, le stade et le score de Gleason

différaient de manière significative en fonction de leur participation ou non à l'étude ERSPC (tableau 14).

Variable	Modalité	Groupe dépistés et participants n	%	Groupe dépistés et non participants n	%	p
Âge	55-59 ans	71	18,6%	113	16,8%	0,006
	60-64 ans	111	29,1%	210	31,3%	
	65-69 ans	165	43,2%	241	35,9%	
	70-74 ans	35	9,2%	107	15,9%	
PSA (ng/ml)	<3	28	7,4%	7	1,4%	< 0,001
	≥3 et <4	83	21,8%	17	3,4%	
	≥4 et <7	171	45,0%	172	34,1%	
	≥7 et <10	45	11,8%	136	26,9%	
	≥10	53	13,9%	173	34,3%	
Stade	T1	177	60,8%	278	63,5%	0,045
	T2	99	34,0%	126	28,8%	
	T3 T4	9	3,1%	30	6,8%	
	N+ M+	6	2,1%	4	0,9%	
Score de Gleason	2 à 4	11	2,3%	4	1,3%	0,016
	5 à 6	221	47,1%	182	57,2%	
	7 à 10	237	50,5%	132	41,5%	
Traitement	Prostatectomie	227	71,6%	310	65,3%	0,067
	Radiothérapie	58	18,3%	99	20,8%	
	Hormonothérapie	13	4,1%	40	8,4%	
	Surveillance	19	6,0%	26	5,5%	

Tableau 21. Comparaison des caractéristiques cliniques, tumorales et prise en charge thérapeutique des cas de cancer dans le groupe dépisté (n= 1 053) en fonction de la participation (382) ou non (671) à l'ERSPC.

De plus, le nombre de valeurs de PSA comprises entre 3 et 4 ng/ml et > 7 ng/ml était plus élevé (21,8% contre 3,4%) et (25,7% contre 61,2%) respectivement et la proportion de scores de Gleason 7 à 10 était plus élevée (50,5% contre 41,5%).

Conclusion :

Les premiers résultats issus de la participation française à l'étude ERSPC confirment que l'introduction du dépistage augmente le taux de détection du cancer de la prostate d'environ 25% (risque relatif :1.24, 95%CI 1.135-1.358). L'effet sur l'objectif principal qui est la mortalité spécifique à 10 ans n'est pas connu, mais on attend à brève échéance des résultats définitifs des autres centres européens.

Le seuil retenu pour l'indication des biopsies - choisi à 3ng/mL dans cette étude – ne correspond pas aux pratiques cliniques habituelles des urologues puisque seulement 45,9% des patients ayant un test positif ont effectivement eu une biopsie prostatique. La non-réalisation immédiate de la biopsie étant plus fréquente pour des

valeurs intermédiaires de PSA (3-4ng/mL) que pour des augmentations plus importantes.

Influence de l'ERSPC sur l'incidence du cancer de la prostate dans le Tarn et l'Hérault

L'évolution des taux d'incidence du cancer de la prostate dans les départements du Tarn et de l'Hérault à été comparée à celle des autres départements possédant un registre de cancers. L'objectif général était :

- d'observer les conséquences directes de l'étude ERSPC dans le Tarn et l'Hérault sur l'incidence des cancers de la prostate dans ces départements ;
- de mesurer les effets sur l'ensemble de la population de cette situation originale qui avait conduit pour l'étude ERSPC à informer de fait par courrier la moitié des hommes de la tranche d'âge cible idéale (50 à 70 ans) sur le bénéfice à réaliser un dosage du PSA.
- analyser les bénéficiaires selon les classes d'âge dans ces départements pour juger s'ils correspondent (50 à 75 ans) - ou non (> 75 ans) - aux préconisations nationales AFU en matière de dépistage du cancer de la prostate ;
- repérer des hétérogénéités géographiques dans l'évolution du dépistage entre les départements.

Méthodologie actions OPEPS 2.2 et 3.2

La base de données de toutes les données individuelles de cancer de la prostate de 10 départements couverts par un registre de cancers a été extraite de la base commune des registres (base FRANCIM) localisée aux Hospices Civils de Lyon.

Pour observer l'évolution des taux d'incidence, les taux standardisés sur la population mondiale ont été calculés pour chaque département, entre 1990 et 2004.

Pour affiner l'analyse, 3 tranches d'âge ont été isolées : les moins de 55 ans, les 55-69 ans correspondant à la population concernée par l'étude ERSPC, et les plus de 70 ans. L'évolution des taux d'incidence pour ces 3 tranches d'âge a été réalisée à l'aide de taux standardisés sur la population mondiale.

L'analyse a concerné dans un premier temps, l'évolution des taux d'incidence dans les 10 départements, puis dans les départements du Tarn et de l'Hérault, comparés aux 5 autres départements qui possèdent des données de 1990 à 2004 (Calvados, Doubs, Isère, Bas-Rhin, Somme). Dans chaque cas, sont détaillées les évolutions pour tous les âges, puis pour chaque tranche d'âge (moins de 55 ans, 55-69 ans et plus de 70 ans).

Évolution tous âges confondus

Au total, il existe une très forte augmentation d'incidence des cancers de la prostate entre 1990 et 2004, dans tous les départements de l'étude et dans toutes les

tranches d'âge (+171,2%). En 2004, un an après la mise en place de l'étude ERSPC dans le Tarn et l'Hérault, l'augmentation annuelle d'incidence est devenue exceptionnellement élevée dans ces deux département et dans cette tranche d'âge. En 2004, le Tarn et l'Hérault sont les deux départements qui ont les taux d'incidence les plus élevés, ce qui n'était pas le cas jusqu'en 2003. Cette évolution se poursuit en 2005 sur les données disponibles de l'Hérault.

	Nombre cancers						Taux standardisés monde					
	1990	1997	2003	2004	Evolution 1990-2004	Evolution 2003-2004	1990	1997	2003	2004	Evolution 1990-2004	Evolution 2003-2004
Tarn	197	261	417	526	+167,0%	+26,1%	52,6	70,0	106,3	141,2	+168,2%	+32,9%
Hérault	284	438	960	1243	+337,7%	+29,5%	36,9	52,3	109,7	142,6	+286,9%	+30%
Calvados	225	337	437	511	+127,1%	+16,9%	52,1	68,6	87,1	96,2	+84,4%	+10,4%
Doubs	148	167	429	500	+237,8%	+16,6%	43,4	44,5	101,2	121,8	+180,5%	+20,3%
Isère	340	507	968	1137	+234,4%	+17,5%	50,4	64,5	110,3	129,3	+156,7%	+17,3%
Bas-Rhin	322	491	965	1039	+222,7%	+7,7%	52,7	70,4	125,6	133,9	+153,8%	+6,6%
Somme	167	210	546	441	+164,1%	-19,2%	39,0	45,6	124,6	99,6	+155,3%	-20,0%
Manche	-	244	529	616	-	+16,4%	-	52,8	109,1	126,8	-	+16,2%
Vendée	-	410	595	602	-	+1,2%	-	75,5	104,4	104,7	-	+0,3%
Loire-Atlantique	-	-	1167	1218	-	+4,4%	-	-	135,4	137,7	-	+1,6%

Tableau 22. : Évolution du cancer de la prostate tous âges confondus entre 1990 et 2004

Évolution rapportée à l'âge

L'augmentation la plus importante concerne les hommes de moins de 55 ans (+ 750,5% en 15 ans), même si les taux restent faibles (8,1 pour 100 000 en 2004). Chez les hommes de 55 à 69 ans (tranche d'âge ciblée par le dosage du PSA de l'étude ERSPC Tarn-Hérault), les taux d'incidence passent de 170,9 à 664,8 pour 100 000 entre 1990 et 2004, d'où une augmentation de 289,1%. L'augmentation est moindre (71,1%) chez les hommes de plus de 70 ans, avec toutefois des taux très élevés (1 147,8/100 000) en 2004.

	Nombre de cancers				Taux standardisés monde			
	1990	1997	2004	Evolution 1990-2004	1990	1997	2004	Evolution 1990-2004
Tous âges	1683	2411	5397	+220,7%	46,4	60,0	125,9	+171,2%
< 55 ans	19	57	239	+1 157,9%	1,0	2,3	8,1	+750,5%
55-69 ans	578	936	2431	+320,6%	170,9	268,8	664,8	+289,1%
≥ 70 ans	1086	1418	2727	+151,1%	670,7	711,2	1147,8	+71,1%

Tableau 23. : Évolution du cancer de la prostate dans les 7 départements entre 1990 et 2004

Évolution par département

L'augmentation la plus importante est notée dans l'Hérault entre 1990 et 2004 (+286,9%), mais ce département avait historiquement des taux d'incidence très bas par rapport aux autres départements français couverts par un registre. En 2004, l'Hérault devenu le département présentant les taux d'incidence les plus forts, juste au dessus du Tarn. Dans le Tarn, l'augmentation sur 15 ans est moindre, mais il s'agit d'un département dans lequel les taux d'incidence des cancers de la prostate ont toujours été élevés. Dans l'Isère, le Bas-Rhin et la Somme, les taux d'augmentation sont similaires, autour de 155%. Dans le Doubs, l'augmentation est un peu plus importante (+180,5%), alors que dans le Calvados cette augmentation est 2 à 3 fois moindre que dans les autres départements.

Entre 2003 et 2004, les pourcentages d'évolution sont très élevés dans le Tarn (+32,9%) et l'Hérault (+30%), les deux départements concernés par l'étude ERSPC. En 2004, il semble y avoir un problème d'exhaustivité dans la Somme, avec une baisse des taux d'incidence de 20% entre 2003 et 2004.

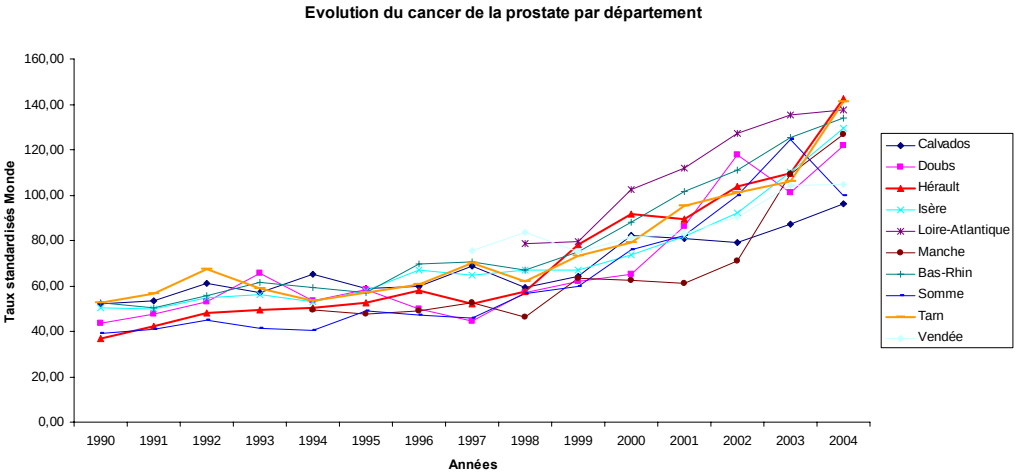


Figure 5. Évaluation cancer prostate par département (tous âges)

Figure 6.

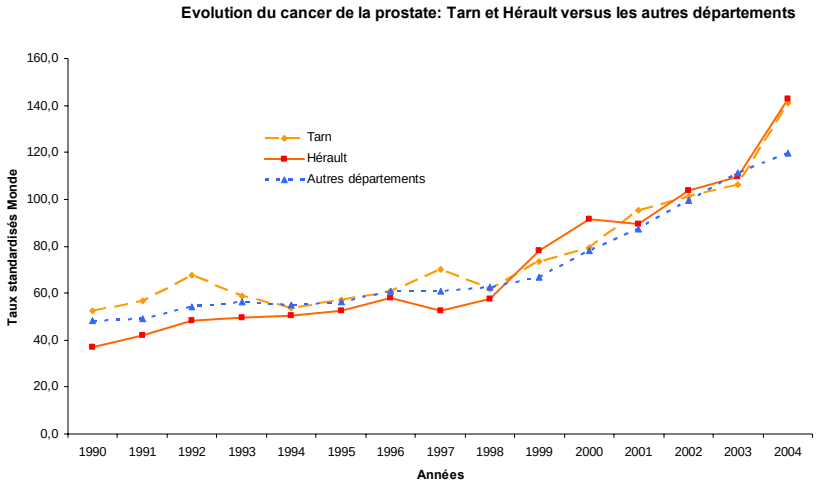


Figure 7. Évaluation cancer prostate Tarn-Hérault versus autres départements (tous âges)

Le taux de variation annuel moyen était, dans le Tarn, de +1,7% entre 1990 et 1998, puis de 12,1% entre 1999 et 2002, pour s'élever jusqu'à 32,8% entre 2003 et 2004. On ne retrouve une cinétique semblable que dans le département de l'Hérault (+4,9% entre 1990 et 1998, +8,6% entre 1999 et 2002 et +30% entre 2003 et 2004). Dans les autres départements, les vitesses de variation sont très inégales. Entre 1999 et 2002, le taux de variation annuel moyen était maximum dans le Doubs et dans la Somme, mais ce taux était moindre entre 2003 et 2004 (pour apparament même devenir négatif dans la Somme, ce qui est lié à un problème très probable d'exhaustivité de l'enregistrement).

Département	1990_2004 %/an	1990_1998 %/an	1999_2002 %/an	2003_2004 %/an
Tarn	+6	+1,7	+12,1	+32,8
Hérault	+8,9	+4,9	+8,6	+30
Calvados	+3,9	+2,1	+6,2	+10,4
Doubs	+6,5	+1,1	+24,6	+20,4
Isère	+6,2	+4	+11,3	+17,2
Bas-Rhin	+7,1	+4	+14,1	+6,6
Somme	+8,4	+3,5	+17,6	-20,1
Manche	-	-	+3,3	+16,2
Vendée	-	-	+6	+0,3
Loire-Atlantique	-	-	+16,2	+1,7

Tableau 24. : Taux de variation annuel moyen par département

	Nombre de cancers					Taux standardisés monde				
	1990	1997	2004	Evolution 1990-2004	Evolution 2003-2004	1990	1997	2004	Evolution 1990-2004	Evolution 2003-2004
Tarn	197	261	526	+167,0%	+26,1%	52,6	70,0	141,2	+168,2%	+32,9%
Hérault	284	438	1243	+337,7%	+29,5%	36,9	52,3	142,6	+286,9%	+30,0%
Autres départements	1202	1712	3628	+201,8%	+8,5%	48,5	61,1	119,7	+147,0%	+7,8%

Tableau 25. : Evolution par année, Tarn et Hérault versus autres départements

Il faut noter toutefois que, parallèlement à la mise en place de l'étude ERSPC en 2003 dans ces deux départements français du Tarn et de l'Hérault, l'AFU diffusait son message d'information aux hommes sur les bénéfices et incertitudes du dépistage et recommandait aux hommes de 50 à 75 ans de faire doser systématiquement leur PSA total et pratiquer un toucher rectal de façon annuelle.

Par ailleurs, dans le Tarn et l'Hérault, l'invitation de la moitié des hommes de 55 à 69 ans à faire doser leur PSA a entraîné un effet de « pollution » du groupe témoin et une augmentation du nombre de dosages réalisés dans le groupe des hommes proposés au dépistage, mais réalisé en prestation de ville, en dehors des conditions strictes du protocole qui imposait un prélèvement dans le laboratoire de proximité, un transfert des aliquots au CHIC Castres-Mazamet pour un dosage centralisé sur un automate unique pour tous les patietns de l'étude. Cette pollution n'est pas encore chiffrée concernant le groupe témoin, ni les hommes plus jeunes ou plus vieux non concernés par l'étude. Une analyse de la base de remboursement des prestations et consommation biologiques de la caisse régionale d'Assurance maladie (SIAM) pourrait en partie répondre à la question. Elle est envisagée.

Évolution en fonction des tranches d'âge

Avant 55 ans, le nombre de cancer révélé est faible. C'est en Loire-Atlantique que les taux d'incidence chez les hommes de moins de 55 ans sont les plus élevés en 2004. L'évolution de l'incidence entre 1990 et 2004 est très importante dans tous les départements. Si l'on note une augmentation de 42% dans le Tarn et de 47,8% dans l'Hérault entre 2003 et 2004, cette augmentation est deux fois supérieure (+87,6%) dans le Bas-Rhin et autour des 59% dans le Doubs et la Loire-Atlantique. En revanche, les taux d'incidence chez les hommes jeunes, fluctuent beaucoup dans la Manche, où l'on note une chute de 41% entre 2003 et 2004 (mais il existait un pic d'incidence très haut et isolé en 2003 dans ce département).

Entre 55 et 69 ans. En 2004, les taux d'incidence les plus élevés chez les hommes de 55 à 69 ans, sont relevés d'abord dans le Tarn, puis en Loire-Atlantique et dans l'Hérault. L'augmentation la plus importante des taux d'incidence entre 1990 et 2004 est relevée dans l'Hérault (+450,4%) et dans le Tarn (+328,4%). Entre 2003 et 2004, l'augmentation des taux est très importante dans le Tarn (+45,9%) et dans

l'Hérault (+36,4%) dans cette tranche d'âge concernée par l'étude ERSPC. Dans les autres départements cette augmentation est moindre, sauf dans le Doubs où l'augmentation est similaire à celle de l'Hérault (+36,5%).

	Nombre de cancers						Taux standardisés monde					
	1990	1997	2003	2004	Evolution 1990-2004	Evolution 2003-2004	1990	1997	2003	2004	Evolution 1990-2004	Evolution 2003-2004
Tarn	64	106	168	252	+293,8%	+50,0%	195,6	354,3	574,4	837,8	+328,4%	+45,9%
Hérault	88	145	375	522	+493,2%	+39,2%	134,3	220,1	542,0	739,2	+450,4%	+36,4%
Calvados	87	136	200	201	+131,0%	+0,5%	202,2	315,9	470,7	462,9	+128,9%	-1,7%
Doubs	53	67	164	229	+332,1%	+39,6%	168,5	198,8	472,2	644,7	+282,6%	+36,5%
Isère	115	204	415	531	+361,7%	+28,0%	172,3	289,5	543,0	674,2	+291,2%	+24,2%
Bas-Rhin	105	202	458	507	+382,9%	+10,7%	177,9	301,5	659,1	713,8	+301,3%	+8,3%
Somme	66	76	239	189	+186,4%	-20,9%	164,3	196,7	665,7	524,8	+219,5%	-21,2%
Manche	-	81	193	236	-	+22,3%	-	212,8	522,9	648,9	-	+24,1%
Vendée	-	137	256	258	-	+0,8%	-	308,5	546,1	558,1	-	+2,2%
Loire-Atlantique	-	-	560	602	-	+7,5%	-	-	745,4	765,8	-	+2,7%

Tableau 26. : évolution du cancer de la prostate chez les hommes de 55 à 69 ans par année et par département.

Département	1990_2004 %/an	1990_1998 %/an	1999_2002 %/an	2003_2004 %/an
Tarn	+9,2	+5,8	+17,4	+45,9
Hérault	+11,9	+7,4	+13	+36,4
Calvados	+6,8	+5,4	+6,2	-1,7
Doubs	+8,7	+3,6	+28,2	+36,5
Isère	+9,7	+8,6	+12,6	+24,2
Bas-Rhin	+10,2	+7	+16,4	+8,3
Somme	+10,5	+4,7	+26,1	-21,2
Manche	+12,1	-	+2,4	+24,1
Vendée	+8,3	-	+8,9	+2,2
Loire-Atlantique	+15,7	-	+21,2	+2,7

Tableau 27. : taux de variation annuel moyen par département

Dans le Tarn, le taux d'évolution annuel moyen était de +5,8% entre 1990 et 1998, puis de 17,4% entre 1999 et 2002, pour augmenter de + 45,9% entre 2003 et 2004. On retrouve une cinétique semblable dans le département de l'Hérault (+7,4% entre 1990 et 1998, +13% entre 1999 et 2002 et +36,4% entre 2003 et 2004). Dans le Doubs, on note une très forte augmentation du taux de variation annuel dès 1999 (+28,2% entre 1999 et 2002, puis +36,5% entre 2003 et 2004). Cette augmentation ne repose sur aucune mesure ou action particulière repérée qui ait été mise en place dans

ce département. Dans les autres départements, les vitesses de variation sont très inégales.

Au-delà de 70 ans. En 2004, c'est dans l'Hérault que les taux d'incidence chez les hommes de plus de 70 ans sont les plus élevés, puis dans la Manche, l'Isère et le Bas-Rhin. C'est toujours dans l'Hérault que l'augmentation des taux d'incidence entre 1990 et 2004 est la plus importante (+148,2%). Cette augmentation est de 80,6% dans le Doubs et de 76,9% dans la Somme. Elle est plus basse dans le Tarn (37,1%), mais les taux en 1990 dans ce département étaient parmi les plus élevés. Entre 2003 et 2004, l'augmentation est très importante dans le Calvados (+26,8%), mais reste importante dans l'Hérault (+19,3%) et moindre dans le Tarn (+10%), alors qu'il existe une diminution dans les 5 autres départements.

	Nombre de cancers						Taux standardisés monde					
	1990	**1997**	**2003**	**2004**	**Evolution 1990-2004**	**Evolution 2003-2004**	**1990**	**1997**	**2003**	**2004**	**Evolution 1990-2004**	**Evolution 2003-2004**
Tarn	132	150	237	256	+93,9%	+8,0%	763,9	711,2	951,7	1047,4	+37,1%	+10,0%
Hérault	194	280	553	674	+247,4%	+21,9%	538,5	636,3	1120,4	1336,6	+148,2%	+19,3%
Calvados	134	194	222	289	+115,7%	+30,2%	712,5	796,1	801,6	1016,5	+42,7%	+26,8%
Doubs	94	95	251	249	+164,9%	-0,8%	612,1	522,9	1127,6	1105,2	+80,6%	-2,0%
Isère	218	289	513	553	+153,7%	+7,8%	752,9	763,0	1130,1	1200,3	+59,4%	+6,2%
Bas-Rhin	213	279	475	472	+121,6%	-0,6%	808,3	885,8	1215,4	1174,0	+45,2%	-3,4%
Somme	101	131	291	234	+131,7%	-19,6%	523,9	575,6	1175,4	926,6	+76,9%	-21,2%
Manche	-	161	319	370	-	+16,0%	-	714,5	1164,4	1311,3	-	+12,6%
Vendée	-	268	321	323	-	+0,6%	-	994,4	998,2	950,0	-	-4,8%
Loire-Atlantique	-	-	556	535	-	-3,8%	-	-	1176,7	1082,5	-	-8,0%

Tableau 28. : Évolution du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 70 ans par année et par département

Département	**1990_2004 %/an**	**1990_1998 %/an**	**1999_2002 %/an**	**2003_2004 %/an**
Tarn	+1,9	-2,7	+3	+10,1
Hérault	+5,5	+2,2	+3,3	+19,3
Calvados	+1,1	-1	+5,3	+26,8
Doubs	+4	-1,2	+19,3	-2
Isère	+2,5	+0,3	+9,5	+6,2
Bas-Rhin	+3,7	+1,4	+10,2	-3,4
Somme	+5,6	+1,9	+8,3	-21,2
Manche	+6,6	-	+5,2	+12,6
Vendée	0	-	+1,5	-4,8
Loire-Atlantique	+3,5	-	+8,5	-8

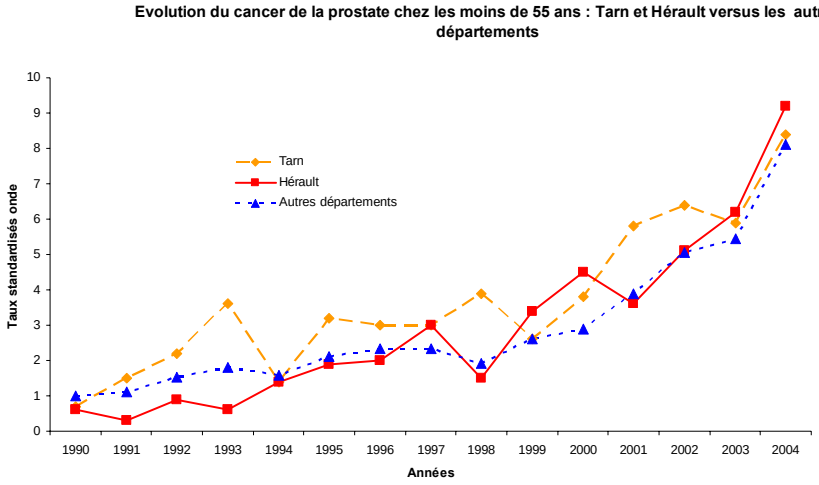
Tableau 29. : taux de variation annuel moyen chez les plus de 70 ans

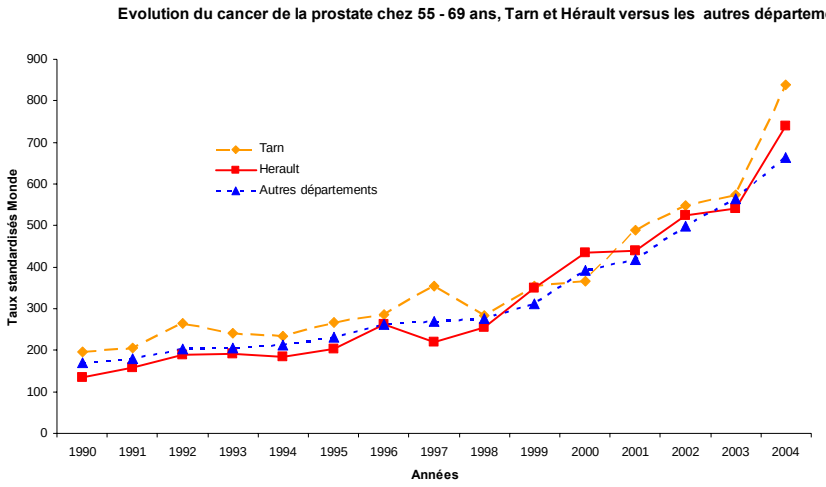
	Nombre de cancers						Taux standardisés monde					
	1990	**1997**	**2003**	**2004**	**Evolution 1990-2004**	**Evolution 2003-2004**	**1990**	**1997**	**2003**	**2004**	**Evolution 1990-2004**	**Evolution 2003-2004**
Tarn	132	150	237	256	+93,9%	+8,0%	763,9	711,2	951,7	1047,4	+37,1%	+10,0%
Hérault	194	280	553	674	+247,4%	+21,9%	538,5	636,3	1120,4	1336,6	+148,2%	+19,3%
Autres départements	760	988	1752	1797	+136,4%	+2,6%	670,7	711,2	1089,0	1147,8	+71,13%	+5,40%

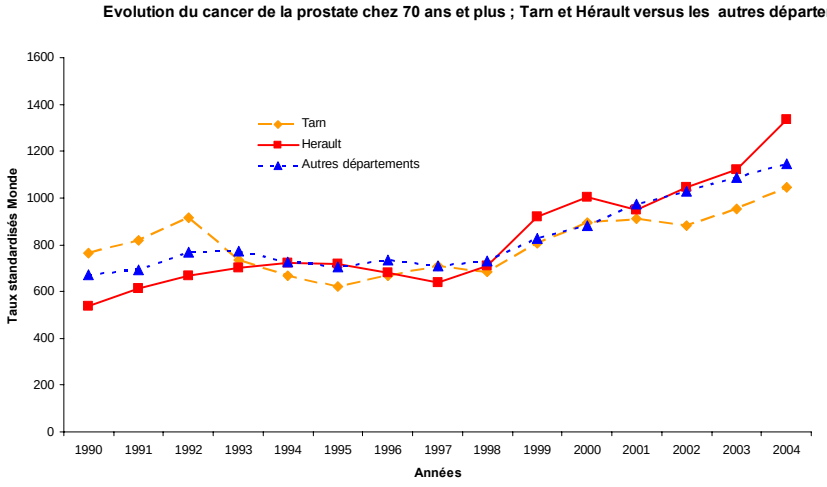
Tableau 30. : Évolution cancer de la prostate Tarn-Hérault versus autres départements chez les plus de 70 ans

Courbes d'évolution par tranches d'âge : Tarn-Hérault comparés aux autres départements

Figure 8. , Figure 9. et Figure 10.







En conclusion, on notait en 2004, un an après la mise en place de l'étude ERSPC dans le Tarn et l'Hérault, une augmentation annuelle d'incidence exceptionnellement élevée dans ces deux départements. Cette augmentation était relevée dans cette tranche d'âge de 50 à 70 ans de l'étude ERSPC et dans la tranche d'âge supérieure (> 70 ans) non concernée par l'étude.

Cette augmentation est nettement supérieure pour l'Hérault à l'augmentation continue d'incidence des cancers de la prostate observée depuis 1990 dans tous les départements de l'étude et dans toutes les tranches d'âge.

Ceci traduit probablement l'impact indirect sur les médecins généralistes de ce protocole et de l'information transmise par les patients ayant reçu le courrier d'invitation (groupe dépistage). Les médecins généralistes avaient été volontairement informés de façon minimale par un unique et sobre courrier de la mise en place de l'étude afin de ne pas modifier leur comportement quant à la pratique des test de dépistage vis-à-vis de l'ensemble de leurs patients.

Il s'avère qu'au-delà de la tranche d'âge des hommes éligibles pour l'essai ERSPC (dont le dosage n'est pas comptabilisé dans la base de remboursement de l'Assurance Maladie), on note une augmentation identique du nombre de dosages de PSA effectués dans les tranches d'âge supérieures (70 à 75 ans et dans une moindre mesure 75 à 80 ans et plus âgés).

Consommation de soins après un dosage de PSA : CRAM Languedoc-Roussillon

Le service médical de l'assurance maladie Languedoc-Roussillon (LR) a analysé les bases de données (SIAM, Erasme) portant sur l'ensemble des prestations facturées à l'Assurance Maladie (régime général et sections locales mutualistes) du pour l'année 2007 dans l'objectif de décrire les conditions d'utilisation du PSA.

Trois analyses ont été ménées :

1- Analyse de l'évolution des prescriptions de PSA en 2007 (voir chapitre Ia et Ib)
2- Analyse de l'incidence des demandes d'exonération du ticket modérateur pour cancer de la prostate en LR
3- Suivi de la consommation de soins de la cohorte d'hommes ayant bénéficié d'un dosage du PSA pendant le mois de Janvier 2006

La population du LR est de 2,5 millions habitants, soit 4,2% de la population française, dont plus de 436 000 hommes âgés de plus de 50 ans. La population étudiée est celle des bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie (incluant ou non, selon la nature des analyses effectuées, les sections locales mutualistes), soit environ pour la caisse primaire d'Assurance Maladie (CPAM), 55 % des hommes de plus de 50 ans de la région.

La population du Languedoc Roussillon en 2006 (INSEE)		
Population totale	2 519 953 habitants	4,2 % de la population française métropolitaine
Hommes de plus de 50 ans	436 123 habitants	17,31 % de la population du LR
La population étudiée (bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie en 2006)		
Hommes ≥ 50 ans (sections locales mutualistes incluses : SLM)	306 776 habitants	70,34 % des hommes ≥ 50 ans
Hommes de 50 ans et plus CPAM uniquement (hors SLM)	243 158 habitants	55,75 % des hommes ≥ 50 ans

Sources : INSEE pour la population générale et CNAMTS pour la population protégée de l'Assurance Maladie

Ces bases permettent d'isoler le bénéficiaire des prestations, l'établissement sanitaire, le professionnel de santé, la prestation sanitaire elle-même, et de croiser ces données avec les tables « Hippocrate Décisionnel » qui recensent les exonérations du ticket modérateur, dont le cancer de la prostate.

Les examens inscrits à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) :

Code 7318 : dosage sanguin du PSA total : B60 (16,2€) + Prélèvement 2,52€
Code 7320 : dosage sanguin PSA libre + rapport PSA libre / PSA total : B120 (32,.4€) + Prélèvement 2,52€

1. Analyse de l'incidence des demandes d'exonération du ticket modérateur pour cancer de la prostate en Languedoc Roussillon (CPAM + SLM)

Année	Volume de cancers de la prostate déclarés en ALD
2001	1241
2002	1392
2003	1581
2004	1887
2005	1911
2006	1855
2007	1734

Tableau 31. : Evolution de l'incidence de l'ALD pour cancer de la prostate de 2001 à 2007

Incidence des demandes d'exonération du ticket modérateur pour cancer de la prostate en LR ventilée par tranche d'âge pour les hommes ≥ 50 ans en 2007

Age	Population masculine 2007	Cancers de la prostate enregistrés dans les bases du service médical	Taux pour 1000 hommes
< 50 ans	**682 087**	**11**	**0,016**
50 à 54 ans	62 581	55	0,9
55 à 59 ans	64 071	181	2,8
60 à 64 ans	53 183	325	6,1
65 à 69 ans	41 663	352	8,4
70 à 74 ans	37 459	360	9,6
75 à 79 ans	28 736	247	8,6
80 à 84 ans	18 769	141	7,5
85 à 89 ans	8 656	52	6,0
≥ 90 ans	3 132	9	2,9
Total ≥ 50 ans	**318 250**	**1 722**	**5,4**
TOTAL tous âges	**1 000 337**	**1 734**	**1,7**

Régime général - CPAM + Sections Locales Mutualistes (hommes ≥ 50 ans) NB : Age non déterminé = 1 homme.

Tableau 32. : Incidence des demandes d'exonération du ticket modérateur pour cancer de la prostate en LR ventilée par tranche d'âge pour les hommes ≥ 50 ans en 2007

2. Suivi de la consommation de soins de la cohorte d'hommes ayant bénéficié d'un dosage du PSA pendant le mois de Janvier 2006

Les résultats des examens biologiques, cliniques ou radiologiques remboursés par l'Assurance Maladie ne sont bien entendu pas connus d'elle. Ceci ne permet pas de décrire totalement la trajectoire de soins d'un homme présentant une anomalie d'un des deux tests recommandés dans le cadre du dépistage, le dosage de PSA et le TR (stade d'un dépistage positif). Néanmoins le volume de consommation peut être analysé selon que les hommes ont ou non fait l'objet d'un dosage de PSA.

En 2007, 135 000 dosages de PSA ont été réalisés touchant 16% de la population masculine, tous âges confondus, et 49% de celle de 50 ans et plus du LR pour un coût facturé à l'assurance maladie de 3,9M€.

Dans le cadre de cette étude, le service médical de la CRAM Languedoc Roussillon a pu reconstruire les consommations de soins d'une cohorte de 10 884 hommes ayant bénéficié d'un dosage du PSA en Janvier 2006 dans l'année qui précédait et qui suivait le dosage de PSA.

Les prestations portant sur l'année antérieure et l'année suivant le dosage ont été recensées dans la population des hommes de 50 ans et plus ayant bénéficié d'un dosage de PSA en janvier 2006 (n = 10 884) et comparées avec celles de l'ensemble des patients ayant eu un acte médical de PSA en janvier 2006, (agissant comme un groupe contrôle).

On observe un recours comparable aux prestations remboursées par l'assurance maladie, des proportions comparables de patients bénéficiant d'une ALD avec cependant une plus grande proportion d'ALD pour néoplasie parmi les populations ayant réalisé un PSA (36% vs 26 %). Ceci illustre le fait que le PSA peut être réalisé dans deux cadres, le diagnostic ou le suivi d'un cancer de la prostate.

Dans la cohorte PSA, les ¾ des patients bénéficiant d'une ALD l'avaient obtenue pour un cancer de la prostate illustrant la grande prévalence de ce cancer dans la population masculine de plus de 50 ans.

Parmi les 10 884 dosages de PSA réalisés en janvier 2006, 1315 (11%) l'étaient dans le cadre de l'ALD cancer de la prostate.

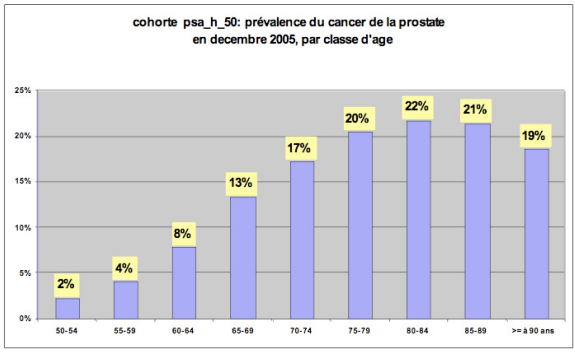


Figure 11. : SIAM-LR, Prévalence du cancer par classe d'âge

Ce résultat confirme que la grande majorité des dosages du PSA (89%) s'effectue bien dans le cadre du dépistage individuel ou diagnostic précoce.

La prescription était le fait du médecin généraliste dans 88% des cas, de l'urologue dans 6% des cas et l'oncologue dans 0,7%. Près de 91% des prescriptions de PSA par les MG se font dans le cadre du diagnostic contre 52% pour les urologues et 11% pour les oncologues médicaux.

L'âge médian de réalisation du PSA dans le cadre du dépistage était de 65 ans et 76,3% des dépistages répondaient aux recommandations en termes d'âge de l'Association française d'Urologie (50 - 75 ans). Cependant, presque 25% des dosages de dépistage s'effectuaient après 75 ans, en dehors du cadre de toute recommandation.

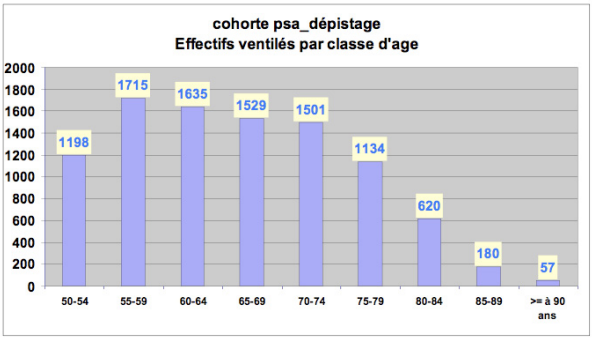


Figure 12. : SIAM-LR, Nombre de PSA réalisés par classe d'âge

Sur la période de l'étude (1er janvier 2005 au 31 juillet 2008 soit 3 ans et 7 mois), il était réalisé en moyenne et indépendamment de l'âge, 1,7 dosages par patient soit environ un dosage par an, conformément aux recommandations de l'AFU. On pouvait cependant noter de très grandes variations individuelles.

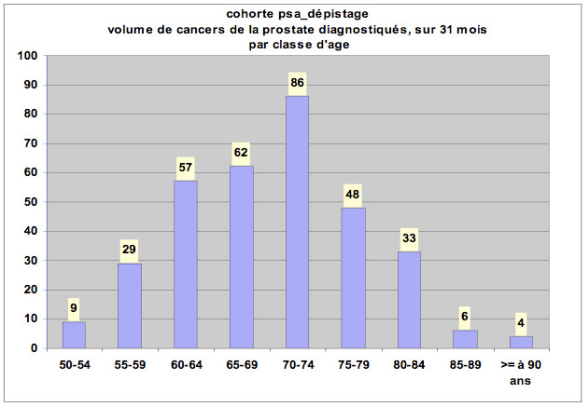


Figure 13. : SIAM-LR, Nombre de cancers déclarés en fonction de l'âge.

Découverte d'un cancer de la prostate à la suite du dosage de janvier 2006.

Il a été identifié 334 nouveaux cas de cancer de la prostate sur les 31 mois suivant le dosage de janvier 2006 correspondant à une incidence de 3,5% sur 31 mois, 75% des cas étaient découverts chez des patients jeunes, de moins de 75 ans. Deux fois plus de cancers de la prostate étaient découverts dans le groupe ayant eu un dosage de PSA en janvier 2006.

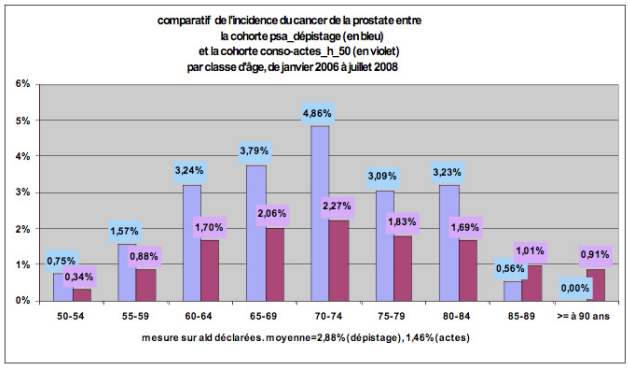


Figure 14. : SIAM-LR, Incidence de cancer de la prostate, selon la réalisation préalable ou non d'un dosage du PSA

Avant 75 ans, les recommandations sont de proposer la réalisation de biopsies transrectales pour porter le diagnostic. Danc cette cohorte, celles-ci ont été réalisées dans des établissement OQN (cliniques privées) dans 60% des cas (la construction des bases ne permettait pas de repérer les actes réalisés dans les établissements soumis au budget global (CHU, CHG, PSPH), mais par déduction on peut estimer que le diagnostic était porté dans le secteur public dans 40% des cas).

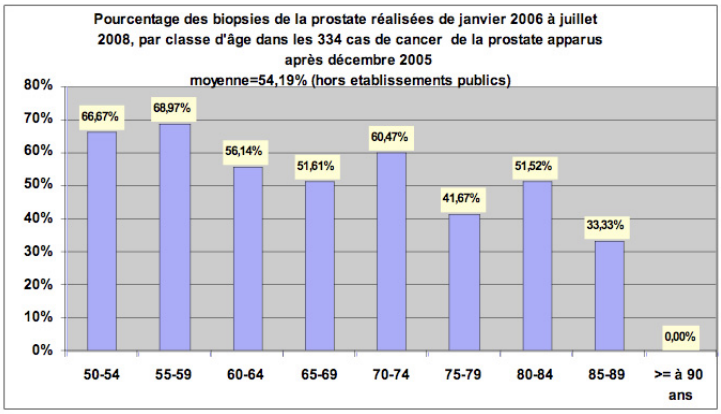


Figure 15. : SIAM-LR, Proportion des biopsies réalisées hors établissements publics par classes d'âge

Ce diagnostic a induit le recours à différentes prestations de soins, la structure de la base étudiée permettant de ne repérer, là aussi, que les actes réalisés dans les établissements OQN ou prestations en ville. Une échographie de la prostate était

réalisée dans 40 % des cas. Concernant la prise en charge thérapeutique, une prostatectomie totale dans 30% des cas (cette option étant majoritaire avant 60 ans), une radiothérapie dans 15 % des cas. Après 75 ans, on note une majorité de traitements hormonaux (60% des hommes recevant un traitement hormono-suppresseur).

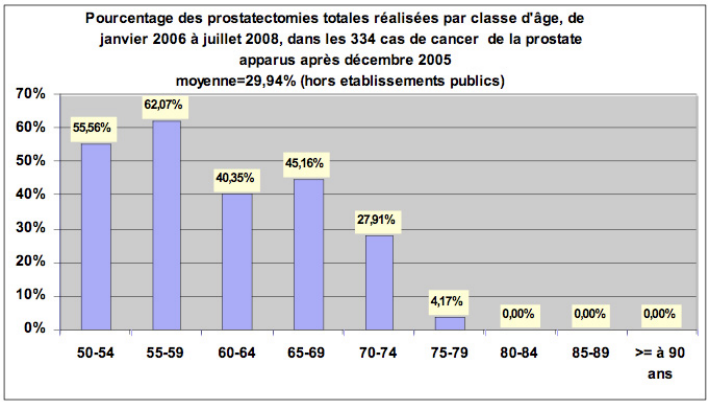


Figure 16. : SIAM-LR, Proportion des prostatectomies réalisées hors établissements publics par classes d'âge

Conclusion :

Cette étude illustre la place que pourraient jouer les systèmes d'information de l'assurance maladie dans la définition des politiques de santé et quantifie le poids relatif du diagnostic et du traitement du cancer de la prostate.

Elle confirme une adhésion aux recommandations nationales de l'AFU, mais suggère plusieurs pistes de rationalisation des dépenses telles que, par exemple, la prescription du PSA dans une optique de dépistage au delà de 75 ans, la prescription du PSA libre en dehors du cadre de biopsies préalables négatives, le bénéfice - risque des prescriptions d'un traitement hormono-supresseur aux hommes âgés présentant un cancer localisé de la prostate.

Trajectoires de soins suite à un test de dépistage positif : arbre de décision

La période de dépistage et de diagnostic du cancer de la prostate a été définie comme la succession d'étapes permettant de diagnostiquer et déterminer le stade clinique de la maladie. Celui-ci va ensuite déterminer le choix thérapeutique. Le diagnostic s'étend donc de la première consultation chez le médecin généraliste (proposition de dépistage) à la veille du démarrage du traitement. Cette analyse se place dans le cadre de la pratique actuelle, c'est-à-dire dans le cadre du dépistage individuel par opposition au dépistage de masse.

Devant le manque d'études présentant des données individuelles spécifiques lors du diagnostic du cancer de la prostate, une revue de la littérature a été réalisée sur les pratiques courantes des médecins en comparant les différentes recommandations disponibles (françaises et internationales).

La représentation utilise la méthodologie des arbres de décisions qui est le premier temps de l'estimation des coûts du diagnostic présentée au chapitre III.

Arbres de décision
L'utilisation d'arbre de décisions permet de représenter les différentes trajectoires possibles dans le diagnostic du cancer de la prostate. L'horizon temporel pour le patient s'étend du jour où le médecin généraliste va lui proposer le dépistage, jusqu'au jour du choix de la prise en charge thérapeutique si le dépistage est positif. Les arbres résument donc plusieurs étapes :

- *Le dépistage individuel,*
- *Les examens associés au diagnostic,*
- *La discussion sur le type de prise en charge envisagée.*

Le dépistage individuel du cancer de la prostate se distingue des autres étapes de diagnostic puis de traitement. En effet, ce temps est majoritairement pris en charge par des médecins généralistes, contrairement aux étapes de diagnostic et de traitement qui concernent plutôt les urologues. Le temps de suivi étant quant à lui partagé entre les médecins généralistes et spécialistes.

Nous présentons ici deux arbres de décisions :

- le premier concerne la pratique des médecins généralistes à partir d'une étude déclarative en Auvergne [9] ;
- le second considère les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) qui devraient correspondre globalement aux pratiques actuelles des urologues en France (recommandations 2007 cosignées AFU/SFRO/GETUG/SFP).

Pratiques des médecins généralistes : arbres de décision Auvergne

Le dépistage individuel du cancer de la prostate n'est pas encore réalisé en routine en France ; sa pratique reste encore très médecin-dépendant. Une étude déclarative parmi les médecins généralistes libéraux d'Auvergne [9] nous a permis de construire le premier arbre de décision (Figure 16). Le questionnaire utilisé dans cette étude est reproduit en annexe (annexe 1). Il s'agit d'une enquête anonyme envoyée aux 1339 médecins généralistes libéraux d'Auvergne recensés en janvier 2006. Près de la moitié (49,1%) d'entre eux a répondu à cette enquête. Parmi les répondants, 98.3% déclaraient pratiquer le dépistage individuel du cancer de la prostate. Dans une grande majorité des cas (72%) les médecins généralistes déclarent proposer le dépistage individuel du cancer de la prostate à des hommes âgés de 50 à 75 ans. Cependant, les pratiques diffèrent en termes de méthode selon les médecins. En effet,

- 39% déclaraient utiliser le toucher rectal (TR) et le dosage de PSA total associés à des examens complémentaires (échographie endorectale, dosage de PSA libre, contrôle du PSA total…),
- 36% déclaraient n'utiliser que le TR et le dosage de PSA total,
- 18% déclaraient utiliser le dosage de PSA total associé ou non à des examens complémentaires,
- 7% déclaraient utiliser d'autres examens.

Le type de prise en charge consécutif à un test de dépistage jugé suspect, lui aussi, était très variable. Parmi les médecins qui déclaraient proposer le dépistage :

- 32% déclaraient envoyer directement chez un urologue leurs patients ayant un test de dépistage suspect,
- 35,4% déclaraient envoyer leurs patients ayant un test de dépistage suspect chez un urologue après avoir demandé des examens complémentaires pour confirmer leur diagnostic,
- 32,6% déclaraient poursuivre eux-mêmes la démarche diagnostique.

Enfin le type de suivi après un dépistage négatif était différent selon les médecins. Parmi ceux qui déclaraient proposer le dépistage :

- 54,3 % déclaraient contrôler le TR et le dosage du PSA total une fois par an, voire moins souvent,
- 27,5 % d'entre eux déclaraient ne contrôler que le PSA total une fois par an, voire moins souvent.

La figure 16 propose une représentation des déclarations de ces pratiques. Les proportions associées à chacune des branches n'ont pas été représentées en l'absence de données d'observation suffisamment précises.

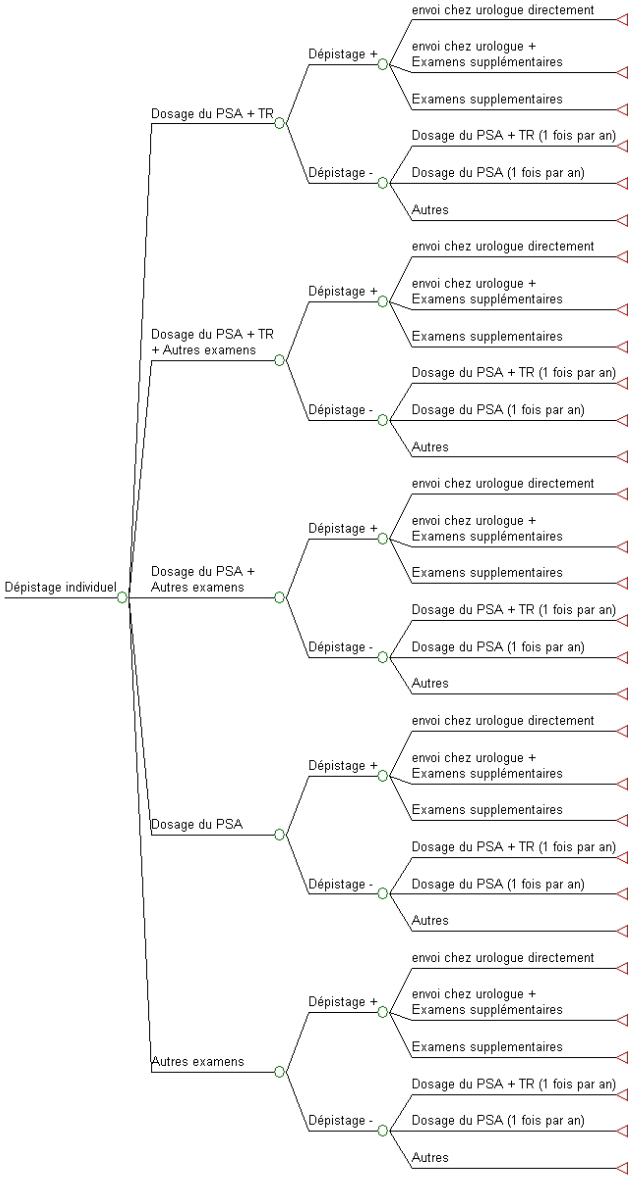


Figure 17. : Arbre décisionnel des pratiques des médecins généralistes, selon L.Guy [9]

Arbre de décision selon les recommandations de l'AFU

Dans ces recommandations, les biopsies sont recommandées en cas de valeur du PSA supérieure à la norme du laboratoire (> 4ng/mL, le plus souvent) ou en cas d'anomalie perçue au toucher rectal. Nous présentons dans le chapitre « analyse médico-économique » l'arbre de décision fondé sur ces recommandations pour décrire les trajectoires de diagnostic qui en sont issues [10].

Synthèse

Un quart des actions de dépistage est réalisé au-delà de la limite d'âge supérieure recommandée par l'AFU/SFRO/GETUG/SFP (75ans). L'accès au dépistage est plus fréquent dans le cas de revenus et de niveaux socio-culturels élevés. On note, par une analyse des données d'une région (Languedoc-Roussillon), une certaine hétérogénéité de la prescription de dosage du PSA, en relation avec des pratiques médicales différentes selon les départements.

Devant un dépistage positif (suspicion de cancer), seuls 32% des médecins généralistes réfèrent d'emblée leur patient à l'urologue. Les autres MG réalisent dans 68% des cas des examens complémentaires (renouvellement du dosage de PSA, dosage du PSA libre, échographie) avant de l'adresser (35.4%) - ou non (32.6%) - à l'urologue.

Les biopsies sont réalisées principalement dans le secteur privé, le plus souvent en hospitalisation ambulatoire.

	ERSPC Tarn-Hérault OPEPS 2.1	CRAM-LR OPEPS 2.2	AUVERGNE OPEPS 7.1	AUTRES
période	2003-2008	2005-2008	2006	
n			658 MG	
I.c Situer la place des médecins spécialistes dans le suivi des patients au stade d'un dépistage positif				
			Orientation immédiate vers l'urologue : 32% Examen complémentaire puis urologue : 35.4% Examen complémentaires puis suivi par le MG : 32.6%	
1.d Conditions de réalisation des examens diagnostiques				
Proportion donnant suite à un test+	45.9% des PSA >3ng/mL			
Mode de réalisation des examens		60% biopsies sont réalisées en établissements ex-OQN		Région Centre 2001 [11] Consultation externe : 36% dont Public 53% Privé 30% Hospitalisation 64% dont ambulatoire 70%, >24h 30%
Taux de positivité des biopsies	Pour un premier dosage de PSA et une valeur >3ng/ml : 48.3% soit 180 biopsies positives sur les 373 réalisées. 39.3% (157/400) en cas de dosage de PSA « hors dépistage » préalable.			
1.e Caractérisation de la population bénéficiant du dépistage				
Effectifs selon les classes d'âges		16% de la population masculine âge médian 65 ans dont 76.3% entre 50-75 ans		
Dépistage hors préconisation		24.7% en dehors de la population cible (50-75ans)		ITEC MG (OPEPS5.12) Poursuite du dépistage si espérance de vie <5 ans (38.5%), <10 ans (47.5%)
Rôle de l'information				Effet majeur de l'information directe des hommes par courrier personnalisé dans l'étude ERSPC Tarn-Hérault sur l'incidence du cancer de la

			prostate versus les autres départements sans intervention. Entre 2003 et 2004, l'augmentation des taux est très importante dans le Tarn (+45,9%) et dans l'Hérault (+36,4%) dans cette tranche d'âge concernée par l'étude ERSPC. Dans tous les autres départements cette augmentation est moindre (2, 2 à 24,2%), sauf dans le Doubs (+36,5%).
Inégalités et disparités de prise en charge			
Inégalités géographiques		Selon les départements le % d'assurés >50 ans ayant eu un PSA (1/2006) varie de 5.7 à 8.4% pour une moyenne LR de 6.9% Variations gaussienne selon les MG (médiane de prescription selon la clientèle 46.7%)	
Inégalités sociales			EDIFICE 2 (OPEPS 5.8) Inégalités de niveau d'études et de revenus 3460€/M en cas de dépistage, 2787€ en absence Meilleure adhésion si marié (+ITEC patient (OPEPS 7.1))

Tableau 33. Récapitulatif des réponses apportées par le bras français de l'étude européenne de dépistage ERSPC et l'analyse de la base de données SIAM-LR

C.- Rappel des performances, en termes de fiabilité et d'efficacité, des tests pratiqués isolément et en combinaison, et indications sur cette base de l'efficacité du dépistage précoce

Contenu défini dans l'article 3 du cahier des clauses particulières du marché 2007-OPEPS-01

1 – État des lieux des pratiques en vigueur en matière de dépistage individuel.

f. Rappeler les performances, en termes de fiabilité et d'efficacité, des tests pratiqués isolément et en combinaison, et indiquer sur cette base l'efficacité du dépistage précoce.

Recommandations de l'Association Française d'Urologie

1. Objectifs du dépistage et population ciblée

Les recommandations actuelles de l'Association Française d'Urologie cosignées par AFU, SFRO, GETUG et SFP (actualisation 2007) concernant le dépistage du cancer de la prostate en France sont similaires à celles proposées en 2003 [10].

L'objectif du dépistage du cancer de la prostate est de permettre un diagnostic précoce pour augmenter la proportion des cancers localisés donc curables dans leur grande majorité. Bien que cela n'ait pas été encore démontré, cette attitude devrait, en théorie, améliorer la survie spécifique des patients ayant un cancer de la prostate. Seuls les résultats des essais randomisés multicentriques de dépistage en cours aux Etats-Unis (PLCO) et en Europe (ERSPC) devraient permettre d'analyser l'impact du dépistage par le dosage du PSA sur la mortalité du cancer de la prostate. L'International Prostate Screening Trial Evaluation Group (IPSTEG) a prévu de regrouper les résultats de ces deux essais avant l'année 2010. Les résultats préliminaires de l'ERSPC suggèrent que le dépistage permet d'améliorer la survie sans progression à 10 ans des patients ayant un cancer de la prostate. Cependant, les données concernant la mortalité à plus long terme et la qualité de vie ne sont pas encore disponibles.

En France, la HAS ne recommande pas le dépistage de masse du cancer de la prostate dans la population générale. L'AFU recommande un dépistage individuel entre 50 et 75 ans, chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans.

Le dépistage est recommandé dès l'âge de 45 ans chez les hommes ayant un risque accru de cancer de la prostate. Il s'agit des hommes d'origine africaine ou antillaise, et des hommes ayant un antécédent familial de cancer de la prostate.

Le dépistage du cancer de la prostate n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé et/ou de co-morbidités sévères.

Prédispositions héréditaires et cancers de la prostate (Action OPEPS 1.3)

La prédisposition génétique aux cancers de la prostate répond rarement à un mode de transmission héréditaire mendélien à forte pénétrance ; le seul gène reconnu avec certitude dans ces formes familiales est le gène de prédisposition au cancer du sein : BRCA2.

La majorité des cancers de la prostate a une part de prédisposition génétique multifactorielle, impliquant une combinaison défavorable de variants génétiques fréquents, issue du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère. Une douzaine de gènes de susceptibilité génétique sont maintenant identifiés et validés.

Le principal caractère phénotypique associé à la prédisposition génétique est l'âge plus précoce de la maladie, justifiant une surveillance particulière pour rester dans la fenêtre de curabilité lors du diagnostic.

L'impact psychologique des antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein favorise la mise en place d'une surveillance et des procédures de diagnostic précoce.

La prédisposition aux cancers de la prostate est influencée par des facteurs génétiques qui, schématiquement, peuvent être classés en deux entités.

La première est une forme prédisposante « héréditaire », déterminée par une hérédité de type mendélienne (monogènique). Cette forme est la plus rare (moins de 5% des cancers de la prostate) : elle est suspectée par un âge inhabituellement précoce de début de la maladie (avant 50 ans) ou de nombreux cas (plus de 3) de cancers de la prostate ou d'autres cancers chez des parents proches (parents, frères, sœurs, enfants, oncles ou tantes) [Tableau N°1] [Valeri A, et al 2003]. Ces formes font suspecter et rechercher une anomalie génétique (mutation délétère) héritée du père ou de la mère et donnant un risque élevé (plus de 80%) de développer un cancer de la prostate (ou un autre cancer).

Ces formes transmissibles des parents vers les enfants relèvent du conseil oncogénétique, plusieurs types d'hérédité monogènique ont été rapportés : autosomique dominante [Carter BS,et al 1992], liée au chromosome X [Meyers D, et al 1998 ; Monroe KR, et al 1995] ou récessive [Pakkanen S, et al 2007; Valeri A et al 2003]. Cette situation implique des structures familiales particulières et n'est retrouvée que pour 5% de l'ensemble des patients atteints d'un cancer de la prostate mais représente près de 15% des cancers diagnostiqués avant l'âge de 55ans [Cancel-Tassin G, et al 2001].

En France, l'étude PROGENE a permis d'identifier un locus majeur de prédisposition impliqué dans les formes familiales de cancer de la prostate [Berthon P et al 1991 ; Cancel-Tassin G, et al 2001] Certaines formes familiales s'inscrivent dans des syndromes associant des tumeurs multiples en particulier avec des cancers du sein. Ces formes constituent des entités particulières qui font rechercher spécifiquement des mutations du gène BRCA2 (5%) [Azzouzi AR, et al, 2007] et à un moindre degré du gène BRCA1.

Si l'âge de survenue est plus précoce (de 5 à 10 ans) dans les formes familiales, l'hétérogénéité génétique qui détermine les formes familiales et la rareté des études de corrélation génotype/phénotype réalisées à ce jour ne permettent pas de conclusion formelle sur l'évolutivité particulière de certaines formes familiales [Azzouzi AR, et al 2003]. Le principal facteur phénotypique associé à la prédisposition génétique est l'âge plus précoce de la maladie, justifiant une surveillance particulière [Valeri A, et al 2002] pour rester dans la fenêtre de curabilité lors du diagnostic. [Rouprêt M, et al 2006]

Plusieurs études ont cependant rapporté un risque de formes agressives au diagnostic [Cussenot O, et al 2008] plus fréquent pour des formes familiales associées aux mutations délétères du gène BRCA2 [Narod SA, et al 2008]. De plus, parmi les locus de prédisposition

identifiés certains seraient plus volontiers associés à des formes particulièrement agressives ou associées à une dérégulation des récepteurs hormonaux [Cussenot O, et al 2007; Fromont G et al 2008 ; Nicolaiew N, et al 2008]. Le diagnostic précoce se justifie dans les formes familiales, l'impact psychologique des antécédents familiaux facile le dépistage au sein des familles exposées.|Cormier L,et al 2002 ; Roumier X, et al 2004]

La seconde forme est une forme « multifactorielle », correspondant à la majorité (95%) des cancers de la prostate où les facteurs génétiques dits à risque sont une combinaison défavorable issue du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère. Cette combinaison de facteurs génétiques interfère avec des facteurs de l'environnement (pollution, alimentation…) qu'ils soient aggravants ou protecteurs. Ces facteurs génétiques associés aux formes « multifactorielles » expliquent que les cancers de la prostate soient plus fréquents dans certaines populations et également, à l'échelle individuelle, que certains cancers de la prostate soient plus agressifs que d'autres (Tsuchiya N,et al 2006).

Pour 20% des patients atteints de cancer de la prostate, des antécédents familiaux sont retrouvés et différentes entités cliniques associées à différents modes de transmission héréditaire ou à certaines mutations ou polymorphismes de gène de susceptibilité définissent des profils évolutifs différents. Récemment, une dizaine de locus/gènes polymorphes ont été identifiés comme associés à une augmentation du risque (1,5 à 3,5 fois) de cancer de la prostate (Yeager M, et al 2007 ; Thomas G et al ; 2008). L'utilisation de certains de ces marqueurs génétiques a montré qu'ils pouvaient être pris en compte au même titre que les antécédents familiaux de cancer dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate (Zheng SL, et al, 2008). Leur apport pour une prédiction individuelle et la mise en œuvre d'un dépistage efficace nécessite, cependant, une interprétation « intelligente » dans un contexte médical qui doit prendre en compte les différents facteurs de risque acquis ou constitutionnels et leurs « poids » respectifs dans le calcul du risque [Ahn J, et al, 2008]. Outre, la prédiction du risque de cancer de la prostate, certains de ces marqueurs sont particulièrement associés aux Cancer de la prostate les plus évolutifs [Cussenot O,et al 2007] ou impliqués dans la résistance aux traitements [Ross RW,et al 2008; Sissung TM,et al 2008].

Les études sur la prédisposition héréditaire des cancers de la prostate en France sont menées au sein de l'étude épidémio-génétique PROGENE, promue par le Centre de Recherche sur Pathologies Prostatiques (CeRePP www.cerepp.org) et ce depuis 1995.

Cette étude a permis d'établir une cohorte de plus de 10 000 hommes stratifiés en fonction de leurs antécédents familiaux de cancers et de génotypes à risque. Cette étude est impliquée d'une part dans les grands consortiums internationaux : « International Consortium on Prostate cancer Genetics » (ICPCGwww.icpcg.org) et « Cancer Genetic Markers of Susceptibility » (CGEMS cgems.cancer.gov) qui travaillent sur la découverte des facteurs génétiques de prédisposition pour les cancers de la prostate et d'autre part dans des programmes nationaux de recherche clinique (dépistage des cancers de la prostate dans les familles à risque, facteurs génétiques prédictifs de maladie résiduelle évolutive après prostatectomie) ou régionaux (dépistage dans l'arrondissement de Sarrebourg en Moselle).

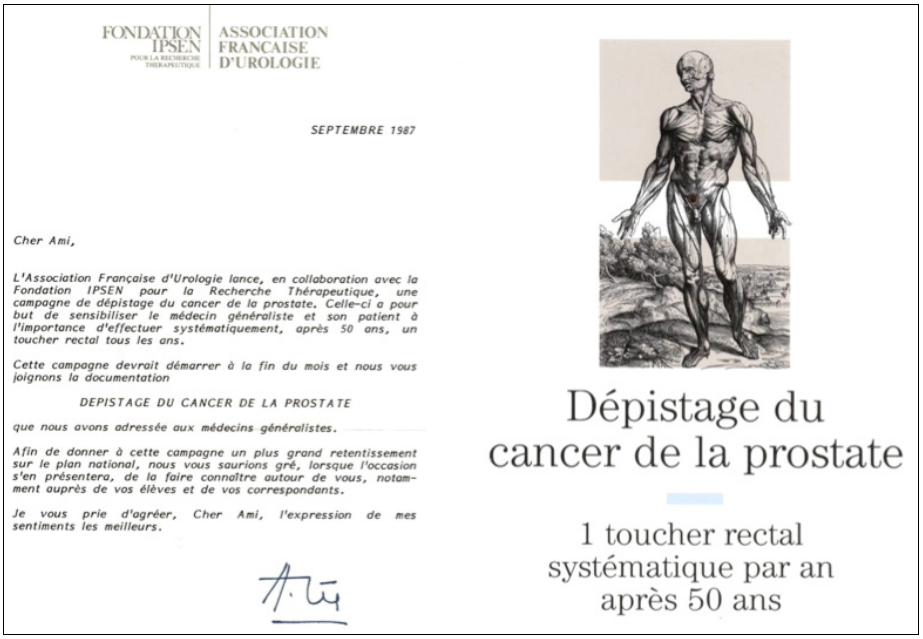
2. Tests de dépistage

Le dépistage repose sur le toucher rectal et sur le dosage sérique du PSA total. Le dosage du PSA total ne peut se substituer totalement au toucher rectal ; un cancer peut être suspecté par une anomalie isolée perçue au toucher rectal, alors que la

valeur du PSA se trouve dans les normes du laboratoire. Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention. Il n'est recommandé que dans certains cas particuliers qui seront détaillés dans le chapitre suivant traitant « du PSA ».

Une information concernant les raisons, les bénéfices éventuels, les risques et les limites du dépistage doit être donnée par l'urologue ou le médecin traitant avant de proposer ce dépistage. La pratique d'un test de dépistage se réalise après accord du patient.

Recommandations AFU 1987



FONDATION IPSEN POUR LA RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE | ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE

SEPTEMBRE 1987

Cher Ami,

L'Association Française d'Urologie lance, en collaboration avec la Fondation IPSEN pour la Recherche Thérapeutique, une campagne de dépistage du cancer de la prostate. Celle-ci a pour but de sensibiliser le médecin généraliste et son patient à l'importance d'effectuer systématiquement, après 50 ans, un toucher rectal tous les ans.

Cette campagne devrait démarrer à la fin du mois et nous vous joignons la documentation

DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

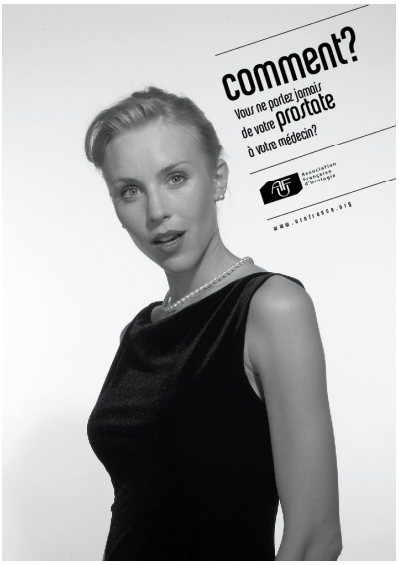
que nous avons adressée aux médecins généralistes.

Afin de donner à cette campagne un plus grand retentissement sur le plan national, nous vous saurions gré, lorsque l'occasion s'en présentera, de la faire connaître autour de vous, notamment auprès de vos élèves et de vos correspondants.

Je vous prie d'agréer, Cher Ami, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Recommandations AFU 2003

Recommandations AFU 2008



3. Fréquence des tests de dépistage

L'intervalle entre deux tests de dépistage est habituellement d'un an. En l'absence de suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate, le dépistage consiste donc à faire un toucher rectal et à demander un dosage du PSA total tous les ans. Cependant, l'intervalle entre deux tests de dépistage peut être modulé selon les données du toucher rectal, la valeur la plus récente du PSA total et la cinétique du PSA total. Ainsi, l'intervalle peut être rallongé chez des patients ayant un PSA total bas. Si à 45 ans, le PSA total est inférieur à 0,6 ng/ml, le prochain dépistage peut être réalisé 5 ans plus tard. Si après 50 ans le PSA total est inférieur à 1 ng/ml, le dépistage peut être espacé tous les 2 ans. À l'inverse, l'intervalle peut être diminué en cas de suspicion élevée de cancer de la prostate, malgré une première série de biopsies prostatiques négative.

Principes généraux du dépistage : application au cancer de la prostate
(OPEPS 1.6)

Messages forts :

- Acte médical, le dépistage ne peut être considéré comme « *a priori* efficace ». il nécessite d'être évalué avant d'être appliqué.
- Toute action de dépistage engage la responsabilité du promoteur et du dépisteur.
- Le biais d'avance au diagnostic est constitué de l'amélioration apparente de la survie constituée par l'intervalle séparant le diagnostic habituel sur symptômes du diagnostic, plus précoce, induit par le dépistage .
- Pour être supérieure au diagnostic précoce, la séquence de dépistage doit prolonger la survie au-delà du gain lié à l'avance au diagnostic.
- Il n'existe pas de dépistage inoffensif, ce qui impose de réaliser un bilan préalable bénéfice/risque qui doit inclure l'analyse des coûts financiers
- Pour qu'un dépistage ait un effet globalement positif sur l'état de santé d'une population, trois conditions au moins sont nécessaires : une volonté politique, un financement pérenne, une organisation adéquate.

4. Le toucher rectal

Le toucher rectal fait partie intégrante du dépistage du cancer de la prostate. A lui seul, le toucher rectal peut permettre la détection du cancer de la prostate. Actuellement, environ 10 % des cancers prostatiques diagnostiqués sont suspectés par une anomalie au toucher rectal, en l'absence d'élévation du PSA. Ce chiffre atteint même 15% dans l'étude PCPT [14]. La valeur prédictive positive d'une anomalie suspecte au toucher rectal lorsque le PSA total est inférieur à 4 ng/ml est d'environ 9% [10]. Le toucher rectal reste recommandé malgré l'utilisation croissante du PSA. Lorsqu'il existe une induration suspecte au toucher rectal, des biopsies prostatiques sont recommandées, quelle que soit la valeur du PSA.

5. Le PSA et le seuil du PSA

L'utilisation du PSA dans le cadre du dépistage permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité acceptable. Le PSA permet de dépister la majorité des cancers significatifs tout en limitant la réalisation de biopsies inutiles dans la tranche 4-10 ng/ml. Cependant il semble montrer ses limites pour les valeurs de PSA basses < 4 ng/ml. Les résultats d'études à long terme ne sont pas disponibles pour permettre une recommandation sur une valeur seuil optimale de PSA.

Une valeur seuil de PSA total équivalente à la norme du laboratoire (habituellement égale à 4 ng/ml) est actuellement retenue par l'Association Française

d'Urologie. Lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml (norme du laboratoire), des biopsies prostatiques sont recommandées. Quelques études ont révélé des taux de détection du cancer de la prostate allant jusqu'à 20% lorsque le PSA total est inférieur à 4 ng/ml. Pour certains auteurs, une valeur seuil de PSA plus basse est donc préférable. Le seuil de 3 ng/ml est retenu dans certains protocoles de dépistage . C'est le seuil actuellement retenu dans l'étude de dépistage de l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) qui a débuté en 1993. Dans ce programme, la valeur seuil initiale du PSA était de 4 ng/ml ; elle est passée à 3 ng/ml depuis 1997 (avec comme intérêt dans le cadre de cette étude, la suppression de l'obligation d'y associer le toucher rectal, pour des résultats jugés équivalents). Cette attitude n'est pas recommandée en pratique par l'Association Française d'Urologie en raison de l'augmentation du taux de biopsies négatives. En revanche, chez les hommes à risque et chez les hommes jeunes, la valeur seuil du PSA total pour indiquer des biopsies prostatiques peut être abaissée à 3 ng/ml, surtout si la cinétique d'évolution du PSA est suspecte.

Le rapport PSA libre/total est corrélé au risque de cancer de la prostate lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml et inférieur à 10ng/ml. Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention. Il est utile pour l'urologue en deuxième intention en cas de première série de biopsie négative chez les patients dont le PSA total reste élevé. Il permet d'orienter l'indication de nouvelles biopsies lorsqu'il est bas. Il n'y a pas de consensus concernant la valeur seuil du rapport PSA libre/total. Cependant, le rapport PSA libre/total est suspect lorsqu'il est inférieur à 15%. L'association d'un PSA total dont la valeur augmente, supérieur à 4 ng/ml et couplé à un rapport PSA libre/total inférieur à 15% après une première série de biopsies négative doit faire envisager la réalisation d'une deuxième série de biopsies. La place des nouveuax tests urinaires (PCA3, sarcosine,…) reste à préciser.

Performances des tests de dépistage

1. PSA total

Une élévation du PSA est le plus souvent observée au cours du cancer de la prostate. C'est pourquoi le dosage du PSA a été proposé comme marqueur pour le dépistage de cette maladie. En pratique, il est considéré comme spécifique du tissu prostatique, mais pas du cancer, son taux sérique pouvant être augmenté en présence d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), d'inflammation ou d'infection prostatique. De ce fait la valeur seuil idéale d'utilisation du PSA est difficile à déterminer.

Le dosage du PSA total et le choix d'une valeur seuil doivent permettre, en indiquant une biopsie, de ne pas méconnaître un cancer de volume significatif qui présenterait un risque de progression à un stade non curable. Il doit aussi limiter le nombre de biopsies non nécessaires et limiter le nombre de cancers diagnostiqués à un volume non significatif, c'est-à-dire sans risque immédiat de progression à un stade non curable ou ne risquant pas d'entraîner une mortalité précoce.

La valeur la plus couramment utilisée est 4 ng/ml. Le taux de détection du cancer au cours de 3 études de cohortes était entre 27 et 44% à cette valeur seuil [12, 13]. La sensibilité et la spécificité du PSA est difficile à déterminer dans ces études en l'absence de biopsie des patients ayant un test négatif.

L'étude PCPT (Prostate Cancer Prévention Trial) est unique en son genre puisque qu'au terme de l'étude, l'ensemble des participants a fait l'objet d'une biopsie (cette étude évaluait l'influence d'un traitement par inhibiteur de la 5-alpha-réductase sur le développement du cancer). Parmi les 5112 patients du groupe placebo, une élévation du PSA > 4 ng/ml offrait une spécificité de 93% (proportion de patients qui n'ont pas de cancer et qui ont un PSA inférieur à la valeur seuil) pour une sensibilité de 24% (proportion de patients qui ont un cancer et un PSA élevé). La valeur prédictive positive du PSA est de 25 à 35 % pour une valeur seuil entre 4 et 10 ng/ml et de 50 à 80 % pour une valeur seuil au-dessus de 10 ng/ml, en fonction des données du toucher rectal [14]. Lorsque la valeur du PSA est entre 4 et 10 ng/ml, 70% des cancers diagnostiqués sont intra-cancer de la prostate sulaires.

Cette valeur seuil de 4 ng/ml a été très critiquée, et plusieurs études démontrent qu'il n'est pas rare de découvrir un cancer en dessous de cette valeur. Dans le groupe placebo de l'étude PCPT dont l'âge médian était de 72 ans, un cancer était découvert chez 6,6% des hommes ayant un PSA < 0,5 ng/ml et 27% des hommes avec un PSA entre 3,1 et 4 ng/ml [15]. Dans une seconde étude, 20% des cancers étaient diagnostiqués chez des hommes ayant une valeur de PSA inférieure à 4ng/ml [16]. Enfin dans une étude européenne, le taux de détection était de 21 à 25% entre 2 et 3 ng/ml et de 33% entre 3 et 4 ng/ml [17]. Les résultats de l'étude PCPT démontrent qu'en abaissant la valeur seuil du PSA on augmente sa sensibilité, mais on diminue sa spécificité [18]. Enfin, le risque de sur-diagnostic de cancers cliniquement non significatifs augmente si le volume des cancers détectés diminue par l'abaissement des valeurs de seuil de biopsie.

La valeur seuil de PSA offrant la meilleure rentabilité diagnostique du cancer de la

prostate reste donc à déterminer.

En conclusion, les résultats d'études à long terme ne sont pas disponibles pour permettre une recommandation sur une valeur optimale de PSA. L'utilisation du PSA dans le cadre du dépistage permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité acceptable. Le PSA permet de dépister la majorité des cancers significatifs tout en limitant la réalisation de biopsies inutiles dans la tranche 4-10 ng/ml, cependant il semble montrer ses limites pour les valeurs de PSA basses. L'utilisation d'autres marqueurs en association au PSA permettrait d'améliorer ses performances dans le cadre du dépistage .

2. Rapport PSA libre/total

Dans le sérum, la majorité du PSA est complexée (PSAc) aux anti-protéases contenues dans le sang et seule une partie est sous forme libre (PSA libre). La fraction libre du PSA est moins abondante en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA libre/total) bas est associé avec la présence d'un cancer, toutefois la force de cette association est variable d'une étude à l'autre. La principale étude, parue en 1998, portait sur une population dont la valeur du PSA total était comprise entre 4 et 10 ng/ml ("gray zone"). Dans cette série, si le taux global de détection du cancer par biopsie était de 25%, ce taux était de 56% en cas de rapport PSA libre/total < 10% et de 8% en cas de rapport > 25%. Une valeur seuil du rapport PSA libre/total de 25%, permettait d'obtenir une sensibilité de 95% (c'est-à-dire le pourcentage de cancer détectés), et une spécificité de 20% (c'est-à-dire le pourcentage de biopsies non nécessaires et évitées) [19] (Tableau I).

Tableau 34. Pourcentage de PSA libre, sensibilité et spécificité pour la détection du cancer de la prostate dans la tranche tPSAde 4-10 ng/ml [19]

Valeur seuil du % de PSA libre	**Sensibilité (nombre de cancers détectés) [95% CI]**	**Spécificité (nombre de biopsies non nécessaires évitées) [95% CI]**
<22 %	90% (341/379) [86-93]	29% (115-394) [25-34]
<25 %	95% (358/379) [92-97]	20% (80-394) [16-24]

Une méta-analyse réalisée à partir de 49 études sélectionnées dans la tranche de PSA 4 à 10 ng/ml, retrouvait une sensibilité de 95% pour une spécificité de 18% avec une valeur seuil à 25%[20]. Dans la tranche de PSA 2 à 4 ng/ml, une valeur seuil à 28% permettait d'obtenir une sensibilité de 95% pour une spécificité de 6%. Ces différences peuvent s'expliquer par la grande labilité du PSA libre qui fait que si les échantillons ne sont pas conservés dans des conditions optimales les taux de PSA libre diminuent et l'association entre le rapport PSA libre/total et le cancer est affaiblie.

En conclusion, l'intérêt d'associer le rapport PSA libre/total au dosage du PSA total afin de réduire le nombre de biopsies inutiles et d'augmenter sa performance est établi. Le rapport PSA libre/total n'est toutefois pas recommandé en première intention, son dosage restant réservé à une utilisation en deuxième intention, par l'urologue en cas de première série de biopsie négative. L'apport du PCA3 dans cette situation doit être évaluée.

Test PCA3 urinaire en pratique clinique. Action OPEPS 1.10

Le dépistage du cancer de la prostate repose sur le toucher rectal et le dosage sérique du PSA. L'apport diagnostique du PSA a été considérable à la fin du siècle dernier permettant la détection de cancer de la prostate à des stades encore localisés. Cependant, en raison d'une valeur prédictive faible du PSA, jusqu'à trois quarts des patients avec un PSA compris dans la zone grise entre 4 et 10 ng/ml auront des biopsies prostatiques négatives. De nouveaux marqueurs diagnostiques ont été recherchés ces dernières années afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage. Le gène PCA3 a été isolé en 1999 grâce à son expression différentielle dans le tissu prostatique cancéreux et non-cancéreux, et des méthodes de mesure quantitative des copies d'ARNm du gène ont été développées. Plusieurs études cliniques ont démontré la reproductibilité et la faisabilité d'une méthode de détection urinaire de l'expression du gène PCA3.

- Le test urinaire PCA3 recherche dans des cellules prostatiques exfoliées un gène PCA3 ou DD3 sur-exprimé dans le cancer prostatique,
- Il existe 3 systèmes validés de dosage
- Les résultats sont standardisés sous la forme d'un score semi-quantitatif rapportant l'expression de PCA3 à celle du PSA.
- Les données actuelles de la littérature démontrent la supériorité du score PCA3 sur le dosage du PSA en termes de valeur prédictive et de spécificité, au détriment d'une sensibilité un peu inférieure.
- La population des patients ayant une première série de biopsies négatives, pourrait bénéficier de l'utilisation du test PCA3 pour éviter de subir une seconde série de biopsie inutile.
- De premières études sur pièces de prostatectomie totale suggèrent une relation entre le score de PCA3 et le caractère significatif de la tumeur.

3. Vélocité du PSA

Pour des hommes ayant une valeur de PSA en dessous de la valeur seuil (4ng/ml), l'augmentation observée du PSA après 3 dosages successifs sur une période de 18 mois minimum est considérée comme suspecte si supérieure à 0,75 ng/ml /an [21]. Dans cette étude, 72% des hommes porteurs d'un cancer et 5% des hommes sans cancer, présentaient une vélocité du PSA (PSAv) > 0,75 ng/ml/an. La spécificité du PSAv (avec un seuil à 0,75 ng/ml/an), était de plus de 90% pour des valeurs de PSA comprises entre 4 et 10 ng/ml, et < 4 ng/ml, mais la sensibilité de ce « marqueur » était de 79% dans le premier intervalle, contre seulement 11% en dessous de 4 ng/ml.

Dans une étude prospective multicentrique, il a été démontré que le taux de détection du cancer était de 47% dans la population des patients présentant une vélocité > 0,75 ng/ml/an, contre 11% dans la population des patients présentant une vélocité < 0,75 ng/ml/an [22].

Plus récemment, une limite à 0,1 ng/ml a été proposée d'après les résultats d'une étude rétrospective portant sur une population de patients avec un PSA entre 2 et 4 ng/ml. La sensibilité était de 81% et la spécificité de 50%. Les patients présentant un PSAv > 0,1 ng/ml/an avaient 6,53 fois plus de risques de se voir diagnostiquer un cancer que ceux qui avaient un PSAv < 0,1 ng/ml/an [23].

D'après une autre étude, la vélocité du PSA l'année qui précède le diagnostic de cancer a une valeur prédictive du risque de décès par cancer après traitement à visée curative par prostatectomie. Une vélocité de PSA > 2 ng/ml/an, est liée à un risque de décès prématuré par cancer. Cette étude a identifié d'autres facteurs indépendants, comme une valeur de PSA élevée au diagnostic, un score de Gleason de 8 à 10, ou un stade clinique ≥ T2. Néanmoins, les patients présentant une vélocité de PSA > 2 ng/ml/an ont jusqu'à 28% de risques de décéder de leur cancer à 7 ans, malgré le traitement chirurgical ; soit un risque relatif de décès par cancer 10 fois supérieur à la population de patients présentant une vélocité de PSA < 2 ng/ml/an au moment du diagnostic [24].

L'association entre une augmentation rapide du PSA (importante PSAv) et la présence d'un cancer n'a pas été retrouvée au cours de l'étude hollandaise de l'ERSPC. La vélocité du PSA était de 0,62 ng/ml/an chez les patients présentant un cancer, de 0,46 ng/ml/an chez ceux ayant une biopsie négative et de 0,03 ng/ml/an chez ceux ne présentant pas d'indication de biopsie (PSA < 3 ng/ml). Lorsque la vélocité et le temps de doublement du PSA étaient étudiés par courbes ROC, l'aire sous la courbe était légèrement supérieure à 0,5. La probabilité de prédire le résultat des biopsies selon la valeur de la vélocité ou du temps de doublement du PSA était donc égale au hasard [25].Dans les tranches basses de PSA, la vélocité du PSA n'était pas non plus associée avec le risque de cancer. L'analyse multivariée des 774 patients présentant un PSA < 4 ng/ml, ne retrouvait pas de valeur prédictive à la vélocité du PSA [26].

4. Densité du PSA

Le concept de PSA rapporté au volume prostatique a été proposé par Benson en 1992, afin d'augmenter la discrimination entre adénome et cancer. En 1994, Kalish affinait ce concept en proposant de rapporter le taux de PSA au volume de la zone transitionnelle (siège de l'adénome). Une valeur seuil de 0,15 ng/ml/cc était recommandée et permettait d'éviter à 50% des patients des biopsies inutiles. Depuis leur description, de nombreuses études ont porté sur ces ratios, dont les résultats sont controversés. Cependant, quelques idées fortes ressortent tout de même de ces investigations. La densité du PSA (PSAd) et la densité du PSA rapporté à la zone de transition (PSAdtz), améliorent l'efficacité du PSA en situation de dépistage, dans la tranche 4 à 10 ng/ml. Pour ces valeurs de PSA, le second rapport (PSAdtz) semble être un meilleur outil de dépistage que le premier ((PSAd) [27]. Des conclusions identiques se dégagent des études menées dans la tranche 2,5 à 4 ng/ml [28, 29].

L'utilisation de ces rapports en routine est limitée par la nécessité de disposer d'une mesure échographique et de la variabilité de celle-ci. Les rapports volumétriques du PSA sont limités par une variabilité intra et inter-opérateur pratiquant l'échographie évaluée à 15 et 25% respectivement [28].

Dans une étude de dépistage portant sur 308 patients, la variabilité des volumes mesurés entre 3 opérateurs était de 4 à 14%, prouvant la faible reproductibilité de cette mesure. Les auteurs ont donc conclu qu'il était inapproprié d'exclure des biopsies un patient suspect de cancer prostatique, sur la seule base du PSAdtz et qu'en conséquence, il devait être réservé en seconde intention dans la prise en charge de ces patients [30].Certains auteurs ont proposé de combiner la PSAdtz au rapport du PSA libre/total, afin d'augmenter la spécificité du PSA en situation de dépistage, avec des résultats significatifs (jusqu'à 78% de spécificité pour une sensibilité à 100%), mais à un coût non négligeable [30].

En conclusion, aucune valeur seuil n'est recommandée de manière consensuelle dans la littérature et l'utilisation en pratique courante du PSA rapporté au volume prostatique (PSAd et PSAdtz) n'est pas recommandée.

5. Performance de la combinaison des tests : PSA total et rapport PSA libre/total.

Dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate, une étude multicentrique de 267 patients (Ravery V, présentation orale AUA2004) ayant tous eu 10 biopsies systématisées pour un PSA> 3 ng/ml ou une anomalie au toucher rectal a montré que 122 patients (46%) avaient un cancer de la prostate. Pour tous les patients, les valeurs de PSA total (PSA total), de PSA libre (PSA libre) et le rapport PSA libre/total ont été mesurés rétrospectivement de façon centralisée et comparés pour les groupes de patients avec et sans cancer. Pour chaque paramètre, l'aire sous la courbe (AUC) et les courbes *Receiver Operating Characteristics* (ROC) ont été calculées et comparées. Les AUC pour les PSA total, PSA libre et PSA libre/total étaient respectivement de 0.636, 0.495, 0.681. En se fondant sur l'analyse des courbes ROC, le rapport PSA libre/total semblait le plus informatif.

Au cours de l'ERSPC section Rotterdam, les PSA total, PSA libre, hK2 et leurs rapports ont été évalués pour leur capacité à prédire la présence des cancers non significatifs afin de tester leur capacité à prédire le sur-diagnostic lié au dépistage par l'utilisation du PSA seul.

Les AUC sont présentées dans le tableau 26.

	AUC	**IC 95%**
PSA total	0,52	0,35-0,69
PSA Libre	0,73	0,61-0,84
PSA l/t	0,74	0,63-0,85

AUC : Aire sous la courbe ROC ; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

Tableau 35. Performance des différents tests pour l'identification des cancers non significatifs dans la tranche de PSA 4-10 ng/ml au cours de l'ERSPC Rotterdam [25]

Conclusion :

Les résultats d'études à long terme ne sont pas disponibles pour permettre une recommandation sur une valeur optimale de PSA. L'utilisation du PSA dans le cadre du dépistage permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité acceptables. Le PSA permet de dépister la majorité des cancers significatifs tout en limitant la réalisation de biopsies inutiles dans la tranche 4-10 ng/ml, cependant il semble montrer ses limites pour les valeurs de PSA basses.

L'intérêt potentiel d'associer le rapport PSA libre/total au dosage du PSA total afin d'augmenter ses performances est établi. Le rapport PSA libre/total n'est toutefois pas recommandé en première intention, son dosage restant réservé à une utilisation en deuxième intention, par l'urologue en cas de première série de biopsie négative.

L'utilisation de la cinétique du PSA (vélocité du PSA) semble prometteuse, mais nécessite des études complémentaires pour confirmer son intérêt et recommander une valeur seuil d'utilisation.

Étude pilote de dépistage organisé par PSA-buvard. Action OPEPS 1.7

L'étude menée dans l'arrondissement de Sarrebourg entre 2003 et 2006 utilisait une nouvelle méthode de prélèvement (PSA buvard)
Le dosage du PSA sur papier buvard a été mis au point en 1998. Le test PSA sur papier est proposé dans la même optique que le dépistage néo-natal de l'hypothyroïdie congénitale par un test TSH sur papier ou autres paramètres de dépistage néo-natal sur papier buvard de recueil aisé pour un nouveau-né et d'envoi facile par la poste.
Le dosage repose sur l'utilisation de 3 anticorps anti-PSA pour une reconnaissance dite équimolaire du PSA.

La pratique de ce test est associée à des manipulations nombreuses, avec un temps de dosage important en comparaison avec la simplicité et la rapidité des tests unitaires sanguins proposés aujourd'hui.
La reconnaissance équimolaire du PSA s'effectue en effet :

- après une phase d'extraction des 30 µL de sang pendant 1h à température ambiante,
- puis dosage sur 200 µL de liquide de reprise de l'extrait avec 2 fois 2es d'incubation,
- puis lecture du signal en TRFIA très sensible.

Le PSA buvard propose un seuil de décision unique (ici 3 ng/mL) avec une réponse binaire : inférieur (négatif) ou supérieur (positif) alors que le dosage est quantitatif. On retrouve une zone intermédiaire de 78 à 133 pg/mL dans laquelle le dosage normal peut être supérieur ou inférieur à 3 ng/mL.

Nouveaux outils biologiques du dépistage du cancer de la prostate. Action OPEPS 1.10

Le développement de nouveaux marqueurs pour le dépistage du cancer de la prostate est nécessaire puisque les études cliniques ont maintenant démontré que le dosage de PSA n'était pas le marqueur idéal pour le dépistage du cancer de la prostate. Par ailleurs ce *marqueur idéal* devrait aussi permettre non seulement d'affirmer la présence d'un cancer de la prostate, mais aussi d'évaluer

l'agressivité du cancer afin d'éviter un traitement non adapté.

Le marqueur peut être recherché dans le sérum, l'urine ou encore le tissu prostatique. Les nouvelles technologies applicables pour la détection du cancer incluent la génomique sur micropuces, la protéomique.

Les essais sur ces nouveaux outils sont à des stades de développement variables.

PCA3/DD3

PCA3/DD3 est un gène surexprimé dans 95% des cancers de prostate dont l 'expression est 66 fois plus forte dans le tissu cancéreux que dans le tissu sain adjacent. Ce gène n'est pas traduit, mais est exprimé sous la forme d'un ARNm détectable par RT-PCR. PCA3/DD3 est spécifique de la cellule cancéreuse. PCA3/DD3 peut être recherché dans les urines après massage prostatique afin de sensibiliser la méthode. Dans un groupe de 443 hommes ayant eu une biopsie de prostate, la sensibilité du PCA3/DD3 était de 66% et sa spécificité de 89%. Dans le sous-groupe des 94 patients ayant une valeur de PSA inférieure à 4 ng/ml, la sensibilité était de 74% et la spécificité de 91%. Ce test est proposé actuellement pour dépister un cancer de la prostate chez les patients ayant une première série de biopsie prostatique négative. Lorsque le score PCA3 ((ARNm PCA3/ARNm PSA) X 1000) est supérieur à 35, il existe une forte probabilité de biopsie positive. Ce nouveau test pour dépister Le cancer de la prostate est disponible pour un usage clinique en complément aux outils de diagnostic actuels, PSA et toucher rectal. Ainsi, pour un patient qui présente des résultats négatifs après une première série de biopsies, mais avec un PSA élevé, les urologues pourront utiliser ce test urinaire plutôt que de multiplier les biopsies.

Les tests urinaires restent la grande voie de recherche pour améliorer le dépistage du cancer de la prostate. Le test Progensa®PCA3, développé par le laboratoire américain Gen-Probe, pourrait être concurrencé par d'autres. La firme lyonnaise BioMérieux a annoncé en septembre dernier qu'elle travaillait sur un test urinaire qui mesure la protéine annexine A3. En outre un test qui combine quatre biomarqueurs (GOLPH2, SPINK1, PCA3 et TMPRSS2:ERG) a permis d'obtenir une valeur prédictive positive de 80 %. Ce test urinaire multiplex, si les expérimentations le confirment, serait alors plus performant que le taux de PSA ou le score de PCA3.

La sarcosine

Ce marqueur urinaire permettrait de différencier les formes les plus agressives de cancer de la prostate des cancers indolents ou à risque évolutif plus faible. Des taux élevés de sarcosine ont été observés dans 79% des échantillons d'urine de patients présentant un cancer métastatique contre 42% pour les cancers localisés et aucun chez les sujets sains témoins. Le fait d'ajouter de la sarcosine à des cultures de cellules de prostate transformerait celles ci en cellules cancéreuses cancer de la prostate ables de disséminer rapidement dans l'organisme et de développer des métastases. (Sreekumar. Nature 2009)

Les gènes de fusion et marqueurs de translocation

Il s'agit principalement de ERG et ETV1 qui fusionnent avec des régions non traduites du gène TMPRSS2. La mise en évidence de gènes de fusion constitue un progrès majeur dans la connaissance des évènements moléculaires précoces de la carcinogénèse du cancer de la prostate. La présence de fusion TMPRSS2-ETS dans plus de 50% des cancers de prostate en fait peut-être le réarrangement génétique le plus fréquent des tumeurs épithéliales humaines. Cette découverte devrait pouvoir conduire dans un avenir proche à des traitements ciblés.

Les études protéomiques

Il s'agit d'appliquer des techniques d'étude des protéines issues des liquides biologiques ou de tissus permettant de d'obtenir une empreinte spécifique du cancer de la prostate. Ces techniques de spectrométrie de masse SELDI-TOF ou MALDI-TOF (matrix assisted laser désorption/ionization TOF) ont une sensibilité de 83% et une spécificité de 97% mais sont peu reproductibles. Il s'agit de techniques en cours d'évaluation pré-clinique.

Les signatures par auto-anticorps

L'organisme synthétise des auto-anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques de

tumeur. Ils sont retrouvés dans le sérum des patients. La détection de ces anticorps devrait permettre de dépister un cancer de la prostate. Les études sur un panel de 22 peptides associés au tumeur ont une sensibilité de 82% et une spécificité de 88%. Il s'agit de techniques en cours d 'évaluation pré-clinique.

PSA et les isoformes de PSA

Le PSA sérique est le marqueur le plus largement utilisé en pratique clinique pour le dépistage du cancer de la prostate. Cependant la définition de la valeur seuil permettant d'affirmer la présence d'un cancer de la prostate n'est pas clairement précisée. Afin d'améliorer les caractéristiques opératives du PSA, plusieurs index ont été proposés comme la densité de PSA (PSA D), son temps de doublement (PSA DT), sa valeur spécifique selon l'âge (PSA âge) sans être finalement exploités en pratique quotidienne.

La découverte d'isoformes de PSA (proPSA, BPSA), de sous-parties du PSA (PSA libre, PSA complexé) et leurs index n'ont que modestement fait évolué les moyens de dépistage du cancer de la prostate.

HK2

HK2 (KLK2) appartient à la famille des kallicréines comme PSA. L'expression d'HK2 est plus importante dans le tissu cancéreux prostatique et dans le sérum de patient ayant un cancer de la prostate. Il serait possible de combiner le dosage d'HK2 avec celui du PSA pour accroître la sensibilité et la spécificité du test.

PSCA

PSCA est une glycoprotéine spécifique de la prostate qui est exprimé à la surface des cellules. Il est possible de détecter PSCA dans Le cancer de la prostate par immunohistochimie et dans le sang par RT-PCR. Ce test n'est pas validé cliniquement pour le dépistage du cancer de la prostate.

AMACR

AMACR (alpha-methylacyl-CoA racemase) est une isomérase qui est sur-exprimée dans tous les cancers de prostate. Sa détection se fait par immuno-histochimie et représente une aide au diagnostic pathologique dans les cas difficiles. Il serait possible de détecter AMACR sous anticorps anti-AMACR dans le sérum des patients. AMACR semble plus sensible et plus spécifique que le PSA sérique en particulier quand celui-ci est compris entre 4 et 10 ng/ml. Ce marqueur est à évaluer pour le dépistage du cancer de la prostate.

Hyperméhylation de GSTP-1

Le gène de GSTP-1 appartient à la famille de gène dont les produits ont un rôle dans la protection de l'ADN contre l'attaque des radicaux libres. La perte d'expression de GSTP-1 peut être liée à une hyperméthylation du promoteur qui est la plus fréquente altération somatique rapportée dans le cancer de la prostate. Ce gène peut être détecté dans les fluides biologiques (urine, sang, sperme), le tissu prostatique. Néanmoins les techniques de détection utilisant la PCR ne sont moins efficaces pour une évaluation dans les urines. D'autres méthylations de gène peuvent être recherchées dans les urines comme p16, ARF, MGMT et combinés entre eux pour une analyse multigénique avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 87%.

EPCA

Il s'agit d'une protéine de la matrice nucléaire identifiée dans le cancer de la prostate. Elle peut être détectée spécifiquement par ELISA dans le sérum des patients ayant un cancer prostatique. Il n'y a pas de test disponible à ce jour pour une évaluation clinique à large échelle.

L'HEPSINE

L'hepsine est une protéine qui est retrouvé présente dans 90% des cancers de prostate. L'hepsine n'est pas retrouvé dans les liquides biologiques (sérum, urine) ce qui limite son intérêt comme biomarqueur de dépistage.

3- Performance du Toucher Rectal

Il n'existe pas d'étude récente sur les performances diagnostiques du toucher rectal. Une méta-analyse récente (Mistry) [31] résume les données de la littérature et montre une très bonne spécificité (83.60%) mais une médiocre sensibilité (53%), expliquant la faible valeur prédictive positive (17.8%) (Table 3, [31]).

Table 3. Positive Predictive Value, Sensitivity and Specificity of Digital Rectal Examination (DRE) as a Screening Parameter.

Reference	Population Abnormal (%)	Positive Predictive Value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Bangma et al[14]	6.84	33.06		
Brett[15]	19.00		66.67	18.00
Bretton[16]	7.60			
Gustafsson et al[17]		27.39		
Higashihara et al[7]	19.30	10.60	69.20	26.20
Imai et al[19]	9.41	13.33	53.33	99.54
Imai et al[20]	10.78	17.20	49.00	93.33
Jubelirer et al[3]	14.08	22.22	50.00	50.00
Reissigl et al[21]		5.00		
Tsukamoto et al[23]	4.21			
Pooled results	5.00	17.80	53.20	83.60

Positive predictive value of DRE = percent of positive biopsies/total positive DRE.

Pour mémoire, la même analyse relevait une spécificité de 93%, une sensibilité de 72% mais toujours une faible valeur prédictive (25%) pour le PSA pris isolément (Table 2) [31].

Table 2. Positive Predictive Value, Sensitivity, and Specificity of Prostate-Specific Antigen (PSA) as Screening Parameter.

Reference	Population with PSA > 4 ng/mL (%)	Positive Predictive Value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Bangma et al[14]	10.31	30.90		
Brett[15]	9.50		66.67	18.00
Bretton[16]	13.00	27.91	92.31	
Gustafsson et al[17]	17.17	17.00	80.00	
Higashihara et al[7]	11.27	24.00	92.30	63.10
Horninger et al[18]	8.88	25.32		
Horninger et al[18]	12.50	22.18		
Imai et al[19]	4.46	27.50	73.33	99.75
Imai et al[20]	5.13	45.10	80.40	
Jubelirer et al[3]	12.60	30.00	100.00	100.00
Maattanen et al[5]	8.47	27.00		
Reissigl et al[21]	10.74	18.00		
Stenman et al[22]		57.00	97.00	
Tsukamoto et al[23]	4.30	23.20	88.90	
Pooled results	10.10	25.10	72.10	93.20

Positive predictive value of PSA = percent of positive biopsies/total positive PSA.

Il faut, avant d'écarter le TR de toute démarche de dépistage, répondre à trois questions principales [32] :

- avec quelle fréquence un TR anormal induit-il des biopsies inutiles ?
- quelle est la valeur ajoutée du TR par rapport au dosage isolé du PSA ?
- l'addition du TR peut-elle être un obstacle à la réalisation effective du dépistage ?

On peut noter que :

- devant un PSA élevé, le TR augmente la probabilité de découvrir un cancer de la prostate sur les biopsies [33] et que les cancers ainsi découverts sont de moins bon pronostic [34],

- davantage de patients (15%) refusent la réalisation de biopsies quand elles sont indiquées par une simple élévation du PSA (>2ng/ml) qu'en cas d'anomalie du TR (4%) [35].

Au total, le TR reste utile dans l'indication de biopsies prostatiques, soit qu'il soit isolément anormal, soit en conjonction avec un PSA élevé.

Variations du PSA : contrôle de qualité

Une problématique reste le choix historique du seuil de décision à 4 µg/L pour le PSA total. Ce seuil est fixé depuis les premiers dosages de PSA dont la standardisation équivalait au double de la standardisation internationale généralement adoptée aujourd'hui (WHO 96/670 pour le PSA total et WHO 96/668 pour le PSA libre). Par ailleurs, tous les dosages ne sont pas équivalents pour permettre d'utiliser un seuil unique de référence. Une réévaluation menée par l'Afssaps [2] a fait l'état des lieux sur la justesse des dosages de PSA total, de PSA libre et de PSA complexé.

Depuis 1999, le PSA a fait l'objet d'opérations régulières de contrôle national de qualité.

Les résultats concernant le PSA total sont globalement satisfaisants pour 1999, 2000, 2001. La variabilité entre les différentes techniques de dosage est correcte avec des coefficients de variation (CV) tronqués d'environ 10 %. Les résultats analytiques concernant le PSA libre sont moins satisfaisants et montrent une variabilité très importante avec des coefficients de variation (CV) tronqués d'environ 30% quel que soit le niveau de concentration testé. Le relevé du dernier contrôle Afssaps IA50 montre une distribution unimodale pour le PSA total (Fig. 1) mais pas pour le PSA libre (Fig. 2).

Malgré l'utilisation, par un nombre à peu près constant de laboratoires, de trousses présentant à titre individuel une précision correcte, les données recueillies par le Contrôle

National de Qualité (CNQ) depuis 1999 font apparaître l'existence de dispersions inter-techniques non négligeables pour le dosage du PSA total et du PSA libre (Fig. 3). Il en découle une variabilité du rapport libre / total importante difficilement conciliable avec la notion de seuil de décision unique.

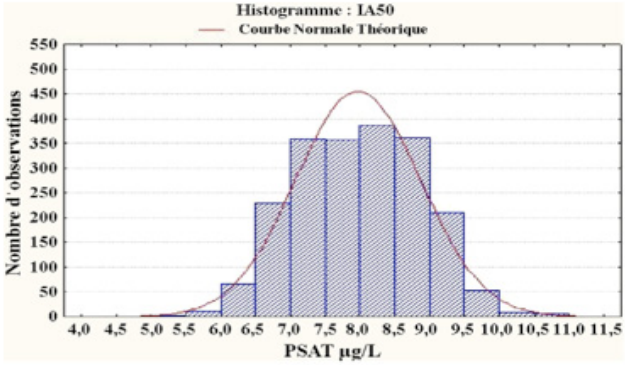


Fig. 1. Histogramme PSA total pour le contrôle Afssaps IA50.
PSA-T histogramme de distribution unimodal (n = 2052, CV = 10,1 %).
Fig. 1. Unimodal distribution of total PSA for control IA50 of Afssaps survey.

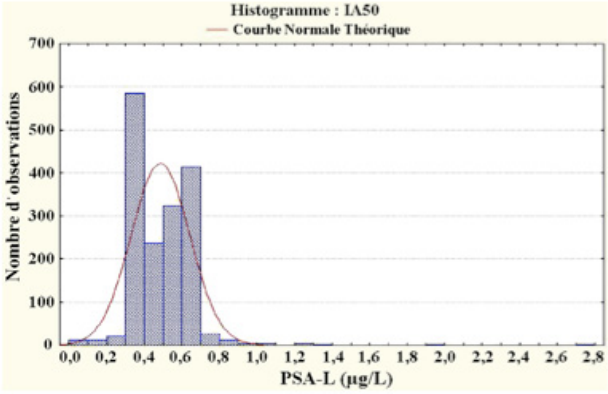


Fig. 2. Histogramme PSA libre pour le contrôle IA50.
PSAL histogramme de distribution bimodale (n = 1642, CV = 24,9 %).
Fig. 2. Bimodal distribution of free PSA for control IA50 of Afssaps survey.

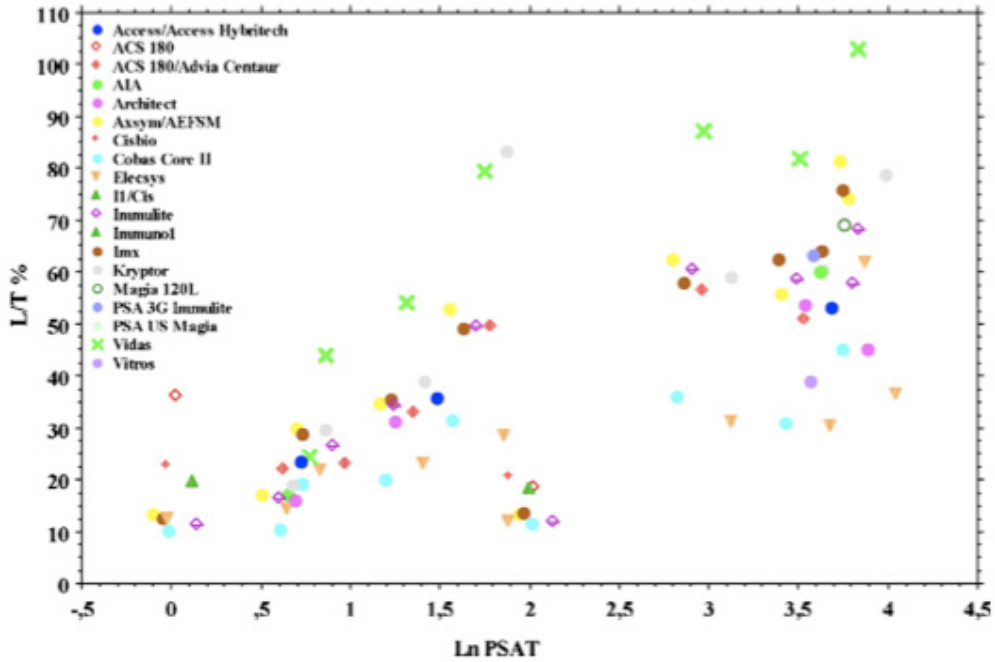


Fig. 3. Contrôle Afssaps de 1999 à 2005.
Diagramme du rapport L/T % en fonction du logarithme de PSAT : plus l'échantillon est riche en PSA, plus la variabilité intertechniques est importante pour le PSAT et encore plus pour le rapport L/T. Le rapport L/T % est estimé de façon très différente d'une trousse à l'autre, mais le comportement des trousses est similaire : le ratio L/T % est le plus bas pour Elecsys et Cobas Core et le plus élevé pour Vidas.
Fig. 3. Afssaps survey from 1999 to 2005: the presentation of ratio F/T % versus log(PSAT) show that the intertechniques variabilities, for TPSA and more for ratio, are higher when samples contain more PSA. Consequently the ratio F/T % is different between assays, however the performances of kits are similar: the ratio is lowest for Elecsys and Cobas Core and highest for Vidas.

4. EVALUATION AFSSAPS

Le PSA a contribué, ces deux dernières décennies à modifier considérablement le stade du cancer au moment du diagnostic (tumeur localisée de la prostate chez les trois quarts des hommes dépistés, nombre de tumeurs révélées à un stade métastatique très faible (0,6% versus 24%).

Compte tenu de l'impact clinique des dosages de PSA, l'AFSSAPS a mis en place, dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé, un groupe de travail ayant pour objectif d'évaluer les performances analytiques des dosages de PSA total, PSA libre et la justesse du calcul du rapport PSA libre / total exprimé en %. Il s'agissait de vérifier l'exactitude des trousses par rapport à l'étalon international de Stanford et l'équimolarité des réactifs de PSA total dans la reconnaissance identique des différentes formes du PSA sérique (PSA libre ou PSA lié).

Le protocole technique inclut le dosage des échantillons 2, 4 et 10 µg/L de PSA total présentant des taux de 0, 25, 50, 75 et 100% de PSA libre. Ces échantillons sont préparés à partir des standards (PSA libre, PSA complexé) de l'Université de Stanford, dilués dans du tampon PBS + BSA 1%. Les dosages sont réalisés en triple par chaque site expert (45 dosages/trousse). Les moyennes des résultats pour chaque trousse sont relevées pour le PSA total dans le tableau 1 et pour le PSA libre dans le tableau 2. L'évaluation Afssaps a conclu, après l'analyse statistique réalisée par le Pr Morin du CHU de Brest, que 7 dispositifs de PSA total sur 20 présentent une exactitude satisfaisante (Advia Centaur PSA (Siemens), ACS 180 PSA (Siemens), Kryptor PSA Total (Brahms), TPSA Flex Dimension (Dade Behring), PSA Total IRMA (Diasorin), Immulite 2000 PSA 3G (Siemens), Prostatus Autodelfia PSA libre/PSA total (Perkin Elmer).

L'équimolarité représente la capacité du système à reconnaître de façon identique les formes libre et liée du PSA. Le rapport molaire est calculé comme la concentration de PSA total mesurée à 0 % de PSA libre rapportée à la concentration de PSA total mesurée à 100 % de PSA libre pour les trois niveaux de PSA total théorique. Les experts de la commission ont estimé que les valeurs acceptables pour le rapport molaire doivent être comprises entre 85 et 115 %. Il apparaît que **9 dispositifs sur 20 présentent des résultats équimolaires** : Architect PSA total (Abbott), Axsym PSA total (Abbott), IMX PSA total (Abbott), Tandem Hybritech R PSA (Beckman), PSA total Irma (Diasorin) Immulite 2000 PSA 3G (DPC), Vitros (Ortho Clinical Diagnostics), Prostatus Autodelfia PSA libre/PSA total (Perkin Elmer), AIA Pack PA (Tosoh Bioscience).

Tableau 1
Résultats détaillés de l'étude exactitude du PSA total exprimé en µg/L
Table 1
Results of total PSA expressed in µg/L for accuracy study

Concentration attendue PSAT (µg/L)	2					4					10				
% de PSAL	0	25	50	75	100	0	25	50	75	100	0	25	50	75	100
Tosoh Biosciences AIA Pack	2,04	2,12	2,1	1,9	2,25	4,24	4,21	4,3	4,53	4,5	10,32	10,4	10,7	10,67	10,9
DPC Immulite 2000 PSAT 3G	1,87	2,02	2,04	1,94	2,04	4	3,99	3,95	4,2	3,99	9,46	10	10,4	10,66	9,89
Perkin Elmer Prostatus PSAF/T Autodelfia	1,87	1,99	1,91	1,97	2,02	3,72	3,71	3,95	3,9	3,97	9,06	9,63	9,45	9,35	9,45
Roche Elecsys	1,92	2,03	2,19	2,34	2,46	3,75	4,05	4,31	4,55	4,76	9,18	10,1	10,3	10,96	11,4
Dade Behring Dimension	1,71	1,79	1,85	1,94	2,12	3,46	3,59	3,82	3,95	4,1	8,5	9,09	9,3	9,64	10,4
Abbott Diagnostics Axsym	1,82	1,77	1,85	1,91	1,91	3,61	3,73	3,77	3,66	3,71	9,02	9,24	9,3	9,73	9,32
Abbott Diagnostics IMX	1,99	1,99	2,01	2,03	2,06	3,98	3,86	4,05	4,01	4	8,75	8,84	8,75	8,96	8,61
Cis Bio International RIA CT	2,7	2,92	3,08	3,27	3,45	4,38	4,81	5,25	5,6	6,11	9,7	10,4	11,1	12,09	12,5
Biomérieux Vidas	2,19	2,48	2,56	2,64	2,71	4,31	4,7	4,8	4,98	5,09	10,86	11,4	11,5	12,23	12,2
Bayer diagnostics ACS 180	2,01	2,1	2,23	2,22	2,36	3,75	3,95	4,2	4,39	4,59	9	9,61	10,1	10,04	10,6
Can Ag Diagnostics CAN AG EIA	2,02	2	2,16	2,14	2,27	4,02	4,22	4,09	4,59	4,92	10,43	10,5	11,2	11,54	12,3
Diasorin IRMA	1,93	2,14	2,12	2,07	2,23	3,84	3,94	4,11	4	4,38	10,07	10,6	10,4	10,42	10,8
Brahms Kryptor	1,7	1,74	1,84	1,93	1,96	3,68	3,82	3,96	4,16	4,25	9,55	9,99	10,3	10,46	10,8
Perkin Elmer Prostatus PSA EQM Autodelfia	1,69	1,73	1,86	1,92	2,01	3,25	3,54	3,64	3,71	3,89	8,38	8,69	9,01	9,2	9,72
Beckman Coulter Tandem	2,27	2,25	2,16	2,17	2,11	4,43	4,43	4,38	4,41	4,18	10,9	11	10,8	10,32	10,1
Beckman Coulter Access	2,19	2,27	2,46	2,46	2,66	4,3	4,52	4,92	4,95	5,23	11,1	11,8	11,8	12,56	13,1
OrthoClinical diagnostics Vitros	2,51	2,4	2,34	2,28	2,17	4,64	4,45	4,11	4,17	4,03	11,2	10,6	10,3	9,89	9,67
Abbott Diagnostics Architect	1,79	1,75	1,75	1,76	1,8	3,46	3,47	3,53	3,56	3,74	8,97	9,36	9,49	9,11	8,98
Diasorin Liaison	1,95	2,12	2,2	2,43	2,43	4,08	4,12	4,59	4,67	5,04	10,04	10,9	11	11,8	12,2
Bayer diagnostics Centaur	1,81	1,91	1,96	2,08	2,18	3,54	3,8	3,85	4,08	4,28	8,85	9,21	9,79	10,05	10,1

Concernant l'exactitude du PSA libre, on ne peut considérer en pratique que les dosages des échantillons fixés à 100% de PSA libre pour les comparer aux valeurs théoriques de 2, 4 et 10 µg/L. Ainsi 8 dispositifs sur 19 présentent des résultats satisfaisants en PSA libre selon les experts : Architect PSA Libre (Abbott), IMX PSA Libre (Abbott), Axsym PSA Libre (Abbott), ACS 180 cPSA (Siemens), Tandem Hybritech R PSA Libre (Beckman), Prostatus Autodelfia PSA libre/PSA total (Perkin Elmer), Free PSA Elecsys (Roche), AIA Pack UCPA (Tosoh).

La diffusion du rapport est faite sur le site de l'AFSSAPS www.afssaps.sante.fr [2].

Concentrations attendues PSAL (µg/L)	0	0,5	1	1,5	2	0	1	2	3	4	0	2,5	5	7,5	10
PSAT théorique ng/mL (% PSAL)	2(0)	2 (25)	2(50)	2(75)	2(100)	4(0)	4(25)	4(50)	4(75)	7(100)	10(0)	10(25)	10(50)	10(75)	10(100)
Tosoh Biosciences AIA Pack	0,16	0,59	0,97	1,24	1,86	0,33	1,2	2,04	2,86	3,67	0,81	2,97	5,05	7,09	9,27
DPC Immulite 2000 PSAT 3G	< 0,05	0,61	1,12	1,73	2,28	0,14	1,22	2,35	3,24	4,19	0,37	2,92	5,48	7,91	10,17
Perkin Elmer Prostatus PSAF/T Autodelfia	0,13	0,58	0,99	1,47	1,91	0,27	1,13	2,04	2,89	3,87	0,63	2,89	5,11	7,2	9,43
Roche Elecsys	0,12	0,61	1,07	1,55	2	0,24	1,19	2,11	3,05	3,97	0,59	2,93	5,02	7,29	9,66
Dade Behring Dimension	0,14	0,6	1,04	1,51	2	0,26	1,19	2,12	3,03	4	0,64	3,02	5,42	7,97	10,19
Abbott Diagnostics Axsym	0,1	0,57	0,98	1,42	1,86	0,19	1,08	1,66	2,81	3,75	3,37	2,78	4,27	6,8	9,36
Abbott Diagnostics IMX	0,09	0,56	1	1,44	1,87	0,17	1,01	1,82	2,61	3,57	0,45	2,85	5,16	7,58	9,64
Cis Bio International RIA CT	0,21	0,77	1,24	1,71	2,14	0,3	1,33	2,24	3,12	4,12	0,62	3,01	5,07	6,73	9,06
Biomérieux Vidas	0,15	0,8	1,28	1,94	2,46	0,32	1,47	2,61	3,99	5,12	0,74	3,51	6,34	9,64	> 10
Bayer diagnostics ACS 180	0	0,55	1,13	1,57	2,21	0	0,96	2,12	3,19	4,37	0	2,35	5,1	7,27	10,08
Can Ag Diagnostics CAN AG EIA	0,13	0,72	1,36	2,07	2,81	0,29	1,44	3,08	4,01	5,09	0,68	3,75	6,33	8,59	14,33
Diasorin IRMA	0,2	0,91	1,55	2,18	2,81	0,34	1,66	2,97	4,19	5,7	0,77	4,01	7,37	10,44	14,2
Brahms Kryptor	0,11	0,73	1,29	1,95	2,54	0,27	1,37	2,59	3,81	5,11	0,68	3,61	6,69	9,91	10,79
Perkin Elmer Prostatus PSA EQM Autodelfia															
Beckman Coulter Tandem	0,15	0,54	1,04	1,43	1,95	0,44	1,13	2,07	2,91	3,64	0,57	2,81	4,71	6,69	8,95
Beckman Coulter Access	0,17	0,89	1,55	2,13	2,87	0,35	1,65	3,1	4,38	5,69	0,88	4,12	7,28	10,53	13,41
OrthoClinical diagnostics Vitros															
Abbott Diagnostics Architect	0,11	0,62	1,08	1,57	2,16	0,22	1,22	2,13	3,13	4,26	0,55	2,98	5,36	8,03	10,62
Diasorin Liaison	0,1	0,65	1,21	1,78	2,25	0,25	1,27	2,42	3,26	4,31	0,6	3,31	5,61	7,97	10,43
Bayer diagnostics Centaur	0,26	0,72	1,1	1,58	2,06	0,4	1,42	2,24	3,14	4,09	0,87	3,46	5,67	7,82	9,7

Tableau 2 Résultats détaillés de l'étude exactitude du PSA libre exprimé en µg/L.

5. OPTIMISATION DES PERFORMANCES DU PSA

De nouvelles molécules sont proposées pour améliorer le pouvoir diagnostique du PSA, mais nécessitent une validation pour l'utilisation en routine. Cependant des outils biologiques simples à utiliser, donc facilement applicables à un grand nombre de centres, sont disponibles : la pondération du PSA total (PSA total) en fonction de l'âge, préconisée depuis longtemps ou en fonction de la masse de la prostate pour calculer une densité de PSA (PSAD) qui est moins dépendante de l'âge ; la différence de croissance et de production du PSA entre cellules tumorales et non tumorales (vélocité annuelle). Le suivi dynamique du PSA est plus informatif qu'une simple vélocité annuelle car la cinétique des marqueurs tumoraux est une façon rationnelle de suivre l'évolution d'une tumeur, aussi bien dans la phase de croissance initiale des cellules cancéreuses que dans la phase de suivi thérapeutique. Récemment, le dosage des formes circulantes du PSA peut apporter un gain de spécificité avec le PSA libre (PSA libre) ou le PSA complexé (PSAC) ou le Pro-PSA.

Une approche plus globale associant données cliniques (âge, toucher rectal TR, taille échographique de la prostate calculée en gramme) et résultats biologiques (PSA TOTAL, ratio PSA libre/PSA total ou L/T), permettrait de calculer un risque de cancer, plutôt que de considérer chaque élément individuellement en valeur absolue comparativement à un seuil de référence.

Les outils biologiques disponibles, faciles à mettre en œuvre, permettant d'améliorer la spécificité du PSA dans la détection précoce du cancer de la prostate peuvent être :

- simplement des pondérations du PSA total par l'ajustement des valeurs normales à l'âge,
- l'appréciation de la densité du PSA ramenée au volume prostatique,
- l'estimation de la vélocité annuelle,
- le calcul des paramètres cinétiques permettant d'évaluer le temps de doublement TD [11-15].

La détermination des formes circulantes (PSA libre, PSA complexé et leur ratio) préconisée depuis une dizaine d'années est maintenant bien documentées et largement utilisée en routine, malgré l'imperfection et l'hétérogénéité des dosages [16]. Des paramètres nouveaux apparaissent régulièrement dans les publications récentes, mais certains sont insuffisamment validés en utilisation de routine, par exemple les formes de PSA libre et les produits associés à la prolifération maligne.

L'interprétation du PSA peut aussi être abordée sous l'angle d'un calcul de risque de cancer plus rationnel qu'une simple valeur absolue rapportée au seuil de référence, ce risque est évalué par un algorithme fondé sur le principe d'un modèle

logistique associant les données cliniques (âge, TR, volume échographique de la prostate) et biologiques (PSA, ratio libre/total).

5.1. Pondération du PSA total

Les valeurs normales du PSA total en fonction de l'âge suivent les variations de la taille de la prostate avec l'âge (Tableau 3). En ramenant le taux de PSA total au volume de la prostate mesurée par échographie, on calcule la densité du PSA ou PSAD moins fluctuant avec l'âge [13].

Le calcul de la différence des valeurs de PSA entre 2 périodes de dosage ramenée à 1 an permet d'évaluer la vélocité annuelle qui ne doit pas dépasser 0,75 µg/L par an.

Ces notions sont utilisées depuis longtemps, mais présentent des performances cliniques insuffisantes.

Age (ans)	40–49	50–59	60–59	70–79
PSA (µg/L)	0–2,5	0–3,5	0–4,5	0–6,5
Volume Prostate (mL)	13–51	15–60	17–70	20–82
PSAD (µg/L par mL)	0–0,08	0–0,10	0–0,11	0–0,13

Tableau 3 : valeur de référence selon l'age

5.2. Paramètres biologiques plus spécifiques ou non du cancer : PSA complexé et PSA libre

L'utilisation de la proportion de PSA libre permet une meilleure discrimination entre HBP et cancer dans la zone grise de 2 à 20 µg/L de PSA total, car le ratio libre/total est plus élevé (ou le ratio complexé/total complexé/total est plus bas) pour l'hypertrophie bénigne prostatique, alors que le ratio libre/total est plus bas (ou le ration complexé/total est plus élevé) pour le cancer [17].

De nombreux auteurs ont montré la supériorité du PSA complexé pour la détection du cancer et préconisé son utilisation à la place du PSA total. La quantité de PSA-ACT (PSA lié à l'α1-antichymotrypsine ou ACT) est supérieure dans les cancers car, d'une part, la cellule cancéreuse sécrète l'ACT cancer de la prostate able de lier le PSA actif et, d'autre part, en raison de la désorganisation cellulaire, le PSA actif mature peut se retrouver directement dans la circulation sanguine où il peut se lier à l'ACT en majorité [18-19-20].

En pratique le rapport libre/total est en miroir du rapport complexé/total et les performances cliniques sont équivalentes sur les courbes ROC (Fig. 4). Pour les valeurs basses de PSA total (entre 2 et 4 µg/L), le dosage du PSA complexé est plus précis car en proportion plus importante (de l'ordre de 70-90% de PSA total) que le dosage du PSA libre (environ 10-30% de PSA total).

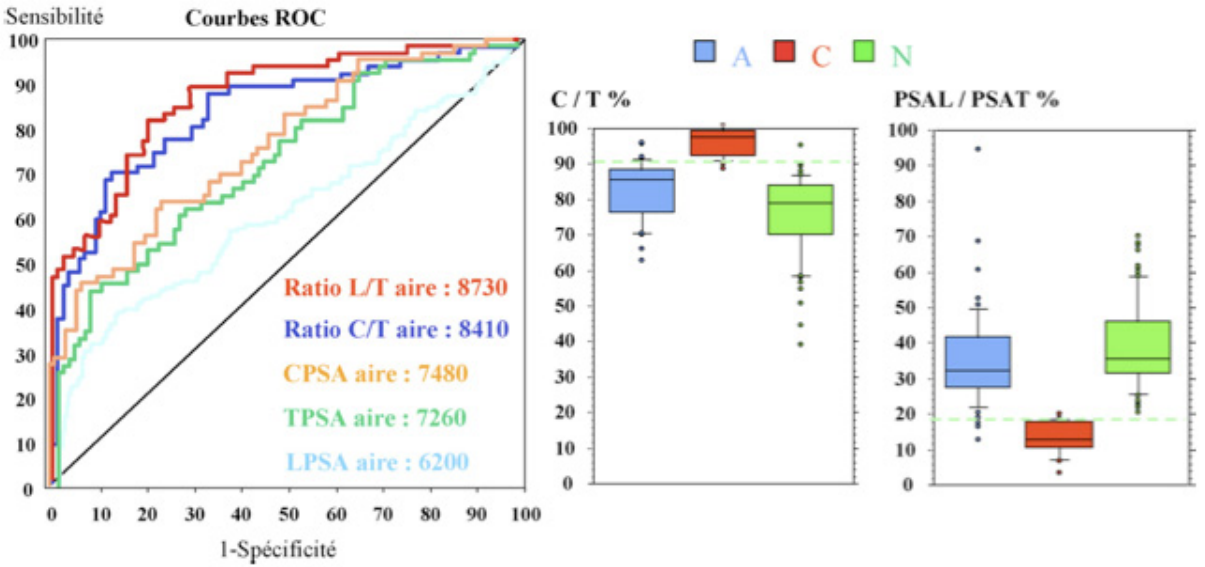


Fig. 4. Performances cliniques comparatives entre PSAT, PSAL, ratio L/T et ratio C/T.
n = 424 dont 138 cancers de prostate (C), 195 HBP (A) et 91 témoins sains (N). Les rapports L/T et C/T sont en miroir et présentent des performances similaires d'après l'analyse ROC.

5.3. Marqueurs récents de la prolifération tumorale

La croissance et l'invasion tumorale nécessitent le développement d'une vascularisation stimulée par les facteurs d'angiogenèse et induisent l'expression de nombreux facteurs de coopération cellulaire. Certains marqueurs ainsi libérés dans la circulation peuvent être détectés dans le sérum :

Pro-PSA ou isoformes du PSA libre plus représentatif du cancer [21-24], autres kallikréines [25,26], cellules tumorales circulantes, marqueurs d'angiogénèse VEGF [27,28], facteurs de croissance et cytokines, etc… Certains d'entre eux sont encore insuffisamment validés pour une utilisation en routine.

5.4. Cinétique des marqueurs tumoraux

Une étude cinétique basée sur l'évolution du marqueur reflétant la croissance et la production cellulaires permet de calculer le temps de doublement (TD) à partir du 3ème point par un ajustement mono-exponentiel grâce à des logiciels disponibles (CMT-Ortho, Follow-DPC, etc…) ou calculé simplement sur tableur Excel. Le PSA, comme tout marqueur tumoral, est utilisé dans le suivi thérapeutique, mais une étude cinétique au dépistage permet de mesurer une vélocité moyenne sur au moins 3 points et de donner une tendance ou une croissance dont la pente est plus discriminante entre évolution bénigne et évolution maligne qu'une valeur absolue de PSA. Le temps de doublement du PSA est d'environ 2 à 4 ans pour le cancer de la prostate. L'étude cinétique sur des observations rétrospectives montre qu'il est possible de différencier un profil en croissance monotone caractéristique d'un cancer d'un profil en rupture d'évolution moyenne plus lente même si le PSA se trouve dans des zones élevées (>10 μg/L).

5.5. Calcul de risque de cancer de la prostate

Un calcul de risque intègre des données multiples accumulées sur de grandes séries d'observations permettant d'établir un nomogramme pour une efficacité de prédiction optimisée par des méthodes statistiques de régression logistique ou d'analyse par réseaux neuronaux [29]. L'utilisation de nomogrammes comme les tables de Partin et de Kattan [30] a été largement préconisée pour évaluer la probabilité d'un cancer latent ou confiné à la prostate. Un algorithme de calcul de risque du cancer de la prostate fondé sur le principe des réseaux neuronaux artificiels associant des données cliniques (âge, toucher rectal, volume échographique de la prostate) et biologiques (PSA total, ratio PSA libre/PSA total en %) a été développé depuis peu et validé par une étude multicentrique [31]. Le logiciel ProstataClass développé par Stephan à l'Université de Berlin est consultable sur le site <www.charite.de/ch/uro> et permet ce calcul de risque en nécessitant une accumulation importante d'effectifs dosés avec la même méthode (Immulite 2000, Siemens Diagnostics).

CONCLUSION

L'évaluation Afssaps et les études de contrôle de qualité national ont montré que les dosages du PSA total sont à peu près harmonisés, bien que certains présentent encore un léger manque d'exactitude.

Les dosages de PSA libre présentent encore une dispersion importante d'où une variabilité dans l'expression du rapport libre / total et la nécessité d'adapter un seuil à la méthode utilisée.

Devant un résultat élevé de PSA total lors d'un premier dosage de dépistage, il est possible de mettre en œuvre une étude cinétique à bref délai, ou d'utiliser un algorithme de calcul de risque de cancer de la prostate qui associe données cliniques et biologiques, en plus de la détermination classique du rapport PSA libre sur PSA total, permettant une détection précoce du cancer de la prostate plus fiable tout en évitant de générer à tort une angoisse pour le patient et une prescription de biopsies inutiles.

Facteurs biologiques d'agressivité tumorale et facteurs pronostiques : voies de recherche actuelles et perspectives. Action OPEPS 1.26

De façon à compléter l'information, intéressante mais limitée, apportée par le dosage du PSA, il paraît nécessaire de valider d'autres marqueurs non invasifs qui permettront de différencier les cancers de la prostate probablement « à risque » nécessitant des biopsies diagnostiques, des cancers de la prostate « silencieux ou insignifiants » nécessitant une simple surveillance. En dehors de l'imâgerie *in vivo*, les deux compartiments non invasifs pour détecter / doser ces marqueurs sont le ***sang*** et ***l'urine***. Ceux-ci pourraient s'avérer complémentaires, les marqueurs urinaires s'exprimant surtout vers la lumière de la glande prostatique et les marqueurs plasmatiques vers le pôle basal des cellules cancéreuses leur positivité pourrait varier selon la localisation des foyers tumoraux.

A - Les marqueurs « protéiques »

1 - Le PSCA

Le PSCA (Prostate Stem Cell Antigen) est une protéine membranaire à ancre GPI présentant 30% d'homologie avec SCA-2 (Stem Cell Antigen 2), un marqueur de lymphocytes immatures. C'est à cause de cette faible homologie avec SCA-2 que PSCA a été nommé de façon « inopportune » car ce n'est ni un marqueur de cellules souches ni une protéine exprimée de façon exclusive dans la prostate. Bien que sa fonction dans la carcinogenèse ne soit pas claire, le PSCA est exprimé de façon prédominante dans la prostate [1]. De façon intéressante, une corrélation a été trouvée entre l'expression de PSCA, le score de Gleason, le stade pathologique et l'échappement hormonal [2]. Le PSCA est aussi fortement exprimé dans la maladie métastatique [3] [4]. La plupart des travaux ont porté sur des tissus, et une seule étude a cherché à quantifier l'ARN messager du PSCA à partir de cellules circulantes sanguines [5]. Malgré le peu d'études cliniques conduites sur le PSCA en tant que biomarqueur, limitant donc son potentiel, le PSCA est à l'étude aux USA comme marqueur cellulaire urinaire après massage prostatique ainsi que comme marqueur *in vivo*, couplé à l'imâgerie à l'aide d'anticorps humanisés ou de fragment Scève marqués à l'I124 [6].

2 - Le PSP94

Le dosage par ELISA de la microsemiprotéine ß (MSP) ou PSP94 (Prostate Secretory Protein of 94 amino acids) - l'une des trois protéines majeures sécrétées par le tissu prostatique [7] - serait potentiellement intéressant. Dans une étude conduite sur 1212 patients, Nam et coll. ont trouvé que les patients ayant un faible taux de PSP94 sérique avaient une probabilité plus grande d'avoir un cancer de la prostate détectable à la biopsie [8]. Ces auteurs suggèrent également que les cancers qui maintiennent une expression de la PSP94 ont tendance à être bien différenciés et moins agressifs [8], ceci en accord avec les informations issues d'études d'immunohistochimie [9]. Dans le sérum, PSP94 peut se complexer avec PSPBP (PSP94-binding protein), une glycoprotéine de 50 kDa possédant une similarité de séquence significative avec les protéines de la famille CRISP [10]. A partir d'une série de 185 patients avant prostatectomie totale, il a été montré que le taux sérique de PSPBP pourrait également avoir une signification pronostique indépendante de la valeur du PSA [11]. *A contrario*, des études d'immunohistochimie conduites sur 994 patients ont établi que les patients dont les tumeurs surexpriment PSP94 sont sujets à une récidive biologique plus tardive [12]. Néanmoins, l'interprétation d'études immunohistochimiques est limitée par le manque de systèmes fiables pour quantifier l'intensité du signal.

Des études complémentaires seront donc nécessaires pour déterminer si PSP94 et sa protéine de liaison représentent de nouveaux facteurs pronostiques. Il est cependant intéressant de noter qu'il existe une convergence remarquable avec les grandes études génétiques de recherche systématique de polymorphisme (SNP) sur la totalité du génome humain des SNPs du gène *MSMB* codant pour la PSP94, localisé sur le chromosome 10 exposant au risque de cancer de la prostate [13, 14].

3 - ECPA et EPCA-2

Au nombre des antigènes prostatiques les plus attrayants figurent EPCA et EPCA-2 (Early Prostate Cancer Antigens). Ce sont des protéines de la matrice nucléaire dont les altérations sont communément

associées au cancer de la prostate [15, 16]. Initialement, des études immunohistochimiques ont révélé un marquage positif pour l'antigène EPCA sur des biopsies négatives d'individus ultérieurement (5 ans et plus) diagnostiqués avec un cancer [17]. Sur la base de ces résultats a été émise l'hypothèse selon laquelle la positivité pour l'EPCA était un marqueur précoce puisqu'une seconde étude avait montré qu'il n'existait pas de corrélations entre le marquâge pour EPCA et le stade ou le score de Gleason [18]. En 2005, une petite étude portant sur 12 patients, a démontré qu'un ELISA pour EPCA serait sensible et spécifique pour détecter un cancer de la prostate chez des patients ayant subi une prostatectomie [19]. La protéine EPCA-2 (sans relation avec EPCA), a été récemment identifiée par le même groupe [20]. Conduit sur 385 patients, un test ELISA pour EPCA-2 a été cancer de la prostate able de discriminer entre des hommes ayant ou non un cancer de la prostate avec une spécificité de 92% et une sensibilité de 94%, alors que la spécificité du PSA pour la même population n'est que de 65%. L'EPCA-2 est spécifique du cancer et n'est pas retrouvé en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate. Par ailleurs, contrairement au PSA, l'EPCA-2 permettrait de différencier clairement entre la maladie localisée et la maladie extracancer de la prostate sulaire [20]. ECPA-2 est un biomarqueur très prometteur qui pourrait ainsi être très utile pour identifier les cancers de la prostate agressifs.

4 – uPA/uPAR

De très nombreux arguments suggèrent un rôle clef du ***système activateur du plasminogène de type urokinase*** (uPA) dans l'invasion et la dissémination métastatique (pour revue : [21]). ***uPA*** est une sérine protéase synthétisée et sécrétée en tant que zymogène, dont l'activation est accélérée par fixation à un récepteur spécifique ***uPAR*** (urokinase-type plasminogen activator receptor). Une fois activé, le système uPA/uPAR convertit le plaminogène en plasmine, une protéase qui peut – directement ou indirectement – dégrader la plupart des constituants de la matrice extracellulaire [21]. Dans le cancer de la prostate, la surexpression de uPA et uPAR (transcrits et protéines) a été rapporté dans les tissus tumoraux suggérant que les deux protéines pourraient être liées à la progression tumorale. En effet la majorité des études menées établissent non seulement une expression plus élevée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate que chez des sujets sains, mais également une surexpression dans les cancers de la prostate avec extension cancer de la prostate sulaire et/ou de haut grade (Gleason > 7) en comparaison avec les cancers localisés [22-25]. Comme dans les tissus, une élévation significative du taux de protéines uPA et uPAR a été retrouvée dans le sérum de patients atteints d'un cancer de la prostate en comparaison avec des contrôles sains [26, 27]. De plus, l'augmentation du uPA et UPAR est encore plus marquée chez les patients métastatiques, et de façon intéressante – parmi les patients ayant été opérés – l'expression est plus forte pour les cancers localement avancés que les cancers confinés à la prostate [26, 27]. Sharif et coll. ont récemment rapporté les résultats d'une étude portant sur près de 500 patients ayant subi une prostatectomie radicale, 44 contrôles, 19 patients avec des métastases régionales et 10 patients avec métastases osseuses [28]. En accord avec les études précédentes, les taux sériques de uPA et uPAR sont retrouvés significativement élevés chez les patients porteurs d'un cancer comparé aux sujets sains, et déclinent fortement après la prostatectomie (signifiant que les taux circulants de uPA et PAR sont significativement d'origine prostatique). Par ailleurs, les taux de uPA et uPAR sont expressivement et progressivement augmentés des patients non métastatiques aux patients avec des métastases ganglionnaires aux patients présentant des métastases osseuses. De façon très intéressante, des taux élevés de uPA et uPAR avant prostatectomie sont prédictifs de la récidive biologique et chez les patients ayant récidivés, les taux de uPA et uPAR sont significativement associés à une progression plus rapide du temps de doublement du PSA, à l'échec de la radiothérapie, et au développement de métastases distantes [28].

Ce marqueur semble extrêmement intéressant, et d'autres études sont requises pour valider le potentiel de uPA et uPAR comme marqueurs pré-chirurgicaux de la progression vers une maladie métastatique.

B – Les marqueurs «ADN»

1 - Les marqueurs épigénétiques

L'***hyperméthylation de gènes suppresseurs de tumeurs*** au niveau des cytosines des dinucléotides CpG est reconnue comme une modification épigénétique fréquemment rencontrée dans de nombreux cancers dont celui de la prostate. Un grand nombre de gènes candidats ont été étudiés dans Le cancer de la prostate mais celui le plus communément hyperméthylé est le ***GSTP1*** (Glutathion S-transférase π) [29], un gène impliqué dans la détoxification et la protection contre le stress oxydatif. De nombreuses études ont

détecté une hyperméthylation du gène *GSTP1* plus fréquente en cas de cancer que ce soit dans les tissus tumoraux, le sérum, l'urine ou l'éjaculat (pour revue : [30]). Une étude récente suggère que les hommes ayant un cancer de la prostate localisé traité par prostatectomie totale et présentant une positivité sérique pour l'hyperméthylation de *GSTP1* présenteraient plus de risques d'être en situation de récidive biologique [31]. Enfin, il a été récemment rapporté que les hommes présentant un cancer de la prostate avancé avec récidive biologique auraient une augmentation significative d'hyperméthylation dans les 4 gènes les plus fréquemment sujets à cette modification à savoir *GSTP1, APC, RASSFA et RARb2* entre le diagnostic initial et la progression (médiane de 15 mois), contrairement aux hommes ne récidivant pas [32]. Cette étude suggère que l'analyse de l'hyperméthylation de ces gènes dont *GSTP1* dans le sérum pourrait identifier les patients à risque après prostatectomie, radiothérapie ou hormonothérapie.

2 - Les gènes de fusion TMPRSS2-ETS

La découverte des gènes de fusion dans Le cancer de la prostate représente un progrès important dans la connaissance biologique de ces tumeurs. En 2005, l'Equipe de Chinassi décrivait l'existence de gènes de fusion impliquant des gènes de la famille *ETS* (*ERG*, *ETV1*) avec une sérine protéase membranaire TMPRSS2 [33]. Ces gènes de fusion ont été observés dans 40-80% des patients (pour revue : [34]). *TMPRSS2-ERG* est de loin le plus fréquemment rencontré même s'il fusionne aussi avec d'autres membres de la famille ETS comme *ETV1*, *ETV4* et *ETV5* [34]. Ces remaniements constitueraient un événement précoce car observés dans 20% des néoplasies intra épithéliales et leur fréquence augmente dans les cancers localisés. Le promoteur de *TMPRSS2* étant sous la dépendance des androgènes, la fusion TMPRSS2-ERG à la surexpression de la protéine ERG dans les cancers de la prostate [35].

Les gènes de fusion *TMPRSS2-ERG* peuvent être mis en évidence par hybridation *in situ* au sein de tissus tumoraux et de nombreuses études ont été publiées. Même si certaines études conduites principalement sur de petites populations n'ont montré aucune corrélation entre les fusions et une corrélation clinique pronostique [36-38], il ressort majoritairement que la présence de TMPRSS2-ERG est fréquemment associé aux cancers de la prostate les plus agressifs et de mauvais pronostic [39, 40]. Par exemple, d'après Nam et coll. [41, 42], la présence de la fusion *TMPRSS2-ERG* dans les pièces de prostatectomie totale serait un des marqueurs les plus puissants pour prédire une rechute (détectée par dosage du PSA). Au delà de la détection de ces gènes envisageables sur des biopsies, il vient d'être rapporté la détection de la fusion *TMPRSS2-ERG* à partir de cellules tumorales circulantes [43]. Ces gènes de fusion ont aussi un grand intérêt comme marqueur urinaire potentiel. Dans une première étude, il a été montré que 42% des patients exprimaient des quantités détectables de transcrits de *TMPRSS2-ERG* (mais pas des autres gènes de fusion de la famille TMPRSS2-ETS) dans leur urine, confirmé par FISH dans les tissus prostatiques tumoraux correspondants [44]. Ces résultats sont d'ailleurs en accord avec les données précédentes de la littérature établissant une fréquence comprise entre 40 et 80% dans les échantillons tumoraux et une prédominance de *TMPRSS2-ERG*. Le même groupe [45] ainsi qu'une autre équipe indépendante [46] ont par ailleurs analysé l'expression des transcrits dans l'urine de *TMPRSS2-ERG* en combinaison avec d'autres marqueurs dont *PCA3* (voir § C-1), et démontré dans les 2 études qu'un test combinant notamment *TMPRSS2-ERG* + *PCA3* surclasse le PSA ou le PCA3 seuls dans la détection d'un cancer de la prostate. La valeur prédictive de *TMPRSS2-ERG* est ainsi augmentée à 73% avec le dosage de l'ARN PCA3 et à plus de 80% avec 4 marqueurs [45].

Ces marqueurs pourraient compléter les informations données par le dosage de PSA et éviter des biopsies répétées inutiles. Cependant il faut les valider car il y a plusieurs gènes de fusion, lesquels doser en pratique ? Surtout leur valeur pronostique est à confirmer et à valider sur une grande échelle et de façon indépendante. Ces tests urinaires multiplex, si les expérimentations le confirmaient, seraient alors plus performants que le PSA ou le score de PCA3.

La notion de fusion avec les oncogènes nucléaires de la famille ETS s'étend maintenant d'ailleurs à deux autres gènes induits par les androgènes et exprimés dans la prostate : la Kallikréine 2 (*KLK2*) une protéase de la famille du PSA (KLK3) et la Calcium Activated Nucleotidase 1 (*CANT1*). Ces fusions KLK2-ETV4 et CANT1-ETV4 aboutissent également à la surexpression d'oncogène nucléaire induite par les androgènes [47].

3 - La perte d'hétérozygotie

La perte d'hétérozygotie est une altération génétique fréquente dans le cancer de la prostate, en particulier sur les bras chromosomiques 7q, 8p, 10q, 12p, 13q, 16q, 17q et 18q (pour revue : [48]). Il a été

montré sur des biopsies par FISH que des délétions sur le chromosome 8p22 pouvaient prédire le stade pathologique et la progression [49]. Si certaines pertes d'hétérozygotie semblent associer aux stades précoces du cancer de la prostate [50], d'autres semblent indiquer la présence de gènes suppresseurs de tumeur dont les inactivations seraient étroitement corrélés aux tumeurs les plus agressives et métastatiques [51-53]. Une étude a récemment rapporté le développement d'une méthode non invasive de détection de cancer de la prostate en analysant la perte d'hétérozygotie de 14 marqueurs microsatellites localisés sur 6 régions chromosomiques (7q31, 8p22, 12p13, 13q14, 16q23.2 et 18q21). Chez 99 patients réalisant une biopsie et ayant un PSA entre 4 et 10ng/ml, il a été montré que la détection de perte d'hétérozygotie dans l'ADN des cellules recueillies après massage prostatique permettait une meilleure appréciation du risque de cancer avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 44% [54]. Chez les patients faisant par la suite l'objet d'un traitement par prostatectomie totale, la perte d'hétérozygotie a été confirmée dans les tissus tumoraux avec une concordance de 86%. Cette approche nécessite des investigations supplémentaires pour déterminer son potentiel en tant que biomarqueur.

C – Les marqueurs «ARN»

1 - PCA3

Nous ne décrirons pas en détail le marqueur PCA3, lequel est actuellement en développement commercial. PCA3 est un ARN non codant très spécifique de la prostate et fortement surexprimé dans le tissu tumoral [55, 56]. Les taux d'ARN messager de PCA3 peuvent être mesurés dans l'urine après massage prostatique et plusieurs tests diagnostiques ont été développés. Dans tous les cas, le taux de PCA3 est mesuré et normalisé par le nombre de copies de l'ARN du PSA (score PAC3). Les nombreuses études menées ces dernières années pour évaluer son intérêt clinique semblent démontrer que si sa sensibilité apparaît légèrement inférieure à celle du PSA, sa spécificité est meilleure en particulier chez les patients ayant des antécédents de biopsies négatives avec augmentation de PSA [57-62]. Au delà de son intérêt diagnostique, le test PCA3 peut-il représenter un facteur biologique d'agressivité tumorale ? Les résultats publiés à ce jour sont contradictoires. Pas de corrélation avec le stade pathologique ni le score de Gleason pour certains [63], alors que d'autres études portant sur les populations plus grandes indiqueraient que plus le score PCA3 score est élevé, plus le cancer est agressif [64, 65].

2 - AMACR

L'AMACR (***Alpha-MethylAcyl CoA Racemase***) est une enzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif et la biosynthèse des acides gras branchés trouvés dans les viandes rouges et les produits laitiers [66], aliments associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate [67]. AMACR a été identifié comme un biomarqueur potentiel sur la base de sa forte surexpression dans les tissus prostatiques tumoraux [68-70]. En fait, c'est déjà un marqueur utile pour le diagnostic du cancer sur biopsies grâce au développement et la commercialisation d'anticorps anti-AMACR. Quelques études portant sur de petites séries ont évalué soit la concentration circulante d'ARNm d'AMACR par RT-PCR dans l'urine (et aussi le sérum) dans le but d'évaluer son intérêt diagnostique [71-73]. La concentration de la protéine AMACR est faible dans le sérum, mais elle a été détectée par immunoblotting sur des échantillons urinaires [73]. Il existe très peu d'informations quant à un intérêt pour AMACR en tant que marqueur d'agressivité tumoral. De façon très intéressante, il apparaîtrait néanmoins que l'expression tissulaire d'AMACR serait plus faible tant au niveau transcriptionnel qu'au niveau protéique dans les cancers de la prostate métastastiques en comparaison aux cancers localisés [69, 74, 75]. Une dernière étude - conduite sur près de 400 hommes diagnostiqués avec un cancer localisé opérés ou non, puis suivis pendant plusieurs années - suggère que la diminution d'AMACR serait associé de façon significative à la progression tumorale : corrélation avec l'augmentation des rechutes biologiques après chirurgie et la mortalité [76].

3 - les micro-ARNs

Les ***microRNAs (miRNAs)*** sont de petits ARN réprimant l'expression de gènes cibles au niveau post-transcriptionnel : en s'appariant à des ARN messagers, ils guident leur dégradation, ou la répression de leur traduction en protéine. Plusieurs centaines de miRNAs ont été documentés et une altération de l'expression de ces miRNA, souvent localisés dans les introns, est fréquemment observée dans les tumeurs solides où elle pourrait avoir une signification physiopathologique [77]. Ces micro ARNs pourraient expliquer les dissociations observées entre les variations d'expression de la protéine et de l'ARN

correspondant dans la mesure où ils modulent l'efficacité traductionnelle des ARN messagers dont certains participent à la cancérogenèse. Une avalanche d'études très récentes démontrent que l'expression de plusieurs de ces miRNAs est différente entre les tissus prostatiques normaux et tumoraux ainsi qu'entre les différents stades de la maladie [78-82]. À cause de leurs propriétés oncogéniques ou suppresseurs de tumeurs, ces miRNAs représentent des cibles thérapeutiques d'intérêt dans le futur, mais aussi en tant que biomarqueurs. En effet,le dosage des miRNAs dans le plasma ou le sérum paraît aussi potentiellement intéressant. En pratique, ils seraient stables, résistants aux RNAses plasmatiques et dosables par RT-PCR quantitative. La concentration de certains micro RNAs tels que le ***miRNA-141*** serait augmentée 46 fois dans un pool de 25 cancers de la prostate par rapport à 25 sujets sains [83]. Cette augmentation fut aussi notée dans d'autres épithéliomas (sein, poumon et colon). Ceci reste cependant à confirmer par d'autres équipes et sur des cancers localisés, la nature des miRNA qui varient dans Le cancer de la prostate semble aussi varier selon les laboratoires. Du fait de l'explosion des données dans ce domaine, et de leur rôle potentiel dans le cancer de la prostate, d'autres études indépendantes devraient permettre de confirmer et préciser l'intérêt diagnostique de certains de ces miRNAs.

D – Autres marqueurs potentiels

Le dosage urinaire par western blot ou par ELISA de l'***Annexine 3*** dont l'expression tissulaire serait diminuée dans les cancers de haut grade [84, 85] est depuis peu proposé par Bio Mérieux. L'intérêt clinique en tant que marqueur non invasif doit être validé

Le ***TGF-β1*** (Transforming Growth Factor β1) est également surexprimé dans les tissus tumoraux où son expression a été corrélée au grade tumoral, au stade et à la dissémination métastatique ganglionnaire [86]. La concentration plasmatique après prostatectomie totale de TGF-β1 semblerait être un élément prédictif fort de la récidive biologique [87].

La ***kallikréine 2*** (KLK2) appartenant à la famille des kallikréine comprenant le PSA (ou KLK3), également régulée par les androgènes [88], a été rapportée comme étant surexprimée dans les tissus prostatiques tumoraux, et son taux sérique permettait d'améliorer la valeur prédictive du PSA chez les hommes avec un taux de PSA < 10ng/ml concernant le risque de récidive biologique [89].

Il a été aussi rapporté que la concentration de ***cathepsine B*** sérique serait significativement plus élevée chez les patients avec une maladie localement avancée que chez ceux avec un cancer confiné à la prostate [90].

Il existe encore d'autres très nombreux candidats qui sont en phase de découverte et non de validation : en particulier les marqueurs issus de l'approche ***protéomique*** [91], voire ***immunomique*** ou la détection d'***autoanticorps*** a été récemment rapportée dans le sérum à l'aide de micropuces à protéines dérivées de tissus de cancer de la prostate [92].

Le concept et la recherche de ***cellules circulantes*** ne sont pas nouveaux [93]. Il s'agit essentiellement des cellules prostatiques libérées à partir de la tumeur, mais qui risquent de ne pas être détectées précocement. L'approche consiste à rechercher par immunocytochimie, cytométrie en flux ou RT-PCR des marqueurs qui auraient été validés d'abord au niveau tissulaire comme le PSA, le PSMA ou le PSCA [5, 94]. L'ELISPOT basé sur la détection immunologique de protéines sécrétées ou membranaires (FGFs, protéases etc) surexprimées par les cellules cancéreuses a été proposé [95]. Il n'y a pas de résultats pour les cancers de la prostate localisés.

E – Perspectives

1 - L'évolution se fait vers de nouveaux marqueurs complétant le PSA pour aider au diagnostic différentiel avec l'adénome prostatique et les cancers « insignifiants » qui seraient :

- associés aux mécanismes de la cancérogenèse prostatique et au développement de nouvelles cibles thérapeutiques et de prévention ;
- dosables de façon non invasive (en dehors d'un prélèvement biopsique)
- mais rarement uniques.

En effet, pour couvrir l'ensemble des cancers de la prostate évolutifs, nous aurions besoin d'une association du profil d'expression de plusieurs marqueurs (approche multiparamétrique), d'autant que l'hétérogénéité de ces cancers est encore mal connue.

2 - Certains marqueurs commencent à être commercialisés en France tels que le PCA3 (300€ mais hors nomenclature) ainsi que l'annexine A3 proposé par Bio Mérieux.

3 - Il y a d'autres pistes intéressantes dans le plasma comme dans l'urine qui vont nécessiter des études de biologie clinique rétrospectives et prospectives, y compris sur des cancers localisés. La faisabilité de ces études reposera sur une collaboration étroite entre biologistes et urologues à partir de sérothèques bien conservées et identifiées.

4 - Il est encore trop tôt pour faire entrer en pratique médicale ces nouveaux marqueurs, car il faudra choisir et valider leur valeur pronostique. Mais les progrès considérables apportés par les recherches d'amont devraient déboucher dans la prochaine décennie vers des tests applicables en biologie clinique.

PARTIE II – PARCOURS DE SOINS FAISANT SUITE À UN DIAGNOSTIC POSITIF

Contenu défini dans l'article 3 du cahier des clauses particulières du marché 2007-OPEPS-01

Partie II – Parcours de soins faisant suite à un diagnostic positif

L'objectif de cette partie est d'identifier les thérapeutiques mis en œuvre. Elle s'appuiera sur une exploitation des bases de données nationales (PMSI, Assurance-maladie) que le prestataire sera chargé de conduire (définition du périmètre d'investigation statistique et formulation des requêtes).

L'étude s'attachera à :

1. définir les particularités de la population pour laquelle un cancer de la prostate est diagnostiqué (courbe d'âge, proportion de cancers symptomatiques,...)

2. faire le bilan des stratégies de traitement mises en œuvre :
   - chiffrer la fréquence des options thérapeutiques retenues, en distinguant notamment traitements curatifs et palliatifs ;
   - identifier les critères de choix entre les options thérapeutiques (âge du patient, présence de comorbidités, recours aux tables de Partin,...) ;
   - faire le point sur les sources d'information accessibles aux patients (documentation remise par le médecin et autres sources d'information).
3. décrire les parcours de soins suivis par les patients dans chaque option thérapeutique
   - recenser les actes médicaux exécutés et leur fréquence, en intégrant les actes réalisés dans le cadre des examens de surveillance ;
   - calculer l'influence des autres causes de morbidité, en particulier sur la mortalité.

Épidémiologie du cancer de la prostate. Rapport FRANCIM-InVS

Incidence et mortalité

Les données d'incidence et de mortalité par cancer en France et les tendances des 25 dernières années (1980-2005), présentées en février 2008 par l'Institut de veille sanitaire, le réseau Francim, les hospices civils de Lyon et l'Institut national du cancer, sont disponibles sur le site de l'InVS,

Méthodologie

Les données qui ont servi à l'estimation de l'incidence des cancers en France sont issues de la base de données de plus de 600 000 cas de cancers diagnostiqués entre 1975 et 2003 par l'ensemble des registres français de cancer (réseau FRANCIM). Les registres ne couvrent pas l'ensemble de la population française et ne sont peut-être pas représentatifs de celle-ci. C'est pourquoi, l'incidence nationale n'est pas une simple extrapolation du taux d'incidence observée dans la zone couverte par les registres. Elle est obtenue par modélisation statistique du rapport entre le nombre de cas diagnostiqués et le nombre de décès dus au cancer dans l'ensemble des départements couverts par un registre. Ce modèle permet ensuite de calculer le nombre de cas diagnostiqués en France pour chaque sexe, chaque âge et 25 localisations cancéreuses différentes, en se fondant sur les données de mortalité nationales fournies par le CépiDc-Inserm (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès).

Les données d'incidence des registres n'étant disponibles pour des raisons techniques que jusqu'en 2003, les chiffres 2005 proviennent de prédictions à court terme issues d'un modèle statistique. Comme toute prédiction, elles peuvent s'avérer finalement plus ou moins éloignées de la réalité. Ce risque « statistique » est ici raisonnable notamment parce que l'extrapolation ne porte que sur deux années.

Toutefois, dans le cas d'une inflexion radicale et subite de l'incidence d'un cancer sur les années 2004-2005 pour lesquelles les données ne se sont pas encore disponibles, la différence pourrait être importante. Cette situation ne pourrait pratiquement advenir qu'en cas de survenue ou de disparition brutale d'un facteur de promotion des tumeurs. Il est vraisemblable qu'on l'observera pour le cancer du sein suite à la réduction du recours aux traitements hormonaux de substitution.

Les indicateurs épidémiologiques

L'évaluation du risque de cancer peut être donné par des indicateurs épidémiologiques produisant des informations comparables sur la morbidité (incidence et prévalence), la mortalité et la survie liée aux cancers.

L'incidence est le nombre de nouveaux cas survenus pendant une période (une année le plus souvent). Le taux d'incidence est le ratio entre le nombre de nouveaux cas et le nombre d'individus de la population étudiée pendant l'année prise comme référence (taux exprimés pour 100 000 personnes, généralement).

La mortalité est calculée par l'exploitation des certificats de décès. Ces données sont exhaustives mais de qualité médiocre du fait de l'hétérogénéité de renseignement des certificats de décès.

Les taux standardisés (sur l'âge) permettent de comparer les résultats entre différentes populations de structure d'âge différente. En effet, pour une maladie du sujet âgé (comme le cancer de la prostate), les taux bruts seront plus élevés dans un pays où la population est âgée, comparés à un pays « jeune », alors que les taux standardisés seront les mêmes si les taux par tranches d'âge sont identiques. Ces taux sont calculés selon une méthode appelée « directe », en prenant comme référence la population française, européenne ou mondiale. Ces taux s'expriment pour 100 000 personnes-année.

Les taux d'incidence cumulé ou risque de développer une maladie : ce taux donne une approximation du risque d'être atteint d'une maladie donnée avant un âge choisi généralement à 75 ans, en l'absence de cause compétitive de décès. Il est calculé entre 0 et 75 ans (ou sur un intervalle de temps)

La prévalence est le nombre de personnes porteuses de la maladie à un moment déterminé. Cette donnée est estimée par une modélisation d'hypothèses incluant l'évolution de l'incidence, de la survie et la répartition des patients selon les risques évolutifs de la maladie. Le taux de prévalence est le ratio entre la prévalence et le nombre d'individus de la population étudiée.

La survie est un indicateur de résultat qui doit être interprété dans son contexte. Elle permet de comparer les bénéfices / non-bénéfices des traitements dans les essais thérapeutiques, d'évaluer l'efficacité d'une pratique de soins dans une série hospitalière, ou, rapportée à une population, de mesurer l'efficacité globale du système de soins. **La survie brute** d'un groupe de patients à 5 ans est la probabilité «nette» d'être en vie 5 ans après le diagnostic de cancer dans l'hypothèse où toutes les autres causes de décès seraient éliminées. La difficulté à éliminer les autres causes de décès conduit à préférer l'estimation de **la survie relative** qui ne nécessite pas la connaissance de la cause de décès, difficile à déterminer dans le cadre d'un registre de cancer. Le calcul de la survie relative consiste à faire le rapport entre la probabilité de survie observée dans une population de sujets atteints de cancer et la probabilité de survie attendue dans une population générale de sujets non atteints, de même sexe, de même groupe d'âge, d'une même région et au même moment. On en déduit alors la surmortalité, complément à 1 de la survie relative.

La surmortalité annuelle correspond à l'excès de risque (exprimée en pourcentage) de décéder par rapport à un individu n'ayant pas de cancer. Elle évolue chaque nouvelle année qui suit le diagnostic du cancer. Il ne s'agit pas d'un risque certain mais d'une probabilité de décès par le

cancer ou ses conséquences qui intègrent les cofacteurs ayant influencé sa survenue. Une surmortalité annuelle de 1% entre 9 et 10 ans signifie une probabilité de retrouver un décès dans l'année des suites du cancer parmi 100 personnes s'étant vu diagnostiquer ce cancer 9 ans plus tôt (INSERM).

Observation par période

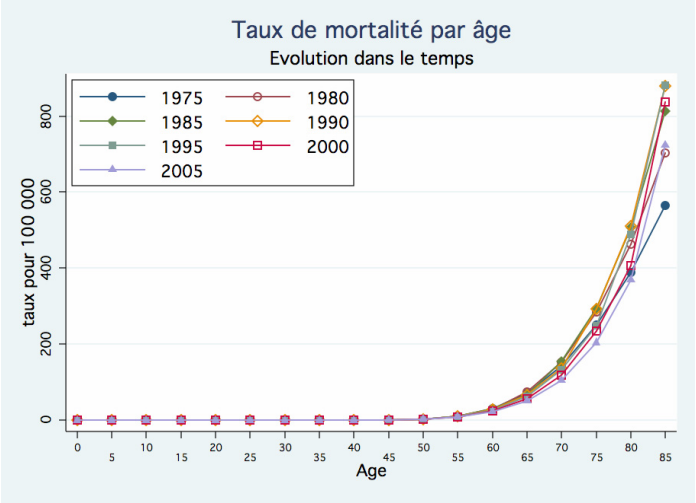
Compte tenu de sa fréquence et de la mortalité qu'il entraîne, le cancer de la prostate pose un problème de santé publique. En effet, en 1985 selon les estimations fournies par les registres de cancer, on aurait diagnostiqué en France environ 14290 cas de cancer de la prostate tandis que le nombre de décès associés à ce cancer était de 8 022 [36]. Depuis, le risque pour un homme de se voir diagnostiquer un cancer de la prostate a beaucoup augmenté. En 2005, on estime à plus de 60 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués annuellement et à environ 9 200 le nombre de décès.
Ces chiffres, tenant compte du vieillissement de la population française, reflètent une augmentation importante du risque d'avoir un cancer diagnostiqué au cours de sa vie et, malgré ce, une diminution du risque de décéder de ce cancer à l'instar de ce que l'on observe aux USA et dans d'autres pays d'Europe.

Tableau 36. : Incidence et mortalité estimée pour la France de 1980 à 2005

	Année						Taux d'évolution	
.	1980	1985	1990	1995	2000	2005	de 1980 à 2005	de 2000 à 2005
Incidence								
Effectif	10756	14190	18979	26760	39636	62245		
WSR / 100 000	26	33	42,2	56,5	80,4	121,2	6,3 %	8,5 %
Mortalité (lissage)								
Effectif	7001	8090	8875	9279	9695	9202		
WSR / 100 000	16,9	17,8	17,7	16,7	15,3	13,5	-0,9 %	-2,5 %
Mortalité observé								
Effectif	6831	8022	9202	9248	9080	-		
WSR / 100 000	16,4	17,5	18,4	16,7	15	-		

WSR = taux standardisé monde

Figure 18. : Evolution des taux de mortalité par âge de 1980 à 2005



Ces évolutions globales de mortalité et d'incidence se traduisent de façon différente en fonction de l'âge. Pour la mortalité, la diminution semble relativement homogène pour toutes les tranches d'âge (graphe 1).
Pour l'incidence en revanche l'augmentation est beaucoup plus forte entre 60 et 75 ans que pour des âges plus élevés (Graphe 2). Cette évolution a changé l'aspect des courbes d'incidence par âge. Jusqu'en 2000 les taux d'incidence les plus élevés étaient observés entre 80 et 85 ans, en 2005 le pic d'incidence se situe entre 70 et 75 ans.

Données sur la mortalité par cancer de la prostate. Action OPEPS 6.9

- L'analyse des certificats de décès (données 2006 CépiDc Inserm) identifie 8937 décès par cancer de la prostate représentant 3,4% des causes de décès chez l'homme.
- Le cancer de la prostate est en France la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du poumon (23 300).
- Le cancer de la prostate a contribué indirectement ou directement à 12 842 décès en France en 2006.
- 75% des décès surviennent après 75 ans ; 31 % après 85 ans. Les taux de décès standardisés par âge diminuent de manière constante depuis les années 1990 (de 41,2 à 35 pour 100 000 entre 1980 et 2006).
- Il existe une surmortalité par cancer de la prostate dans les régions Centre et Nord-Ouest et aux Antilles par rapport à la métropole
- Les taux de décès sont multipliés par 2 pour les hommes sans diplômes, comparés à ceux ayant le baccalauréat ou un diplôme d'étude supérieur.

Sources de données et méthodes d'analyse
Cette section méthodologique est essentielle à bien appréhender pour interpréter les résultats présentés.

***La statistique nationale des causes médicales de décès de l'Inserm* (Pavillon-2003)**
Cette statistique élaborée et analysée annuellement par le CépiDc de l'Inserm est fondée sur les informations fournies par les certificats de décès remplis par les médecins. Ces données, compilées annuellement, sont

exhaustives ; la dernière année validée étant 2006.

Le certificat de décès

Le certificat de décès français, conforme à celui recommandé par l'OMS, comporte deux parties :

- une première partie, où le médecin doit décrire le processus morbide ayant conduit au décès en partant d'une cause initiale jusqu'à une cause terminale (par exemple, un cancer de la prostate en cause initiale et une insuffisance rénale en cause terminale),
- une deuxième partie, où le médecin peut déclarer des pathologies ayant contribué au décès sans constituer la cause du décès. Dans un certain nombre de cas, le cancer de la prostate est déclaré dans cette partie. Il est alors considéré comme cause associée du décès.

Les causes de décès mentionnées par le médecin sur les certificats de décès sont ensuite codées par le CépiDc de l'Inserm en fonction des codes et règles de la Classification Internationale des Maladies (CIM), qui comprend actuellement environ 4500 catégories utilisées pour le classement des données de mortalité. Cette classification évolue dans le temps (le dernier changement de révision est la CIM10 utilisée à partir de l'année 2000 pour le codage des décès en France). De 1979 à 1999, les cancers de la prostate ont été codés selon la CIM9 (code : 185) et depuis 2000, selon la CIM10 (code : C61).

La qualité de la déclaration des causes de décès a progressé avec le temps, ce qui se traduit par des proportions de moins en moins fréquentes de causes mal définies ou peu informatives et par une plus grande quantité d'informations pour chaque décès. A titre d'illustration, le nombre moyen de causes de décès pour les quelque 520 000 décès survenus durant l'année 2006 est 3,5.

Cause initiale et causes associées de décès

Les données sur les causes de décès sont généralement fondées, au niveau national ou international, sur une seule cause par décès (la cause initiale déterminée selon les règles de la CIM). Mais des analyses complémentaires sont possibles dans un certain nombre de pays enregistrant la totalité des informations figurant sur les certificats de décès. C'est sur cette base que nous présentons dans ce texte certaines données concernant les cas où le cancer de la prostate n'a pas été déclaré en cause initiale du décès mais en cause associée. Ceci permet une vue plus complète du poids de ce cancer dans la mortalité (exceptée cette partie faisant explicitement référence aux causes associées, les données présentées ci-dessous sont fondées sur la seule notion usuelle de cause initiale de décès).

Indicateurs permettant de mesurer le niveau de mortalité : distinction entre effectifs et taux de décès

Les indicateurs principaux utilisés sont :

- les effectifs annuels de décès par cancer de la prostate ainsi que la part représentée par ces effectifs dans la mortalité générale. Ce sont des indicateurs essentiels pour appréhender les besoins.
- les taux de décès : effectifs rapportés aux données de population et donc exprimant un risque de décès (calculé pour 100 000 habitants). Ces taux sont standardisés par âge lors des analyses comparatives (tendance dans le temps, disparités géographiques…). La structure d'âge des populations influe en effet fortement sur la valeur des taux de décès analysés. C'est le cas par exemple, lorsque l'on compare le niveau de mortalité de deux régions françaises, l'une de structure d'âge jeune, l'autre plus âgée. Pour pouvoir conclure que le risque de décès est plus important dans une des régions, indépendamment de sa structure d'âge, on doit standardiser les taux selon l'âge. De même, les taux standardisés permettent d'analyser l'évolution des risques de décès dans le temps à structure d'âge constante.

Niveau et part de la mortalité par cancer de la prostate en 2006

Le cancer de la prostate constitue la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes après le cancer du poumon

Durant l'année 2006, on a comptabilisé en France métropolitaine un total de 8937 décès par cancer de la prostate (en tant que cause initiale du décès). Cette localisation représente 1,7% du total des décès (515 952) et 5,7% des décès par cancer. Le cancer de la prostate vient ainsi au cinquième rang des décès par cancer en France (après les cancers du poumon et du larynx (29 765 décès en 2006), des tissus lymphoïdes (12 508 décès), du colon (12 160 décès) et du sein (11 631 décès).

Si l'on s'intéresse uniquement à la mortalité masculine, Le cancer de la prostate représente 3,4% du total des décès (265 458 décès) et 9,7% des décès par cancer. Il constitue la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du poumon (23 303 décès) (Aouba-2007, Rican-2006).

Le cancer de la prostate s'observe également en cause associée de décès
Pour l'année 2006, le cancer de la prostate figure en cause associée de mortalité pour 3905 décès supplémentaires. Au total, le cancer de la prostate contribue ainsi en 2006 directement ou indirectement à 12 842 décès. Lorsque le cancer de la prostate est déclaré en cause associée de décès, les causes initiales sont pour un tiers d'autres tumeurs (en particulier le cancer du poumon) et pour un autre tiers des maladies de l'appareil circulatoire. Le ratio cancer de la prostate en cause initiale / cause associée reste très stable depuis l'année 2000.
L'ensemble des résultats présentés ensuite porte uniquement sur le cancer de la prostate en tant que cause initiale de décès.

Distribution selon l'âge
La mortalité par cancer de la prostate concerne très majoritairement des personnes âgées (Tableau 1).
Trois quarts des décès s'observent après 75 ans et un tiers après 85 ans. Les décès avant 65 représentent 7% des cas (585 décès en 2006). Cette proportion est restée stable depuis les années quatre-vingt alors que la part des décès après 75 ans a significativement augmenté (de 65% en 1980 à 75% en 2006).

	> 65 ans	65-69	70-74	75-79	80-84	85 et +	Tous âges
1980	487	677	1304	1782	1529	1055	6834
1990	705	887	994	1938	2362	2325	9211
2000	610	787	1256	1970	1452	3005	9080
2006	585	571	1063	1756	2226	2736	8937

tab.1 - Effectifs de décès par cancer de la prostate - France métropolitaine

Evolution de la mortalité depuis les années 1980
Comme rappelé dans la partie "méthodes", il est important de bien distinguer les évolutions en termes d'effectifs de décès et de taux de décès (rapportés aux effectifs de population).

Les effectifs de décès ont été en progression au cours des années 80 mais restent stables depuis les années quatre-vingt-dix (Tableaux 1 et 3, Figure 1)

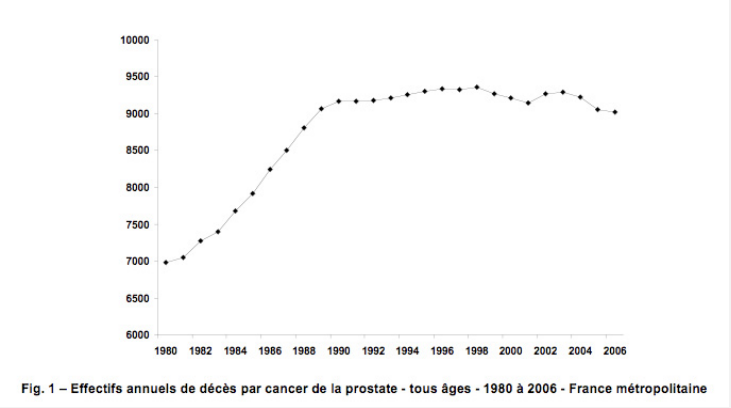


Fig. 1 – Effectifs annuels de décès par cancer de la prostate - tous âges - 1980 à 2006 - France métropolitaine

Entre 1980 et 2006; le nombre de décès annuels a progressé de 30% (d'environ 7 000 à 9 000). Cependant cet accroissement, en relation avec le vieillissement de la population, n'a concerné que les années quatre-vingt. Depuis le début des années quatre-vingt-dix, les effectifs de décès sont restés relativement stables (entre 9 000 et 9 500 décès annuels).
Les effectifs de décès avant 65 ans ont progressé de 20% sur la période étudiée (de 487 en 1980 à 585 en 2006) mais, à nouveau, cette augmentation n'a concerné que les années quatre-vingt (atteignant un maximum de 700 décès), alors que, depuis cette date, le nombre annuel de décès a eu au contraire tendance à diminuer (-17% entre 1990 et 2006).

Les taux de décès diminuent depuis les années quatre-vingt-dix **(Tableaux 2 et 3, Figure 2)**

Entre 1980 et 2006, les taux de décès standardisés par âge (permettant de contrôler l'effet du vieillissement de la population et exprimant un risque de décès, voir méthodes) ont, contrairement aux effectifs de décès, diminué de 15% (de 41,2 à 35,0 pour 100 000). La tendance a cependant varié selon la période. On observe une progression des taux durant les années 80, suivie d'une diminution durant les années quatre-vingt-dix, baisse qui a eu tendance à s'accentuer au cours des années 2000. Ces tendances sont similaires pour la mortalité avant 65 ans (entre 1980 et 2006, baisse des taux de -19%) et diminution marquée depuis les années quatre-vingt-dix.

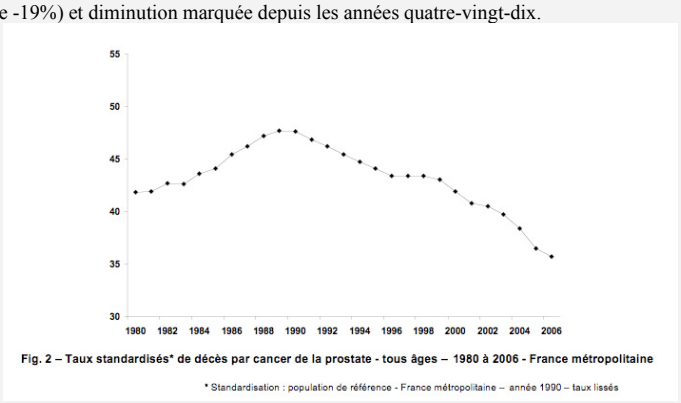


Fig. 2 – Taux standardisés* de décès par cancer de la prostate - tous âges – 1980 à 2006 - France métropolitaine

* Standardisation : population de référence - France métropolitaine – année 1990 – taux lissés

	Taux* tous âges	Taux* < 65 ans
1980	41,2	2,7
1990	47,7	3,1
2000	41,4	2,7
2006	35	2,2

* Taux pour 100 000 standardisés par âge. Population de référence : France métropolitaine,1990

Tab.2 - Taux standardisés de décès par cancer de la prostate - France métropolitaine

	Tous âges	< 65 ans	Tous âges	> 65 ans
Variation 1980-2006	31%	20%	-15%	-19%
Variation 1990-2006	-3%	-17%	-27%	-28%
Variation 2000-2006	-2%	-4%	-16%	-18%

* Taux pour 100 000 standardisés par âge -population de référence - France métropolitaine - année 1990

Tab.3 - Variation des effectifs et des taux de décès par cancer de la prostate - France métropolitaine

La tendance à la diminution des taux de décès par cancer de la prostate s'observe actuellement dans tous les pays de développement comparable, alors que parallèlement l'incidence continue à augmenter (Belot-2008). Elle s'explique en grande partie par la diffusion du dosage PSA favorisant les diagnostics précoces et un meilleur prise en charge des traitements. Le taux de survie du cancer de la prostate augmente actuellement en France, comme dans d'autres pays européens (Francim-2007).

L'évolution des taux de décès par cancer de la prostate peut être comparée à ceux de cancers faisant l'objet d'un dépistage organisé. Le taux de décès par cancer du sein chez la femme est resté très stable entre 1980 et 2006 (autour de 30 pour 100 000) avec une légère tendance à la baisse depuis l'année 2000. Le taux de décès par cancer colorectal diminue modérément mais régulièrement depuis les années quatre-vingt.

Disparités géographiques

Le centre et le nord-ouest de la France en surmortalité mais des disparités géographiques qui diminuent avec le temps (Figure 3)

Les disparités géographiques sont marquées et opposent globalement le nord de la France en surmortalité, au sud en

sous-mortalité. Les zones de surmortalité se concentrent dans les régions du Nord-Ouest, du Centre-Ouest et du Centre (pour la période 2003-2005, les taux de décès standardisés les plus élevés s'observent dans l'Aisne, la Creuse, l'Eure et l'Eure et Loir). Les zones de moindre mortalité sont distribuées dans tout le Sud et en particulier en Midi-Pyrénées et Languedoc. On ne retrouve pas de symétrie entre incidence et mortalité, ni comme dans d'autres pays, de relation forte entre mortalité et zones rurales et agricoles. La baisse des taux de mortalité à partir des années quatre-vingt dix concerne l'ensemble du territoire métropolitain. Elle ne s'accompagne pas d'un renforcement des disparités spatiales mais au contraire d'une tendance à la diminution des écarts (Rican-2008).

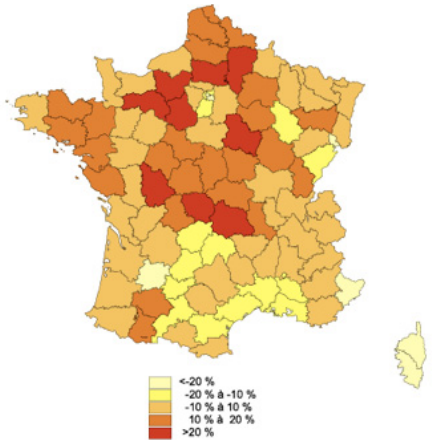


Fig. 3 – Taux standardisés* de décès par cancer de la prostate - tous âges - selon les départements - période 2003-2005 (variation par rapport à la moyenne nationale)

* Standardisation : population de référence - France métropolitaine – année 1990

Les DOM

Des taux de décès particulièrement élevés en Martinique et Guadeloupe *(Tableau 4)*

Durant l'année 2006, on a comptabilisé un total de 299 décès par cancer de la prostate dans les DOM dont 123 en Martinique, 112 en Guadeloupe, 53 à la Réunion, et 11 en Guyane. Les taux de décès sont plus élevés dans les DOM qu'en France métropolitaine. On note en particulier une mortalité nettement plus élevée dans les départements des Antilles. Par rapport à la métropole, les taux de décès standardisés sont ainsi multipliés par 2,7 en Martinique, 2,3 en Guadeloupe et 1,7 en Guyane. A la Réunion, les taux sont proches de ceux de la métropole. Entre 2000 et 2006, le niveau de la mortalité a eu tendance à augmenter en Guadeloupe, à stagner en Martinique et Réunion et à diminuer en Guyane.

	Effectifs	Taux*
Martinique	123	92,8
Guadeloupe	112	80,3
Réunion	53	39,5
Guyane	11	60,3
France métropolitaine	8937	35

* taux pour 100 000 standardisés par âge. Population de référence - France métropolitaine - année 1990

Tab.4 - Effectifs et Taux* de décès par cancer de la prostate - Année 2006 (DOM et France métropolitaine)

Disparités sociales

Les disparités sociales de mortalité par cancer de la prostate sont importantes. Les taux de décès sont multipliés par deux pour les hommes sans diplôme, comparés à ceux ayant le baccalauréat ou un niveau d'étude supérieur.Les écarts sont cependant moindres que pour d'autres cancers, tels que ceux des voies aéro-digestives supérieures, de l'œsophage ou du poumon (Menvielle -2005 et 2008).

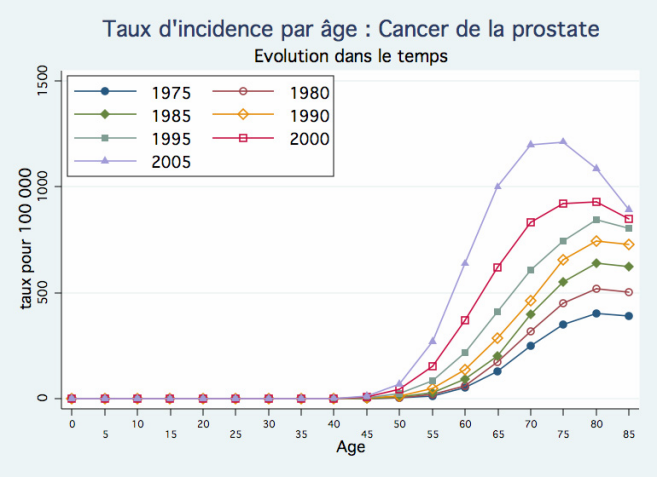
	Hommes		Femmes	
	N	IRI [(IC 95%)]	N	IRI [(IC 95%)]
Tous cancers	4 251	1,9 [1,7-2,2]	1928	1,2 [1,0-1,5]
Sein			482	0,7 [0,5-1,0]
Ovaire			156	0,9 [0,5-1,7]
Utérus			183	2,9 [1,6-5,1]
Poumon	1061	2,2 [1,8-2,8]	91	2,8 [1,3-6,4]
VADS'				
Cavité buccale	154	3,0 [1,7-5,5]		
Pharynx	181	3,9 [2,2-6,9]	48	1,9 [0,7-5,7]
Larynx	305	4,7 [3,0-7,4]		
Œsophage	319	3,4 [2,2-5,2]		
Côlon	203	0,9 [0,6-1,6]	147	1,0 [0,5-1,8]
Rectum	93	2,9 [1,3-6,4]	56	1,0 [0,4-2,6]
Foie	192	1,6 [0,9-2,7]	40	2,6 [0,8-8,6]
Pancréas	134	1,0 [0,5-1,9]	51	1,6 [0,6-4,6]
Estomac	153	2,4 [1,3-4-3]	59	10,5 [3,4-32,3]
Vessie	112	1,2 [0,6-2,4]		
Rein	82	0,6 [0,3-1,4]	34	2,8 [0,7-10,3]
Prostate	153	2,0 [1,1-3,6]	-	
Tissus lymphatiques et hématopoïétiques	168	1,1 [0,6-1,8]	118	0,9 [0,5-1,8]
Encéphale	113	2,6 [1,3-5,3]	69	1,0 [0,4-2,4]

1 Les VADS (voies aérodigestives supérieures) regroupent la cavité buccale, le larynx et le pharynx. Chez les femmes, les différentes localisations des VADS n'ont pas pu être étudiées séparément étant donné le faible nombre de cancers Les analyses n'ont pas pu être conduites pour certaines localisations en raison d'un nombre trop faible de cancers (cavité buccale, pharynx, larynx, œsophage et vessie chez les femmes).
Champ : Personnes nées en France métropolitaine, âgées de 35 à 59 ans en 1975 et appartenant à l'Echantillon démographique permanent de l'insee.

Tableau 5 Indices relatifs d'inégalités selon le niveau d'études pour la mortalité par cancer en fonction des localisations de cancer sur la période 1975-1990 (Hommes et femmes), France

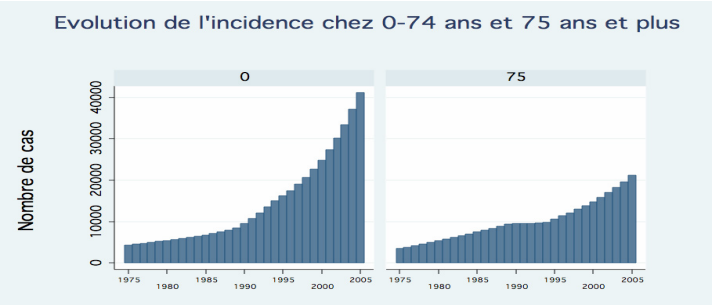
Place de la France par rapport à d'autres pays
Comparé aux autres pays de l'Union Européenne (Eurostat), la France se situe gans un groupe de pays du Sud à niveau plus faible de mortalité par cancer de la prostate (Grèce, Espagne, Italie, Portugal). Les pays à plus forte mortalité se situent au nord (Suède, Norvège, Danemark) avec des taux de décès supérieur de 40% à ceux observés en France .

Figure 19. : Évolution des taux d'Incidence du cancer de la prostate par âge



Malgré le vieillissement de la population et alors que les tranches d'âge du baby-boom (cohortes 1946-1956) ne contribuent pas encore beaucoup à l'augmentation des cas on observe un net rajeunissement de l'âge au diagnostic. En 2005 un peu plus de 40000 patients soit deux tiers des cas diagnostiqués ont moins de 75 ans, ils représentaient moins de la moitié en 1990 (Graphe 3).

Figure 20. : Evolution du nombre de cas diagnostiqués en fonction de l'âge



Étude par cohorte de naissance

Le phénomène qui vient d'être décrit dans des observations transversales correspond à l'augmentation du risque de diagnostic d'un cancer de la prostate pour les cohortes les plus jeunes. En effet, les données observées au cours des différentes années peuvent être modélisées et traduites en deux composantes :

- le risque propre à l'âge, qui a une allure identique quelle que soit la génération observée. Ce risque croit régulièrement avec l'âge pour la mortalité. Il augmente aussi avec l'âge pour l'incidence mais cette augmentation présente un palier vers 80 ans (Graphe 4).

- Si la forme du risque dépend de l'âge, le niveau du risque dépend aussi de la génération (ou cohorte de naissance) à laquelle on appartient

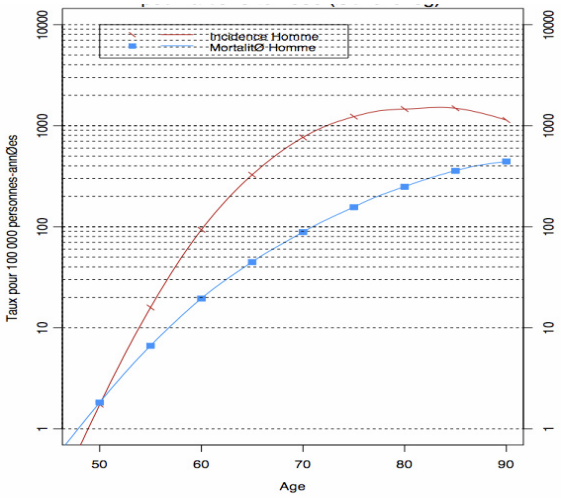


Figure 21.

: Evolution du risque d'avoir ou de décéder d'un cancer de la prostate en fonction de l'âge

Estimation pour la cohorte née en 1930

Tableau 37. : Risque cumulé de 0 à 74 ans selon la cohorte de naissance (en %)

	Cohorte de naissance						
	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Incidence	2,73	3,39	4,23	5,65	7,99	11,88	18,63
Mortalité	1,36	1,35	1,27	1,19	1,09	0,97	0,85

Il existe une augmentation majeure de l'incidence en fonction des cohortes de naissance et une diminution faible mais régulière de la mortalité (Tableau 2).

Ceci peut être formulé autrement : un homme né en 1910 avait 2,73% de risque d'avoir un cancer prostatique diagnostiqué avant 75 ans et 1,36% de risque de décéder d'un cancer de la prostate avant cet âge ; pour un homme né en 1935, ces chiffres sont respectivement de 7,99% et 1,09%. En extrapolant, on pourait ajouter que la projection de la situation actuelle expose un homme né en 1940 a un risque de 18,63% de se voir révéler un cancer de la prostate avant 75 ans et de 0,85% d'en mourir avant cet âge. L'interprétation de ces chiffres doit tenir compte de la prise en charge actuelle.

Spécificités du cancer de la prostate avant 50 ans . Action OPEPS 1.27

Facteurs de risque

Les facteurs de risque du cancer de la prostate chez le sujet jeune avant 50 ans sont essentiellement l'origine ethnique mélanoderme et les antécédents familiaux de cancer de la

prostate. En effet les cancers de la prostate familiaux surviennent en moyenne 5 à 10 ans plus tôt que dans la population générale (Cussenot et al., 2005; Valeri et al., 2000) et débutent également plus précocement chez les mélanodermes (Brawley et al., 1998). Ainsi si un antécédent familial de cancer de la prostate n'est identifié habituellement que chez 15% des patients porteurs de ce cancer, cette proportion est de l'ordre de 40% chez les patients ayant un cancer de la prostate de survenue précoce avant 55 ans (Cussenot et al., 2005; Roupret et al., 2006). Dans une étude multicentrique française portant sur 5880 patients traités pour un cancer de la prostate entre 1994 et 2004, 110 (1,9%) avaient 50 ans ou moins et 47,3% d'entre eux avaient une agrégation familiale de l'affection. (Roupret et al., 2006).

Incidence

Bien que certaines études anciennes datant d'avant l'utilisation du PSA aient évalué l'incidence du cancer de la prostate du sujet jeune entre 0,8 et 4% (Cochran & Kadesky, 1981; Huben et al., 1982), l'incidence réelle avant 50 ans est difficile à estimer dans la population générale car la majorité des hommes de cet âge ne bénéficie pas d'un dépistage de l'affection. Les rares cas diagnostiqués sont le plus souvent des patients symptomatiques sur le plan prostatique, qui ont alors un toucher rectal et un dosage du PSA, ou encore des patients à risque (familial, ethnique) à qui un dépistage a été proposé à partir de 45 ans.

Peu d'études de dépistage ont intégré des sujets jeunes. Varkakis et al (Varkarakis et al., 2004) ont publié une étude, concernant le dépistage du cancer de la prostate chez des hommes jeunes (âgés de 30 à 45 ans, âge moyen 41,7 ans) dans le Tyrol, indépendamment de tout facteur de risque. A partir d'une population de 19302 sujets de 30 à 45 ans (âge moyen 41,7 ans), ils ont proposé une évaluation urologique (toucher rectal et biopsies prostatiques) aux 1072 (5,3%) hommes ayant : (1) un taux de PSA > 1,25ng/ml et un ratio PSA libre/total <18% ou (2) un PSA >10ng/ml indépendamment du PSA libre/total. Seuls 175 sujets (17%) ont accepté les biopsies et 28 cancers de la prostate ont été diagnostiqués (16% des patients biopsiés) soit 0,14% des 19302 sujets inclus dans ce programme, mais peu de patients avaient accepté les biopsies. Vingt six patients ont été opérés par prostatectomie totale, (cancers localisés pT2 : 84,6% ; marges saines R0 : 92,3% ; Gleason >7 : 42%). Les cancers de la prostate diagnostiqués étaient cliniquement significatifs et ont obtenu de bons résultats précoces sur le plan oncologique et fonctionnel (suivi moyen : 15,8 mois).

D'autres études de dépistage concernant les hommes jeunes sont disponibles dans les groupes à risque familial ou ethnique. Catalona et al (2002) ont étudié les résultats d'un programme de dépistage entre 1995 et 2001 incluant 681 sujets âgés de 40 à 49 ans répartis en 3 groupes à risque : hommes afro-américains sans antécédent familial de cancer de la prostate (n=358), caucasiens ou asiatiques avec antécédent(s) familial(aux) de cancer de la prostate (n=288), afro-américains avec antécédent(s) familial(aux) de cancer de la prostate (n=35). Ces hommes bénéficiaient d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA tous les 6 à 12 mois. Dans ces 3 groupes, 8%, 7% et 20% respectivement avaient un PSA >2,5ng/ml (seuil retenu pour proposer les biopsies) ou une anomalie au toucher rectal. Seulement 45 à 63% des hommes ont accepté les biopsies, donnant un taux de détection du cancer de la prostate respectivement de 2%, 2,1% et 8,6% dans les 3 groupes soit un taux corrigé de détection de 4,4%, 3,3% et 15% (si on excluait les refus de biopsies). La valeur prédictive positive des tests utilisés était élevée, de 50 à 75%. Dans le cadre de ce programme, les auteurs ont affiné l'estimation du risque de cancer de la prostate en analysant le taux de détection du cancer de la prostate avant 50 ans en fonction du PSA initial, dont la médiane entre 40 et 49 ans est 0,6 à 0,7ng/ml (Loeb et al., 2007). A partir d'une cohorte de 1083 hommes d'âge 40-49 ans, les sujets ayant un PSA initial > 0,7ng/ml avaient significativement plus souvent une vélocité du PSA >0,75 ng/ml/an (9% vs 3%, p=0,009) et un cancer de la prostate survenant avant 50 ans (4,6% vs 0,16%, p<0,001) (Loeb et al., 2007). Ceci plaide pour une évaluation précoce du risque de cancer de la prostate par un dosage du PSA et un

toucher rectal dès 40 ans, permettant d'adapter ensuite le rythme de surveillance au taux de PSA : les sujets ayant un PSA initial inférieur à la médiane pour l'âge, pouvant être ensuite ré-évalués simplement à 45 ans (Loeb et al., 2006).

En France, « l'étude sur le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque » est en cours depuis 1999. Actuellement 660 apparentés au 1er degré de parents présentant un cancer de la prostate, âgés de 40 à 70 ans ont bénéficié, d'un dépistage annuel du cancer de la prostate, par dosage du PSA. Les biopsies prostatique étaient proposées si le PSA était supérieur à 4ng/ml (2,5ng/ml depuis septembre 2003). Les résultats initiaux concernant le 1er tour de dépistage portant sur les 442 premiers apparentés inclus dans l'étude, ont montré : un taux de détection faible (1/241=0,4%) dans le « groupe 40-49 ans » (âge moy.: 45 ans) (Valeri et al., 2002). Les résultats à 5 ans ont été présentés au congrès de l'AFU 2008 (Valeri et al., 2008). Au total 9/345=2,6% cancers de la prostate ont été diagnostiqués à 41, 43 (2 cas), 44, 45, 46, 47 et 48 ans (2 cas). Le taux de détection est : (1) dans les familles à cancer de la prostate de 4% (vs 2,2%, p=0,4) et (2) dans les familles à survenue précoce du cancer de la prostate (≤ 65ans) de 3% (vs 1,9%, p=0,7). Tous les cancers de la prostate diagnostiqués étaient cliniquement significatifs en tenant compte des caractéristiques anatomo-pathologiques ou de la cinétique du PSA. Les sujets présentant un PSA <1ng/ml ml au 1er dosage (n=208) n'avaient pas de PSA >2,5 confirmé les 4 années suivantes. Ces résultats montrent ainsi que le cancer de la prostate est peu fréquent chez les apparentés âgés de 40 à 49 ans (9 cas sur 345 hommes soit 2,6%) et 4 cas avant 45 ans. Ceci suggère de recommander : (1) un 1er dosage du PSA dès 40 ans, (2) puis un suivi annuel sauf si le PSA initial est <1ng/ml où le dosage suivant peut être effectué à 45 ans.

Une étude récente s'est intéressée à la prévalence du cancer de la prostate dans une population générale de 340 donneurs d'organe en état de mort cérébrale, de la région de Pittsburgh, âgés de 1 à 81 ans, dont 52 de 40 à 49 ans avec dans ce groupe aucun cancer de la prostate diagnostiqué mais 19% d'hyperplasie atypique de haut grade, dont on pense que cela peut être des lésions pré-cancéreuses, alors qu'un cancer de la prostate (0,7%) agressif (Gleason 8) était identifié chez un noir américain de 27 ans (Yin et al., 2008). Dans une étude autopsique espagnole portant sur 162 patients (âgés de 20 à 80 ans) décédés de traumatisme, Sanchez-Chapado et al ont observé 14,3% de cancer de la prostate dans la 5ème décade (Sánchez-Chapado et al., 2003).

Mortalité

D'après le programme épidémiologique Américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate pour des hommes de 40-49 ans était en 2003 de 25 et 0,6 pour 100000 respectivement vs 237 et 6,1 entre 50 et 59 ans (Carter et al., 2007).

Dépistage

Le diagnostic du cancer de la prostate chez le sujet jeune renvoie au problème du dépistage dans ce groupe d'âge, c'est-à-dire, sujets ciblés, âge de début, rythme du dépistage fixe ou adapté à la valeur initiale du PSA. Les recommandations des différentes sociétés savantes sont divergentes sur ce point. Ainsi, l'American Cancer Society (A.C.S.), l'American Urological Association, l'Association Française d'Urologie recommandent un dépistage individuel annuel (PSA, toucher rectal) à partir de 50 ans (en l'absence de facteurs de risque) chez les sujets ayant au moins 10 ans d'espérance de vie (après information des avantages et limites du dépistage) et de commencer à 45 ans en cas de risque familial ou ethnique (voire 40 ans pour l'A.C.S. si plusieurs parents du 1er degré atteints). Pour le National Comprehensive Cancer Network, le dépistage doit être proposé à tous les hommes dès 40 ans indépendamment de leurs facteurs de risque et adapté ensuite au taux de PSA.

PRONOSTIC

Les aspects pronostiques du cancer de la prostate du sujet jeune seront abordés en détail dans le chapitre sur les spécificités thérapeutiques. Concernant les aspects au diagnostic, les études sont peu nombreuses. Smith et al rapportent que leurs 79 patients de 50 ans ou moins opérés par prostatectomie totale avaient au diagnostic un stade clinique similaire à ceux plus âgés (51-69 ans), mais un PSA pré-opératoire plus bas et finalement un taux de cancers localisés (pT2) plus élevé et une meilleure survie sans progression biologique (pour un recul relativement faible de 2,8 ans en moyenne) (Smith et al., 2000).

Dans une étude Française récente portant sur 110 patients d'âge < à 50 traités entre 1994 et 2004, les caractéristiques au diagnostic, ne paraissent pas différentes de la population générale avec 77,3% de formes cliniquement localisées, 17,3% localement avancées (incluant 16,7% de N1) et 5,5% de formes métastatiques. La survie sans progression à 7 ans des patients opérés étant de l'ordre de 90% (Roupret et al., 2006).

Conclusions et perspectives

Le cancer de la prostate chez le sujet jeune de moins de 50 ans, de découverte clinique par toucher rectal et dosage du PSA, est rare (<5%) et a comme principal facteur de risque des antécédents familiaux ou l'origine ethnique mélanoderme. La mortalité à cet âge n'est pas nulle. La stratégie de dépistage centrée sur les groupes à risques doit débuter plus tôt que dans la population générale au moins à 45 ans et probablement même à 40 ans, quitte à adapter le rythme de suivi au taux initial du PSA, afin de ne pas risquer de porter tardivement le diagnostic pour les rares patients à forme particulièrement précoce de l'affection avant 45 ans. Les études de dépistage dans les groupes à risque chez les sujets jeunes ont montré que les cancers de la prostate diagnostiqués étaient cliniquement significatifs ce qui justifie cette stratégie. Un telle attitude devrait également être proposée dans la population générale à titre de diagnostic précoce ou d'évaluation précoce du risque futur de cancer de la prostate permettant également une analyse de la cinétique du PSA dont on sait maintenant qu'elle doit faire partie de l'évaluation initiale de l'affection et joue un rôle important dans le choix thérapeutique.

Évolution future

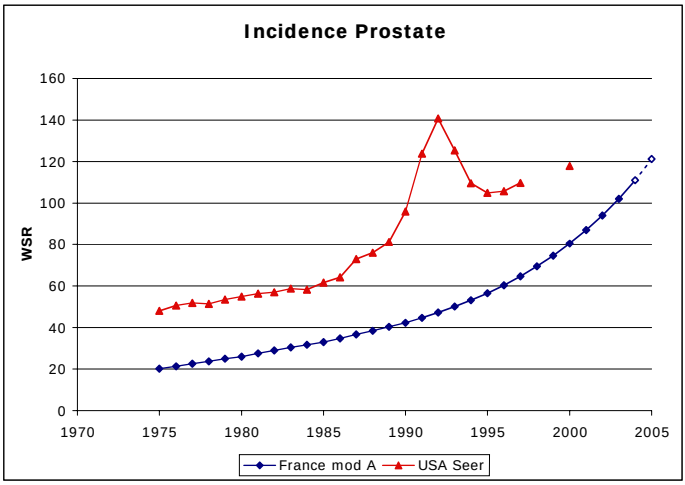
Il serait théoriquement possible de prédire le risque pour un homme né au delà des années 1940, toutefois compte tenu du faible nombre d'observations sur lesquelles il est possible de se fonder il serait imprudent de calculer un nombre de cas attendus dans les année futures parmi les babyboomers.

Cette incertitude liée au faible nombre de cas observés chez les sujets jeunes n'est pas la seule raison qui incite à la prudence dans les projections d'incidence du cancer de la prostate. Il est difficile de réaliser des projections pour cette localisation tant l'impact du dépistage par le test PSA est important. L'utilisation intensive du PSA aux USA avait provoqué un doublement des taux d'incidence en 5 ans (de 73/100 000 à 140/100000 -Blancs Seer –WSR-) avant qu'une baisse brutale ne survienne. Les taux observés en France en 2003 sont légèrement supérieurs à 100/100 000 et les estimations dépasseraient 140/100 000, en 2007 si l'évolution actuelle se

poursuivait (Graphe 5). Il est évident qu'une telle croissance ne peut se poursuivre. Tout le problème est de savoir quand aura lieu le décrochage.

Pour la mortalité, la baisse observée en France et son accélération récente devrait se poursuivre, elle est confirmée dans de très nombreux pays.

Figure 22. : Évolution de l'incidence en France et aux USA



On peut noter que si on gomme le pic d'incidence américain des années1993 aux USA, les 2 courbes présentent un certain parallélisme.

Variations géographiques

Mortalité : les variations régionales des taux standardisés de mortalité par cancer de la prostate sont importantes, allant de 8,9/ 100000 en Corse à 17,9 en Bretagne, soit d'un facteur 1 à 2. Douze régions présentent une surmortalité pour ces cancers. C'est le cas des régions des deux tiers Nord de la France excepté l'Ile-de-France et les régions de l'Est (Lorraine, Alsace, Franche-Comté et Rhône-Alpes). À l'inverse, cinq régions présentent des taux significativement inférieurs à la moyenne nationale. Il s'agit de l'Ile-de-France et des régions du Sud (Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon, Paca, Corse) excepté l'Aquitaine, qui se situe dans la moyenne nationale [37]. Compte tenu de l'âge auquel surviennent ces décès il est possible qu'une partie des variations soit liée aux modalités de certification. En effet plus la comorbidité est importante et plus les causes de décès déclarées sont sujettes à erreur.

Incidence : il n'est pas très surprenant que les variations d'incidence ne se superposent pas aux variations de mortalité. L'incidence est très sensible à l'offre de soins, notamment à la promotion de l'utilisation du PSA. Il est de ce fait très difficile de faire des estimations régionales d'incidence pour les cancers de la prostate. En

effet ces estimations qui sont basées sur le rapport incidence / mortalité ne peuvent pas prendre en compte les variations liées à l'activité diagnostique [38]. Dans les départements, qui ont un registre permettant de mesurer directement l'incidence on observe des variations importantes à la fois des taux observés en 2003 mais aussi de l'évolution de ces taux. Des départements qui avaient des taux relativement bas dans les années 90 comme le Bas-Rhin ou l'Hérault ont des augmentations fortes, d'autres qui avaient des taux déjà élevés comme l'Isère ou le Tarn ont des augmentation plus faibles

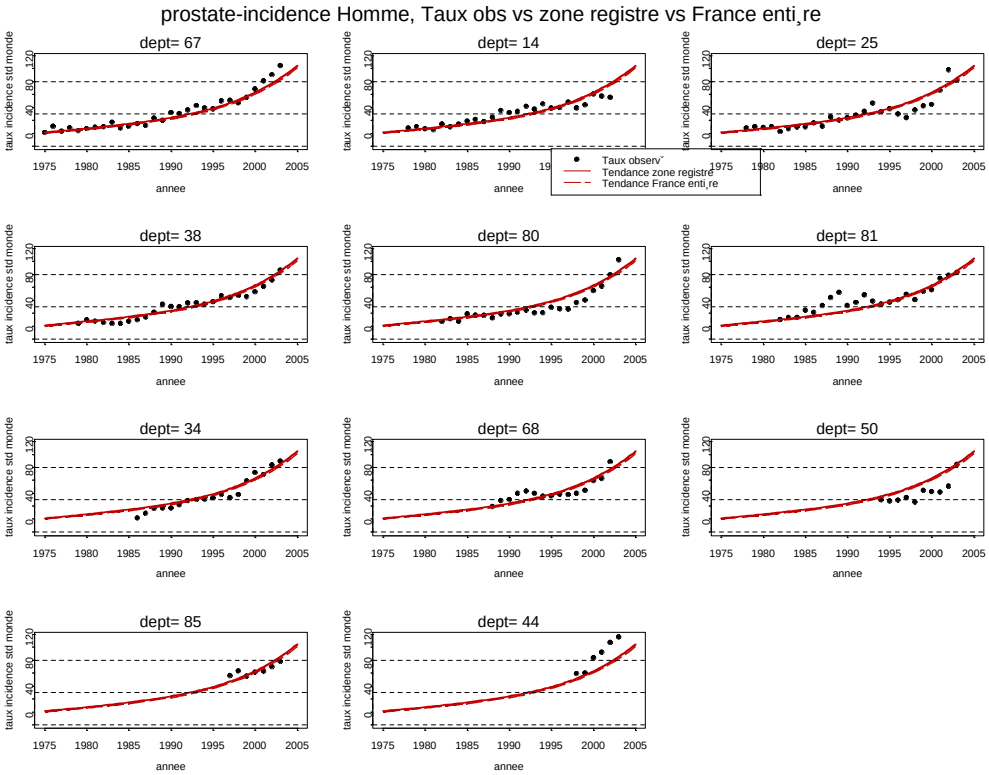


Figure 23. Incidence du cancer de la prostate. Taux observés dans les départements couverts par un registre des tumeurs

Spécificités DOM / COM / POM du cancer de la prostate Action OPEPS 1.4

Les Antilles Françaises, Guadeloupe et Martinique présentent les incidences françaises les plus élevées de cancer de la prostate, comparées tant à celle des autres DOM/COM/POM qu'à celles de la France métropolitaine. Le cancer de la prostate est le premier cancer en incidence aux Antilles Françaises tous sexes confondus et représente à peu près la moitié de l'ensemble des nouveaux cas de cancers dans des régions ou l'incidence et la mortalité par cancer sont largement inférieures à la métropole pour toutes les autres localisations.

DOM/COM/POM	Année(s)	Population	Nombre de cas annuel ou moyenne annuelle	Incidence standardisée population mondiale	Source
France métropole	*2005*	*62.400.000 (2005)*	*62245*	*121,2*	(a)
Réunion	2004	784.000 (2007)	228	106,8 (1)	(b)
Nouvelle Calédonie	2004	231.000 (2004)	104	115,9	(c)
Polynésie Française	1990/1995	264.736 (2007)	-	35,9	(d)
Martinique	1998/2002	399.000 (2007)	389	155,0	(a)
Guadeloupe	2003	447.000 (2007)	427	168,7	(e)
Guyane		202.000 (2007)	-	-	

(1) Standardisée population européenne

(a) Institut de la Veille Sanitaire. (b) Cancer de la prostate à la Réunion. ORS de la Réunion. Octobre 2008. http:/www.orsrun.net ; (c) Registre du Cancer de Nouvelle Calédonie. Rapport 2004. Fév. 2006 ; (d) B. Le Vu et al. Tropical Medicine & Global Health, 5, 722-731, 2001 ; (e) S. Mallick et al. Eur Urol, 47, 769-772, 2005.

Les taux de mortalité par cancer de la prostate sont également plus élevés dans les Antilles Françaises, comparés aussi bien au reste des autres DOM/COM/POM qu'à ceux de la France métropolitaine, et ce dans des régions ou la mortalité par cancer est inférieure à la métropole.

DOM/COM/POM	Année(s)	Population	Nombre de cas annuel ou moyenne annuelle	Incidence standardisée monde	Source
France métropole	*2005*	*62.400.000 (2005)*	*9202*	*13,5*	(a)
Réunion	1998/2002	784.000 (2007)	46	15,1	(a)
Nouvelle Calédonie		231.000 (2004)			
Polynésie		264.736 (2007)			
Martinique	1998/2002	399.000 (2007)	100	30,7	(a)
Guadeloupe	1998/2002	447.000 (2007)	89	28,4	(a)
Guyane	1998/2002	202.000 (2007)		(1)	(b)

(1) La mortalité par cancer de la prostate est signalée identique à celle de la Réunion et de la métropole

(a) CépiDc Inserm - InVs. ; (b) La santé observée dans les régions de France. 1ère édition, 1999.

Quelques précisions complémentaires sur les Antilles

Les populations des Antilles, du fait de leurs origines ethno-géographiques (Afrique subsaharienne) sont à risque élevé de survenue de cancer de la prostate et ce, dans un contexte environnement caribéen avec des pollutions spécifiques.

Les caractéristiques cliniques et pathologiques des cancers de la prostate révélés sont appréciées dans la série de cas incidents consécutifs dont le diagnostic initial a été réalisé au CHU de Pointe à Pitre entre le mai 2004 et décembre 2005. On relève un âge médian de 68 ans, un PSA médian de 10,9 ng/ml, 43,2% de stade T1c, 7,5% de stades métastatiques osseux prouvés et 11% seulement de patients obèses.

Les pratiques en vigueur aux Antilles en matière de dépistage individuel tiennent à plusieurs facteurs. Le territoire de santé géographiquement bien limité, l'information de la population débutée depuis les années 1990 et bien relayée périodiquement par les médias, ainsi que le cyclone médiatique du « rapport Belpomme » évoquant un désastre sanitaire concernant le cancer de la prostate, ont contribué à un dépistage individuel aujourd'hui bien développé dans l'ensemble de la population masculine, tous milieux socioculturels confondus.

L'offre de soins urologique publique et privée est adaptée aux besoins de la population avec une gamme d'options thérapeutiques étendue (chirurgie ouverte et laparoscopique, radiothérapie conformationnelle, curiethérapie, ultrasons focalisés de haute intensité, protocole national de surveillance active), un réseau de cancérologie, des réunions de concertation pluridisciplinaire régionales et interrégionales.

La Guadeloupe et/ou la Martinique constituent pour les raisons sus citées des territoires privilégiés pour un programme de dépistage organisé du cancer de la prostate. L'incidence exceptionnellement élevée (seul cancer sur-représenté aux Antilles françaises) et l'agressivité de la maladie en population noire (biologique ou socioculturelle) sont des arguments en faveur d'un programme de dépistage organisé.

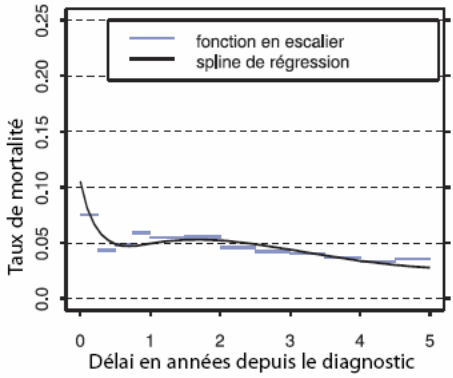
Survie observée et survie relative

Dans leur ensemble, les cancers de la prostate doivent être considérés comme des cancers de bon pronostic en comparaison aux autres localisations. La survie observée sur l'ensemble des cas diagnostiqués (tous stades confondus) durant la période 1988-97 est de 88% à 1 an et de 57% à 5 ans et la survie relative était respectivement de 94% et 80% (tableau 3). Il faut souligner que l'âge élevé des patients induit une correction notable entre survie brute et survie relative. La mortalité en excès lié au cancer de la prostate était maximale immédiatement après le diagnostic puis elle atteignait des valeurs proches de 5% après la fin de la première année et ne décroissait que très lentement par la suite.

Tableau 38. Survie brute et relative à 1,3 5 ans en fonction de l'âge

	1 an		3 ans		5 ans	
	brute	relative	brute	relative	brute	relative
[15;55[	92 (89-94)	92 (89-95)	76 (71-80)	78 (73-82)	68 (62-73)	70 (64-75)
[55;65[	95 (94-95)	96 (95-97)	83 (82-84)	87 (86-88)	74 (73-76)	81 (80-83)
[65;75[	92 (92-93)	96 (95-96)	79 (78-80)	88 (87-88)	68 (67-69)	82 (81-84)
[75;85[	85 (84-86)	93 (92-94)	63 (62-64)	83 (82-84)	46 (45-47)	75 (73-77)
[85;++[	69 (67-71)	85 (82-87)	37 (35-39)	70 (66-74)	20 (18-22)	62 (57-67)
Tous	88 (88-88)	94 (94-95)	70 (69-71)	85 (85-86)	57 (56-58)	80 (79-80)

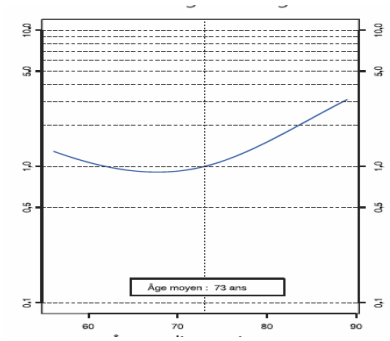
Figure 24. : Evolution du taux de mortalité en excès en fonction du délai depuis le diagnostic



Globalement la survie observée diminue quand l'âge au diagnostic augmente, sauf pour les malades les plus jeunes. En effet la survie observée chez les malades de moins de 55 ans (68% à 5 ans) est inférieure à celle des patients âgés de 55 à 64 ans (74% à 5 ans) et égale à celle des patients de 65 à 74 ans. En survie relative, ce phénomène de surmortalité des plus jeunes est encore plus net. Ce sont les malades âgés de 65 à 74 ans qui ont le meilleur pronostic à 5 ans (82%).

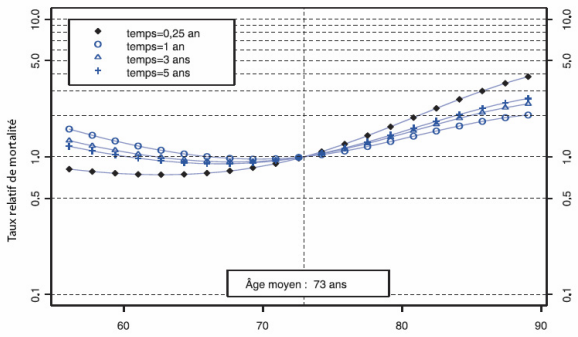
Figure 25. : Taux relatif de mortalité en fonction de l'âge

a / Moyen pour l'ensemble de la période



Âge au diagnostic

b / A différents temps du suivi



Âge au diagnostic

La modélisation met bien en évidence la complexité de l'effet de l'âge et le modèle linéaire ne suffit pas pour en rendre compte (Graphe 8 a). Le risque était au plus bas pour les cas diagnostiqués vers 69 ans. L'effet de l'âge sur le risque de décès se modifie au fur et à mesure que l'on s'éloigne du diagnostic. Pour les patients les plus âgés, la surmortalité est maximale dans les suites immédiates du diagnostic, elle

persiste ensuite mais plus faiblement. Pour les malades les plus jeunes, en revanche, les différences de survie se constituent à la fin de première année (en particulier pour les moins de 55 ans). C'est à cette période que le risque est le plus élevé, il diminue ensuite, mais une surmortalité des patients les plus jeunes par rapport à ceux d'âge moyen persiste encore 5 ans après le diagnostic (Graphe 8 b).

Il existe une nette amélioration de la survie au cours du temps : le taux de mortalité à diminué de 7% par an en moyenne entre 1990 et 2003. Il en est de même pour différents pays européens dans les résultats des études EUROCARE successives (1983-85, 1986-88, 1989-91 et 1992-94) [39]. Cette amélioration de la survie va de pair avec une augmentation majeure de l'incidence qui est elle-même indissociable de l'évolution des techniques de diagnostic et de l'utilisation du dosage du PSA comme test de dépistage. Ces pratiques sont à l'origine du diagnostic de cas peu évolués de bon pronostic, qui entraîne automatiquement une augmentation de la survie moyenne. L'autre élément à évoquer est l'amélioration des options de traitement.

Variations géographiques

Pour la période 90-94, l'étude EUROCARE retrouvait une survie relative moyenne pour l'ensemble des pays européens de 65,4% à 5 ans. Les taux standardisés calculés sur les données françaises sont de 72% pour la période 1989-91 et de 79% pour la période 1992-94, donc des survies supérieures aux valeurs européennes moyennes. Mais ce chiffre moyen cache une très grande variabilité (de moins de 40% à plus de 80%). C'est d'ailleurs pour les cancers prostatiques que le plus important écart entre pays est observé.

La survie la plus élevée en Europe est mesurée dans la région du Tyrol (Autriche) où un dépistage systématique par PSA est organisé depuis 1992. Les importantes différences entre les survies observées dans les pays d'Europe sont en très grande partie attribuables à des différences d'activité diagnostique et de dépistage ainsi qu'aux modalités de traitement. En France, des différences inter-départementales sont aussi observées. À l'instar de ce qui vient d'être dit pour les différences entre pays européens, elles pourraient être dues aux différences de prise en charge qui ont été observées par des études en population [40], mais l'hypothèse la plus probable est l'existence de différences dans les stades au diagnostic. Il semble que l'utilisation du PSA ne se soit pas développée au même rythme dans toutes les régions françaises, ainsi que tend à le prouver le décalage observé dans l'évolution des taux d'incidence entre les différents registres de cancers.

Prévalence

Afin de fournir une évaluation de la demande de soins et de surveillance, il est nécessaire d'avoir des informations sur le nombre de personnes ayant un cancer à une date déterminée. Ce dénombrement qui correspond à la prévalence est difficile à réaliser et il existe de ce fait en épidémiologie plusieurs définitions plus ou moins larges de la prévalence permettant d'approcher cette mesure :

La prévalence totale se définit comme le nombre de personnes ayant eu un diagnostic de cancer et vivantes à une date déterminée. Cette définition est très large puisqu'elle conduit à quantifier un groupe hétérogène de personnes. Certaines d'entre-elles sont en demande réelle de soins, dans le cadre du traitement initial ou d'une rechute, alors que d'autres, porteuses ou non de séquelles, peuvent être considérées comme guéries.

La prévalence partielle permet d'approcher plus précisément le nombre de patients nécessitant des soins. Il s'agit de limiter le groupe précédent aux personnes dont le diagnostic ne se situe pas au-delà d'un délai donné fonction de la localisation de cancer.

Nous disposons actuellement de chiffre de prévalence partielle à 3 et 5 ans [41]. **Il y avait fin 2002 un peu plus de 150 000 patients vivant ayant eut un cancer diagnostiqué depuis 1997**. Ces chiffres sont probablement sous-estimés, car ils sont fondés sur une incidence plus faible que l'incidence actuelle

Localisations cancéreuses	0-14	15-44	45-54	55-64	65-74	74+	Total
Prévalence partielle à 3 ans							
Taux pour 100000	0.0	0.6	57.9	637.0	2046.5	2373.0	**3 80.8**
Nombre de cas	0	79	2404	18811	47854	41230	**110 379**
Prévalence partielle à 5 ans							
Taux pour 100000	0.0	0.9	63.6	777.4	2798.7	3581.9	**5 29.1**
Nombre de cas	0	111	2642	22958	65444	62233	**153 388**

Tableau 39. Prévalence partielle à 3 ans et 5 ans en 2002

Conclusion :

Le cancer de la prostate pose un problème de santé publique compte tenu de sa fréquence et de sa mortalité (62 000 nouveaux cas estimés en 2005 et 9200 décès). Compte tenu du vieillissement de la population, ces chiffres reflètent une augmentation importante du risque d'avoir un cancer diagnostiqué au cours de sa vie et une diminution du risque de décéder à l'instar de ce que l'on observe aux USA et dans d'autres pays d'Europe.

Il existe une augmentation majeure de l'incidence en fonction des cohortes de naissance et une diminution faible mais régulière de la mortalité. Un homme né en 1940 a un risque de 18,63% d'avoir un cancer de la prostate avant 75 ans et de 0,85% d'en mourir avant cet âge.

Les variations régionales de taux standardisé de mortalité par cancer de la prostate sont importantes variant d'un facteur 1 à 2 (8,9/ 100000 en Corse, 17,9 / 100000 en Bretagne).

La survie observée sur l'ensemble des cas diagnostiqués (tous stades confondus) durant la période 1988-97 est, par référence aux autres pathologies tumorales, bonne de 88% à 1 an et de 57% à 5 ans et la survie relative était respectivement de 94% et 80%.

Le taux de mortalité à diminué de 7% par an en moyenne entre 1990 et 2003 comme les autres pays européens dans les résultats des études EUROCARE. Cette amélioration de la survie va de pair avec une augmentation majeure de l'incidence indissociable de l'évolution des techniques de diagnostic et de l'utilisation du dosage du PSA comme test de dépistage, et de l'amélioration des options de traitement.

Pour la période 90-94, l'étude EUROCARE retrouvait une survie relative moyenne pour l'ensemble des pays européens de 65,4% à 5 ans. Les taux standardisés calculés sur les données françaises sont de 72% pour la période 1989-91 et de 79% pour la période 1992-94 donc des survies supérieures aux valeurs européennes moyennes.

Il y avait fin 2002, un peu plus de 150 000 patients vivants ayant eu un cancer diagnostiqué depuis 1997 (prévalence). Ces chiffres fondés sur une incidence plus faible que l'incidence actuelle sont probablement sous-estimés.

Vieillissement de la population française : projection INSEE / Omphale 2025 et 2050

La connaissance d'une projection de population des hommes à l'échéance 2025 et 2050 en France est un élément important pour l'appréciation de l'offre de soins et des coûts attendus concernant la prise en charge du cancer de la prostate dans les années futures.

La division "Edition-Mise à disposition de l'information" de l'Insee Languedoc-Roussillon a regroupé ces informations en utilisant la version rénovée de son application Omphale (Omphale 2000) qui permet de réaliser des projections par sexe et âge à moyen et long terme.

Méthodologie

Les projections démographiques s'appuient sur la connaissance du passé. Elles permettent d'apprécier comment évoluerait une population sous un ensemble de conditions fixées à priori. Une projection n'est pas une prévision. C'est le résultat mécanique d'hypothèses formulées sur les différents phénomènes démographiques. L'ensemble des hypothèses constitue un scénario. En se basant sur les résultats du recensement de 2005, l'INSEE a réalisé de nouvelles projections de population à l'aide d'un modèle appelé OMPHALE (Outil de Modélisation et de Projection d'Habitants, d'Actifs, de Logements et d'Élèves).

Omphale est une application complexe qui comprend un modèle théorique de projection de la population, des bases de données démographiques, des techniques d'analyse démographique et des outils de construction de scénarios pour le futur.

Les projections Omphale reposent sur la « méthode des composantes », cette méthode consistant à suivre une pyramide des âges à partir de trois composantes :

- la natalité,
- la mortalité
- et les migrations.

Le principe consiste à déduire la population par sexe et âge d'une année en fonction des effectifs de l'année précédente, en les faisant vieillir, mourir ou migrer et en intégrant de nouvelles naissances.

Les décès annuels résultent de l'application de quotients de mortalité par sexe et âge à la population susceptible de décéder au cours de l'année. De façon interactive, le solde migratoire de l'année s'obtient par application de quotients migratoires par sexe et âge à la population de la zone, en tenant compte des décès pouvant survenir dans l'année. Enfin, les naissances sont obtenues en appliquant des quotients de fécondité par âge aux effectifs de femmes de 15 à 49 ans, susceptibles d'avoir des enfants au cours de l'année. OMPHALE calcule tout d'abord des quotients de référence à partir des données du recensement et de l'état civil puis ces quotients sont projetés, année après année, en fonction des hypothèses choisies.

Les bases de données démographiques, recensements et état civil, ouvrent la possibilité d'utiliser Omphale pour toute zone du territoire national composée d'un regroupement de communes entières. Un point fort de l'application est de permettre une mobilisation aisée de ces données. Ces bases sont intimement liées aux techniques d'analyse démographique. Ces techniques font le lien entre les données démographiques et le modèle théorique qui sans cela serait inopérant.

La possibilité de construire plusieurs hypothèses de projection est un élément décisif de la puissance d'un outil de projection. Cela permet de relativiser les résultats faute de pouvoir leur attribuer une probabilité de réalisation.

Résultats

Ces projections sont faites en prenant en compte trois hypothèses :

1- le prolongement de l'augmentation de l'espérance de vie selon tendance nationale actuelle
2- le maintien du niveau de fécondité à son niveau de 2005
3- le prolongement des comportements migratoires selon la tendance observée entre 1990 et 2005

Les résultats sont sonnés sous forme de deux tableaux :

- Projections de la population masculine française de 2005 à 2050 à partir du modèle Omphale de l'Insee (France métropolitaine) : Tableau A
- Projection de la population masculine française - indice base 100 pour l'année de référence 2005 (en %) à partir du modèle Omphale de l'Insee (France métropolitaine) : Tableau B

Les messages principaux sont regroupés ci-dessous

- Le phénomène marquant et primordial est la forte augmentation entre 2005 et 2050 des populations dans les tranches d'âges après 65 ans.
- Ceci à un impact sur les parts respectives des catégories d'âge, avec une forte augmentation du poids des plus de 65 ans dans la population totale (multiplié par plus de 3 durant la période).
- Alors que la projection de population française envisage une augmentation de +8,9% à l'échéance 2025 et +11,2% à l'échéance 2050 par rapport à 2005, le nombre d'hommes des 50 à 74 ans augmente respectivement de + 26,1% et + 23,5%, et la population des plus de 75 ans augmente de + 56,9 % en 2025 et + 154,3 en 2050.
- L'augmentation est de + 56,2 % et + 90% respectivement en 2025 et 2050 pour les 75-79 ans et + 57,7 % et + 215,9% pour les hommes de plus de 80 ans.

Tableau A: Projections de la population masculine française de 2005 à 2050 à partir du modèle Omphale de l'Insee (France métropolitaine)

France métropolitaine	2005	2010	2015	2020	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Hommes moins de 50 ans	20 134 984	20 143 464	20 089 053	20 031 374	19 926 977	20 023 775	20 031 632	20 070 915	20 170 605	20 242 852
50-64 ans	5 269 642	5 843 867	5 957 514	6 011 869	6 124 929	6 000 309	6 000 925	5 950 138	6 005 161	5 965 062
65-69 ans	1 206 150	1 214 593	1 718 046	1 792 600	1 795 493	1 866 503	1 884 275	1 939 869	1 791 576	1 917 338
70-74 ans	1 107 300	1 077 997	1 095 767	1 563 731	1 641 405	1 655 481	1 731 813	1 757 923	1 819 314	1 688 575
75-79 ans	867 725	920 932	909 054	937 141	1 355 505	1 435 370	1 462 761	1 544 699	1 580 849	1 648 977
80 ans et plus	906 926	1 093 710	1 253 072	1 342 379	1 430 364	1 843 406	2 212 819	2 468 308	2 682 568	2 864 953
Total hommes ≥ 50 à 74 ans	7583092	8136457	8771327	9368200	9561827	9522293	9617013	9647930	9616051	9570975
Total hommes ≥ 75 ans	1774651	2014642	2162126	2279520	2785869	3278776	3675580	4013007	4263417	4513930
Population française femmes + hommes	60702284	62 302 078	63 728 236	64 983 913	66 122 510	67 204 319	68 213 784	69 018 842	69 563 241	69 960 726

Hypothèses :
1- prolongement de l'augmentation de l'espérance de vie selon tendance nationale
2- maintien du niveau de fécondité à son niveau de 2005
3- prolongement des comportements migratoires selon tendance observée 1990-2005

Tableau B: Projection de la population masculine française en % à partir de 2005, année de référence à partir du modèle Omphale de l'Insee (France métropolitaine)

France métropolitaine	2005	2005 à 2010	2005 à 2015	2005 à 2020	2005 à 2025	2005 à 2030	2005 à 2035	2005 à 2040	2005 à 2045	2005 à 2050
Hommes moins de 50 ans	20 134 984	100. 4%	99.8%	99.4%	98.9%	99.4%	99.5%	99.7%	100.2%	100.5%
50-64 ans	5 269 642	110.89%	113.05%	114.08%	116.23%	113.91%	113.88%	112.91%	113.95%	113.19%
65-69 ans	1 206 150	100.70%	142.44%	148.62%	148.86%	154.75%	156.22%	160.83%	148.53%	158.96%
70-74 ans	1 107 300	97.35%	98.96%	141.22%	148.26%	149.50%	156.40%	158.76%	164.30%	152.49%
75-79 ans	867 725	106.13%	104.76%	108.00%	156.21%	165.41%	168.57%	178.01%	182.18%	190.03%
80 ans et plus	906 926	120.60%	138.17%	148.01%	157.72%	203.26%	243.99%	272.16%	315.63%	315.90%
Total hommes ≥ 50 à 74 ans	7583092	107.30%	115.67%	123.54%	126.10%	125.57%	128.82%	127.23%	126.81%	123.54%
Total hommes ≥ 75 ans	1774651	113.52%	121.83%	128.45%	156.98%	184.76%	207.16%	226.13%	240.24%	254.36%
Population française femmes + hommes	60702284	102.63%	104.98%	107.05%	108.93%	110.71%	112.37%	113.70%	114.60%	115.25%

Hypothèses :

1- prolongement de l'augmentation de l'espérance de vie selon tendance nationale
2- maintien du niveau de fécondité à son niveau de 2005
3- prolongement des comportements migratoires selon tendance observée 1990-2005

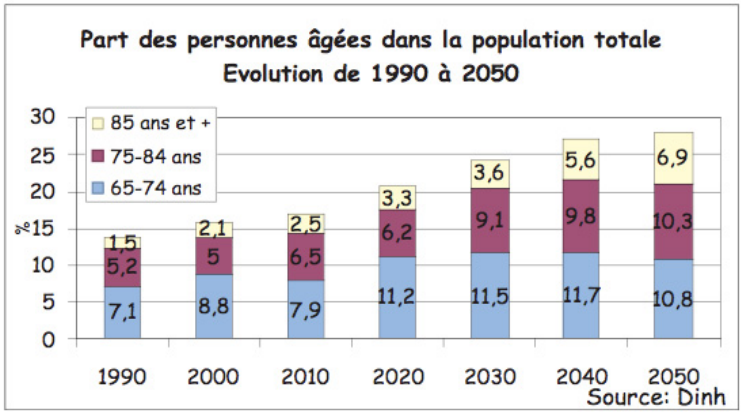


Figure 1 : Part des personnes âgées dans la population totale. Evolution de 1990 à 2050

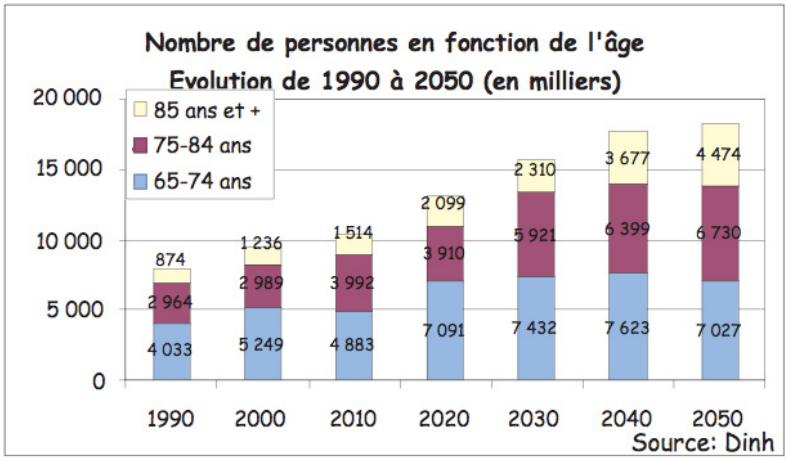


Figure 2 : nombre de personnes âgées dans la population totale. Evolution de 1990 à 2050

Étude de haute résolution- Cohorte FRANCIM-InVS 2001

L'enregistrement systématique de l'ensemble des cas de cancer a débuté dans certains départements Français en 1975 avec la mise en place progressive des premiers registres des cancers. Ces structures ont permis non seulement d'estimer les données d'incidence et de mortalité par type de cancer au niveau national, mais aussi de mettre en place des enquêtes épidémiologiques détaillées concernant certaines localisations cancéreuses. La première de ces enquêtes dites de « Haute résolution » concernant Le cancer de la prostate a été réalisée par le réseau français des registres de cancer (Francim) en 1995 à partir de données issues de cinq registres généraux.

Cette étude a permis l'obtention d'un état des lieux de la prise en charge du cancer de la prostate en France en 1995, l'évaluation de l'influence des facteurs médicaux et non médicaux sur les modalités de prise en charge thérapeutique et la mise en évidence d'une différence de pratique de réalisation de prostatectomie totale selon les départements de résidence des patients.

Par la suite, une nouvelle enquête haute résolution portant sur les cas de cancer de la prostate diagnostiqués dans 11 départements couverts par un registre en 2001 a été réalisée. **L'objectif était de réaliser un état des lieux des caractéristiques cliniques et des pratiques de prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer de la prostate en France en 2001.**

Méthode : étude haute résolution FRANCIM 2001

Cette étude a été réalisée à partir de données issues de 11 départements couverts par un registre général en 2001 (Calvados, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Tarn, Isère, Doubs, Hérault, Loire Atlantique, Manche, Somme et Vendée). Un échantillon représentatif de 200 cas de cancers de la prostate par département a été tiré au sort à partir de la date de naissance des patients. Avoir un diagnostic de cancer de la prostate porté en 2001 et résider dans l'un des 11 départements couverts par un registre au cours de cette même année constituaient les critères d'inclusion de cette étude. Tous les cas tirés au sort ont été analysés. Le recueil des données a été effectué de 2001 à 2005 par des techniciens appartenant aux registres au moyen d'un questionnaire élaboré et validé par un collège de cliniciens et d'épidémiologistes.

Une analyse descriptive des caractéristiques cliniques des patients a été réalisée dans un premier temps. Les paramètres étudiés comportaient l'âge des patients, le stade, la valeur du PSA, le score de Gleason, la présence de comorbidités (mesurée par l'index de Charlson pondéré), le secteur de recours aux soins et les modalités de traitement dans les six mois suivant le diagnostic de cancer. La répartition des variables pronostiques cliniques par classe d'âge et par classe de taux de PSA a ensuite été détaillée.

La répartition des modalités de traitement par stades localisés (stades T1 et T2)

et étendus (stades T3 T4 N+ M+) a ensuite été décrite. Une analyse du type de traitement réalisé, par classe d'âge stratifiée sur le stade tumoral a ensuite été effectuée.

Finalement, une analyse multivariée par régression logistique concernant les patients ayant présenté un cancer de la prostate de stade localisé a permis de déterminer les associations entre les différents critères cliniques connus et la réalisation d'une prostatectomie totale.

Les modalités de prise en charge, thérapeutique ou surveillance, dans les six mois suivant le diagnostic ont été définies de la manière suivante. Les patients traités par prostatectomie totale ont été classés dans le groupe « Prostatectomie totale», quels que soient les traitements de seconde ligne effectués. Les patients qui n'appartenaient pas au groupe « Prostatectomie totale» et qui avaient bénéficié d'une radiothérapie sur l'organe (radiothérapie externe ou curiethérapie) ont été classés dans le groupe « Radiothérapie sur l'organe». Les patients qui n'appartenaient pas aux groupes précédents et qui avaient été traités par suppression androgénique (hormonothérapie ou orchidectomie) ont été classés dans le groupe « Suppression androgénique». Finalement, les patients n'appartenant pas aux trois premiers groupes ont été classés dans le groupe « Autres traitements, surveillance » (surveillance avec traitement différé).

La classification TNM de 1997 qui était en vigueur en 2001 a été utilisée Pour les cas dont le stade était inconnu (14,2%), une procédure d'imputation transversale des stades à été réalisée en utilisant notamment les taux des PSA des cas dont le stade était connu. La différence entre la classification TNM 1997 et la classification 2002 actuellement utilisée réside dans la distinction plus grande du stade T2 (tumeur localisée) En 1997, la dimension T2 était divisée en 2 niveaux (T2a palpation de la tumeur sur un lobe et T2b palpation de la tumeur sur les 2 lobes) ; en 2001 elle est divisée en 3 niveaux: (T2a :palpation de la tumeur sur la moitié d'un lobe, T2b :un lobe et T2c les 2 lobes).

Le grade de Gleason a été déterminé à partir de l'analyse histologique des fragments d'une résection ou plus fréquemment des carottes de la biopsie prostatique.

L'index de comorbidité pondéré de Charlson permettant de prendre en compte le poids des pathologies associées sur la prise de décision thérapeutique a été utilisé au cours de cette étude . Les valeurs de cet index ont été regroupées sous forme de trois classes : Index de Charlson pondéré égal à 0 (absence de comorbidités), compris entre 1 à 2 et supérieur ou égal à 3.

L'analyse statistique a été réalisée via le logiciel Stata 9.2 en utilisant le seuil de significativité alpha classique de 5%.

Résultats

Au total, 2181 cas de cancer de la prostate ont été rassemblés au cours de cette étude. L'âge des patients était en moyenne de 71,3 ans lors du diagnostic histologique et s'étendait de 42 à 98 ans. Les principales caractéristiques cliniques des patients ayant été inclus dans cette étude ont été résumées dans le tableau 1.

Les stades localisés de cancer de la prostate correspondaient à 84,6% des patients étudiés ici, dont 27% de stades T1 et 58% de stade T2.

Parmi les tumeurs localisées (T1 et T2 N0 M0) 13 % se classaient dans le groupe de risque faible de récidive de D'amico, 46% dans le groupe de risque intermédiaire, et 41% dans le groupe de risque élevé.

Seuls 5% des patients présentaient une valeur de PSA inférieure à 4 ng/ml tandis que 31,3%, 26% et 33% des patients présentaient respectivement une valeur de PSA comprise entre 4-10 ng/ml, 10.1-20ng/ml et plus de 20 ng/ml.

Les tumeurs de score de Gleason 6 ou moins étaient les plus fréquentes, correspondant à 50% des cas étudiés ; de plus, 26% des tumeurs avaient un score de Gleason égal à 7, et 15% un score supérieur ou égal à 8. Dans 8% des cas le score de Gleason issu de examens diagnostiques (biopsie ou résection) était inconnu.

En termes de comorbidités, 63% des patients n'en présentaient aucune, 28,3% présentaient au plus 2 pathologies en plus de leur tumeur prostatique et 8,9% au moins 3.

Tableau 40. : Caractéristiques cliniques des patients atteints d'un cancer de la prostate en France en 2001

Variable	Modalités	Effectif	Proportion
Âge	≤ 59 ans	193	8,8%
	60-64 ans	263	12,1%
	65-69 ans	419	19,2%
	70-74 ans	527	24,2%
	75-79 ans	452	20,7%
	≥ 80 ans	327	15,0%
	Inconnu	0	-
Stade	T1 N0 M0	583	26.73%
	T2 N0 M0	1257	57.63%
	T3/T4 N0 M0	63	2.89%
	N+/M+	222	10.18%
	Inconnu	56	2.57%
Groupe pronostique de D'AMICO T1 T2	bon	240	13.0%
	moyen	841	45.7%
	mauvais	750	40.8%
	inconnu	9	0.5%
PSA	<4ng/ml	111	5.09%
	≥4 et <10 ng/ml	667	30.58%
	≥ 10 et <20 ng/ml	573	26.27%
	≥ 20ng/ml	712	32.65%
	Inconnu	118	5.41%
Grade de Gleason	2 à 6	1099	50.4%
	7	570	26.1%
	8 à 10	330	15.1%
	Inconnu	182	8.3%

Index de Charlson pondéré	0	1370	62,8%
	1 ou 2	618	28,3%
	≥ 3	193	8,9%
	Inconnu	0	-
Traitement	Prostatectomie totale	595	27,7%
	Radiothérapie sur l'organe	513	23,8%
	- radothérapie externe		20,2%
	- curiethérapie		3,6%
	Suppression androgénique	646	30,0%
	Autres, abstention surveillance Ablatherm	399	18,5%
	Inconnu	28	-
Secteur de prise en charge	Public	811	37%
	Privé	1336	61%
	nsp	34	2%

L'étude des modalités de prise en charge thérapeutique dans les six mois suivant le diagnostic montre que 27,7% des patients ont été traités de manière curative par prostatectomie totale, 23,8% par radiothérapie sur l'organe (20,2% irradiation externe, 3,6% par curiethérapie), 30,0% par suppression androgénique (hormonothérapie ou orchidectomie) et 18,5% ont fait l'objet d'autres traitements (Ablatherm 0,6%) ou d'une surveillance.

À mesure de l'avancée dans l'âge, il était plus fréquent de retrouver des valeurs de PSA plus élevées correspondant à des tumeurs de stade plus étendus et de grade plus élevé (tableau 2). La présence de comorbidités était logiquement plus fréquemment retrouvée chez les patients les plus âgés.

Tableau 41. : Répartition du taux de PSA, du stade tumoral, du grade de Gleason et de l'index de comorbidités de Charlson en fonction de l'âge au diagnostic

Âge au diagnostic	**≤ 59 ans**	**60-64 ans**	**65-69 ans**	**70-74 ans**	**75-79 ans**	**≥ 80 ans**
	193	**263**	**419**	**527**	**452**	**327**
PSA						
<4ng/ml	4,6%	7,6%	7,2%	4,5%	3,7%	3,4%
≥ 4 et <10 ng/ml	41,9%	42,2%	37,2%	34,3%	23,9%	9,2%
≥ 10 et =<20 ng/ml	20,7%	27,8%	25,3%	29,4%	30,5%	18,6%
>20ng/ml	29,0%	22,0%	26,0%	27,7%	34,7%	56,8%
nsp	3,6 %	0,3%	4,3%	4,0%	7,1%	11,9%
Stade clinique						
T1 N0 M0	38,0%	37,6%	32,1%	32,2%	26,3%	21,3%
T2 N0 M0	46,6%	51,9%	56,3%	54,3%	60,6%	51,5%
Etendu *	15,4%	10,5%	11,6%	13,5%	13,1%	27,2%
Score de Gleason						
≤ 6	54,4%	56.2%	54.4%	53.1%	48.2%	36.7%
7	22.8%	26.6%	24.3%	25.4%	27.8%	28.7%
≥ 8	10.3%	9.5%	12.1%	14.2%	16.3%	25.9%

nsp	12.4%	7.6%	9.0%	7.2%	7.5%	8.5%
Index de Charlson						
0	83,4%	75,3%	63,7%	61,7%	55,3%	51,7%
1 ou 2	13,0%	18,6%	28,2%	29,8%	33,0%	36,7%
≥ 3	3,6%	6,1%	8,1%	8,5%	11,7%	11,6%

*(T3 ou 4 Nx Mx ou N+ ou M+)

Le stade tumoral conditionnait étroitement le type de traitement réalisé (tableau 3). La proportion de patients présentant un cancer de stade localisé traités par prostatectomie totale s'élevait à 31,6% (T1-2, N0, M0). La fréquence de la prostatectomie totale était respectivement de 45%, 41% et 16% selon que les patients étaient porteurs d'une tumeur correspondant à un risque de récidive faible, intermédiaire ou élevé de D'amico (tableau 4). Pour les mêmes groupes, la fréquence de la radiothérapie était de 16%, 26% et 31%.

Tableau 42. : Répartition des différents types de traitements réalisés en fonction du stade tumoral

Traitement	**Stades localisés (T1 ou T2 N0 M0)**		**Stades évolués T3 ou 4 Nx Mx ou N+ ou M+)**	
	Effectif	**%**	**Effectif**	**%**
Prostatectomie totale	575	31,6%	10	3,5%
Radiothérapie sur l'organe	488	26,8%	24	8,5%
dont RTE	*(408)*			
dont CurieTT	*(74)*			
Suppression androgénique	414	22,8%	217	76,4%
Autres, abstention surveillance	342	18,8%	33	11,6%
dont Ablatherm	*(14)*			
Inconnu	21	-	1	-

Tableau 43. : Répartition des différents types de traitement réalisé pour les tumeurs de stades localisé en fonction des score pronostiques de D'amico

Score D'amico	**bon**		**moyen**		**mauvais**	
Traitement	**Effectif**	**%**	**Effectif**	**%**	**Effectif**	**%**
Prostatectomie totale	107	45%	344	41%	118	16%
Radiothérapie sur l'organe	39	16%	219	26%	129	31%
dont RTE	*32*		*179*		*196*	
dont CurieTT	*7*		*39*		*27*	
Suppression androgénique	12	5%	111	13%	291	39%
Autres, abstention surveillance	79	33%	158	19%	103	14%
dont Ablatherm	*3*		*6*		*5*	
Inconnu	3	-	9		9	-

La suppression androgénique constituait 76,4% des traitements réalisés chez les patients présentant un cancer de la prostate étendu (T3-4, N1 ou M1).

Spécificité des cancers de la prostate révélés à un stade métastatique. Action OPEPS 1.30

Stade au diagnostic

Deux situations cliniques peuvent conduire à la découverte d'un cancer de la prostate au stade d'emblée métastatique[i] :

- **Présence de symptômes directement liés aux métastases.** Essentiellement dominée par les douleurs osseuses, la symptomatologie métastatique peut également traduire l'avènement de complications de ces lésions secondaires. Les fractures osseuses ou des compressions médullaires par tassement sont parmi les plus fréquentes.
- **Aucune symptomatologie directe des métastases**. Le cancer est alors découvert soit sur une élévation importante de la valeur du PSA, soit sur des symptômes révélant l'affection du bas appareil urinaire (rétention, insuffisance rénale…). Dans ces deux cas, les métastases sont alors diagnostiquées par le bilan d'extension.

Le cancer de la prostate révélé à un stade d'emblée métastatique est devenu beaucoup plus rare ces 10 dernières années. En effet, grâce à la diffusion de l'information sur le rôle du PSA par l'AFU en France, et l'European Association of Urology en Europe, la majorité des cancers de la prostate sont diagnostiqués à stade plus précoce.

Dans le bras suédois de l'étude randomisée de dépistage ERSPC, 10 000 patients de 50 à 66 ans évalués tous les deux ans par un dosage de PSA étaient comparés à une population témoin de 10 000 autres hommes. Avec un recul de 10 ans, le risque d'être diagnostiqué avec un cancer de la prostate métastatique a été diminué de 48,9 % alors que le taux de diagnostic de cancer de la prostate a été multiplié de 1,8 dans le groupe dépisté par le PSA[ii].

Par ailleurs, il a été montré que la mortalité du cancer de la prostate était directement liée à la diffusion métastatique[iii] au cours de laquelle de très nombreux événements concourent à la destruction de l'homéostasie[iv].

Effet du traitement du cancer localisé de la prostate sur le risque de survenue de métastases

La politique de dépistage individuel du cancer de la prostate qui s'est installée dans beaucoup de pays de l'hémisphère Nord conduit à se poser la question de savoir si le traitement local au début de la maladie peut influencer le risque de dissémination métastatique ? Récemment, l'essai scandinave comparant le traitement local (prostatectomie) à la surveillance active sur près de 700 patients a montré un bénéfice en faveur de la chirurgie sur la réduction du risque de survenue de métastases et sur la mortalité[v, vi]. Ces constatations vont dans le sens d'un traitement précoce du cancer de la prostate localisé avant que les symptômes n'apparaissent au cours de l'évolution (métastases osseuses, dysurie, insuffisance rénale obstructive, anémie...). L'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate en général et la diminution de la mortalité ont pour conséquence une très nette augmentation du ratio incidence/mortalité, de plus de 60 % aux États-Unis et en Europe avec par exemple un accroissement aux Pays-Bas de plus de 53 % entre 1989 et 2002[vii].

Prise en charge du cancer de la prostate métastatique

La prise en charge de ces cancers métastatiques repose sur l'hormonothérapie, mais en fonction de la symptomatologie et de la topographie des localisations secondaires, des traitements spécifiques des métastases peuvent être proposés. En effet, plus des deux tiers des patients présentant un adénocarcinome non localisé de la prostate ont, ou vont développer, des métastases osseuses. Près de 95 % des patients qui décèdent du cancer de la prostate sont porteurs de métastases osseuses et, dans la plupart des cas décèdent des complications de ces métastases (fracture, compression médullaire, envahissements et épuisement de la moelle osseuse)[viii, ix]. Par ailleurs, l'amélioration des traitements de la maladie même au stade métastatique, et l'efficacité des techniques de dérivation urinaire permettant d'éviter le plus souvent l'insuffisance rénale, prolonge la vie des patients qui sont, dès lors, de plus en plus exposés aux complications des métastases osseuses. Il paraît donc fondamental, non seulement de prendre charge les métastases osseuses dès leur diagnostic posé, mais également d'essayer de préserver la masse osseuse chez tous les hommes dès le début du traitement hormonal. Weinfurt a montré que la survenue d'un événement osseux était l'élément qui perturbait le plus la qualité de vie (sur échelle FACT-G) chez les patients sous traitement hormonal pour cancer de prostate[x].

Tous types de cancers de la prostate confondus, malgré un taux de réponse initiale de plus de 85 %, ceux-ci vont néanmoins évoluer vers l'hormono-résistance qui signe une étape importante dans l'évolution de la maladie avec, alors, une survie moyenne estimée à 18 mois[xi].

Il est difficile de connaître le pouvoir métastasiant exact de chaque type de cancer de prostate. En fait, l'histoire naturelle montre qu'il s'agit d'une pathologie qui évolue par stades successifs intimement liée à l'hormono-dépendance[xii], mais qui conduit toujours au stade métastatique avec des modifications cellulaires et biologiques qui concourent à la diffusion de la maladie dès le stade de l'androgéno-indépendance. Plus le cancer est indifférencié et plus le risque de diffusion métastatique est important. À l'opposé, un cancer de la prostate bien différencié peut mettre plusieurs années à développer une résistance au traitement hormonal[xiii]. Récemment, Roemeling et al. ont présenté leur étude des facteurs pronostiques du développement de métastases chez les patients porteurs d'un cancer de la prostate non-métastatique détecté par dépistage systématique dans le cadre de l'essai ERSPC[xiv]. Cette étude a porté sur 265 994 hommes de huit pays européens. Les patients étaient randomisés entre surveillance simple et dépistage du cancer de la prostate sur le PSA et le toucher rectal. Sur un suivi de 7,5 années, il est apparu que le taux de métastases était nettement inférieur dans le groupe soumis au dépistage (6,5 %). Si l'on compare le taux de patient sans métastases à 10 ans, il était de 89,6 % dans le groupe du dépistage et seulement de 64,7 % dans le groupe qui était surveillé sans dépistage. De plus pour les patients qui avaient bénéficié d'une prostatectomie radicale très peu ont développé des métastases.

Les problématiques du cancer de la prostate métastatique ont été détaillées dans le rapport du 102ème congrès de l'AFU, en novembre 2008.

En plus du stade tumoral, l'âge des patients jouait aussi un rôle majeur sur la prise en charge thérapeutique initiale réalisée. La répartition du type de traitement réalisé en fonction des classes d'âge a été représentée dans la figure 1 pour les stades localisés et dans la figure 2 pour les stades étendus.

Figure 26. : Type de traitement réalisé par classe d'âge chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade localisé en France en 2001

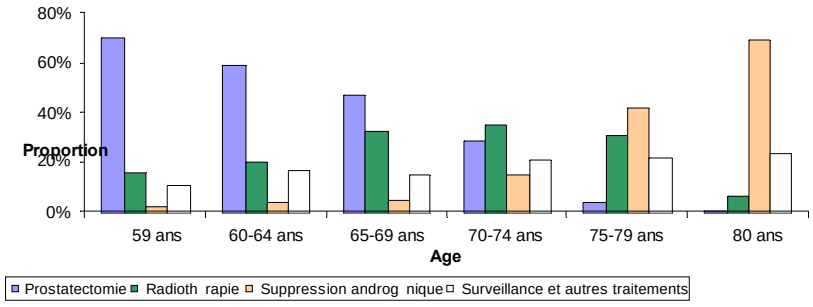
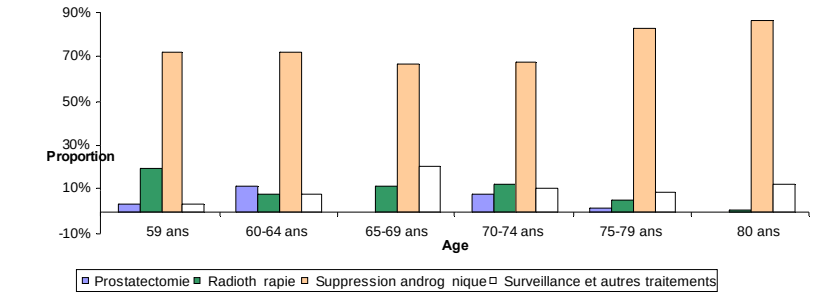


Figure 27. : Type de traitement réalisé par classe d'âge chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade étendu en France en 2001



Parmi les stades localisés, la proportion de patients traités par prostatectomie totale diminuait de manière très prononcée avec l'avancée dans l'âge. Ainsi, 70% des patients âgés de moins de 59 ans contre 4% des patients âgés de 75 à 79 ans ont été traités par prostatectomie totale. Parallèlement, la proportion de patients traités par suppression androgénique prenait une place de plus en plus importante au fur et à mesure de l'avancée dans l'âge des patients. Ainsi, 42,0% des patients âgés de 75 à 79 ans et 69,3% des patients âgés de plus de 80 ans ont été traités par suppression androgénique.

La radiothérapie sur l'organe a été plus fréquemment réalisée chez les personnes d'âge intermédiaire, 33,2% 35,3% et 31,5% des patients âgés respectivement de 65 à 69 ans, 70 à 74 ans et 75 à 79 ont été traités par radiothérapie. La part des autres traitements et de la surveillance augmentait sensiblement avec l'avancée dans l'âge, variant de 11,1% pour les moins de 59 ans à 23,2% pour les plus de 80 ans.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade étendu, la suppression androgénique constituait de loin le traitement le plus fréquemment utilisé pour toutes les classes d'âge. La proportion de patients traités par suppression androgénique variait ainsi de 68,3% pour les patients âgés de 70 à 74 ans à 86,5% pour les patients âgés de plus de 80 ans.

Les résultats de l'analyse multivariée par régression logistique ont été présentés sous forme d'Odd Ratio (OR) bruts et ajustés (ORa) dans le tableau 5. Ce type d'analyse permet d'évaluer les associations entre la réalisation d'une prostatectomie totale dans les six mois suivant le diagnostic et les différentes caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé. Sur la base initiale de 2181 cas de cancer de la prostate, l'analyse a porté sur les 1840 cas présentant un stade localisé T1 ou T2.

Avec l'avancée dans l'âge des patients les autres traitements se substituaient à la prostatectomie totale. En prenant comme référence les patients âgés de 70 à 74 ans, l'OR brut était ainsi de 5,8 pour les patients âgés de moins de 59 ans et de 0,1 pour les patients âgés de 75 à 79 ans.

Tableau 44. Associations entre la réalisation d'une prostatectomie totale le secteur de prise en charge et les différentes caractéristiques cliniques des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé (n=1840)

Variable	Modalités	Fréquence de prostatectomie	OR brut	*p*	OR ajusté	*p*
Âge						
	≤ 59 ans	70%	5,8	*< 0,001*	5.55	*< 0,001*
	60-64 ans	59%	3,6	*< 0,001*	3.43	*< 0,001*
	65-69 ans	46%	2,1	*< 0,001*	2.25	*< 0,001*
	70-74 ans	29%	1	-	1	-
	75-79 ans	4%	0,1	*< 0,001*	0.121	*< 0,001*
	≥ 80 ans	1%	0 02	*< 0,001*	0.029	*< 0,001*
Groupe pronostique						
	bon	45%	1		1	
	moyen	41%	0,86	*0,3*	1.16	*0.392*
	mauvais	16%	0,23	*< 0,001*	0.35	*< 0,001*
	nsp	66%	2,4	*0,2*	4.88	*0.038*
Index de Charlson pondéré						
	0	38%	1	-	1	-
	1 ou 2	20%	0,41	*< 0,001*	0.55	*<0,001*
	≥ 3	16%	0,31	*< 0,001*	0.36	*<0,001*
Secteur de prise en charge						
	public	23%	1		1	
	privé	35%	1,76	*< 0,001*	1.70	*<0,001*
	nsp	50%	5,00	*< 0,001*	4.08	

De même, la présence de comorbidités compétitives était associée à la réalisation d'une prise en charge autre que prostatectomie totale. En prenant comme référence l'absence de comorbidités (index de Charlson égal à 0), l'ORa de la réalisation d'une prostatectomie totale était de 0,41 chez les patients présentant un index de Charlson compris entre 1 et 2, et de 0,51 chez les patients avec un index de comorbidités supérieur à 3.

Le score pronostique de D'Amico était fortement associé au choix de la prostatectomie, OR brut de 0,86 pour les scores correspondant à un pronostic moyen et 0,23 pour les mauvais pronostic comparativement au groupe de bon pronostic.

Enfin le fait d'être pris en charge initialement dans une structure privée était fortement associé à la probabilité d'être traité par prostatectomie (35% vs

23% soit un OR brut de 1,76). Les malades pris en charge par le secteur public sont significativement plus âgés, ont davantâge de comorbidités et présentent des tumeurs plus évoluées (stade et taux de PSA). En revanche le score de Gleason ne diffère pas. La différence de prise en charge persiste après prise en compte des caractéristiques de la tumeur et du malade en analyse multivariée (OR ajusté. =1,7 pour le privé). Pour l'ensemble des facteurs étudiés, bien qu'il existe de fortes corrélations entre ces facteurs, les OR ajustés différent peu des OR bruts et les associations observées avec le choix de la prostatectomie comme traitement initial restent statistiquement significatifs.

Variations Géographiques

Il existe d'importantes différences entre les départements en termes de présentation initiale des tumeurs. Mais il ne se dégage pas une tendance forte avec des départements pour lesquels tous les indicateurs de gravité iraient dans le même sens. Les différences observées en matière de prise en charge sont majeures, notamment dans le choix entre radiothérapie en chirurgie

a. Départements et valeur de PSA au diagnostic

Il existe des différences importantes des valeurs de PSA au diagnostic entre les différents départements de l'étude.

	PSA					
Département	**< 4**	**4 à 10**	**10 à 20**	**≥ 20**	**nsp**	**Total**
14	9	62	68	64	11	214
	4.21	28.97	31.78	29.91	5.14	100.00
25	7	68	58	51	11	195
	3.59	34.87	29.74	26.15	5.64	100.00
34	11	69	58	58	7	203
	5.42	33.99	28.57	28.57	3.45	100.00
38	7	72	60	70	11	220
	3.18	32.73	27.27	31.82	5.00	100.00
44	11	64	45	66	9	195
	5.64	32.82	23.08	33.85	4.62	100.00
50	5	45	54	78	19	201
	2.49	22.39	26.87	38.81	9.45	100.00
67	16	67	49	64	6	202
	7.92	33.17	24.26	31.68	2.97	100.00
68	14	53	50	77	4	198
	7.07	26.77	25.25	38.89	2.02	100.00
80	6	44	61	82	14	207
	2.90	21.26	29.47	39.61	6.76	100.00
81	14	77	36	43	16	186
	7.53	41.40	19.35	23.12	8.60	100.00
85	11	46	34	59	10	160
	6.88	28.75	21.25	36.88	6.25	100.00
Total	111	667	573	712	118	2,181
	5.09	30.58	26.27	32.65	5.41	100.00

Pearson chi2(40) = 84.6976 Pr = 0.000

Tableau 45. Valeurs de PSA au diagnostic entre les différents départements de l'étude

b. Départements et stade au diagnostic

Il existe des différences importantes des stades au moment du diagnostic entre les différents départements de l'étude.

	Stade au diagnostic					
Département	**T1**	**T2**	**T3T4**	**N+M+**	**Nsp**	**Total**
14	**58**	**128**	**3**	**18**	**7**	**214**
	27.10	**59.81**	**1.40**	**8.41**	**3.27**	**100.00**
25	**51**	**126**	**3**	**12**	**3**	**195**
	26.15	**64.62**	**1.54**	**6.15**	**1.54**	**100.00**
34	**71**	**114**	**2**	**15**	**1**	**203**
	34.98	**56.16**	**0.99**	**7.39**	**0.49**	**100.00**
38	**48**	**130**	**9**	**25**	**8**	**220**
	21.82	**59.09**	**4.09**	**11.36**	**3.64**	**100.00**
44	**57**	**107**	**5**	**24**	**2**	**195**
	29.23	**54.87**	**2.56**	**12.31**	**1.03**	**100.00**
50	**26**	**134**	**8**	**23**	**10**	**201**
	12.94	**66.67**	**3.98**	**11.44**	**4.98**	**100.00**
67	**69**	**99**	**12**	**20**	**2**	**202**
	34.16	**49.01**	**5.94**	**9.90**	**0.99**	**100.00**
68	**58**	**107**	**3**	**29**	**1**	**198**
	29.29	**54.04**	**1.52**	**14.65**	**0.51**	**100.00**
80	**53**	**125**	**4**	**17**	**8**	**207**
	25.60	**60.39**	**1.93**	**8.21**	**3.86**	**100.00**
81	**58**	**90**	**6**	**24**	**8**	**186**
	31.18	**48.39**	**3.23**	**12.90**	**4.30**	**100.00**
85	**34**	**97**	**8**	**15**	**6**	**160**
	21.25	**60.62**	**5.00**	**9.38**	**3.75**	**100.00**
Total	**583**	**1,257**	**63**	**222**	**56**	**2,181**
	26.73	**57.63**	**2.89**	**10.18**	**2.57**	**100.00**

Pearson chi2(40) = 94.2448 Pr = 0.000

Tableau 46. Stades au diagnostic dans les différents départements de l'étude

c. Départements et score de Gleason

	Score de Gleason				
Département	**2 à 6**	**7**	**8 à 10**	**nsp**	**Total**
14	**97**	**59**	**44**	**14**	**214**
	45.33	**27.57**	**20.56**	**6.54**	**100.00**
25	**100**	**43**	**30**	**22**	**195**
	51.28	**22.05**	**15.38**	**11.28**	**100.00**
34	**100**	**65**	**29**	**9**	**203**
	49.26	**32.02**	**14.29**	**4.43**	**100.00**
38	**98**	**61**	**46**	**15**	**220**
	44.55	**27.73**	**20.91**	**6.82**	**100.00**
44	**82**	**70**	**32**	**11**	**195**
	42.05	**35.90**	**16.41**	**5.64**	**100.00**
50	**134**	**32**	**19**	**16**	**201**
	66.67	**15.92**	**9.45**	**7.96**	**100.00**
67	**127**	**41**	**20**	**14**	**202**
	62.87	**20.30**	**9.90**	**6.93**	**100.00**
68	**139**	**29**	**21**	**9**	**198**
	70.20	**14.65**	**10.61**	**4.55**	**100.00**
80	**103**	**61**	**21**	**22**	**207**
	49.76	**29.47**	**10.14**	**10.63**	**100.00**
81	**52**	**60**	**41**	**33**	**186**
	27.96	**32.26**	**22.04**	**17.74**	**100.00**
85	**67**	**49**	**27**	**17**	**160**
	41.88	**30.63**	**16.88**	**10.62**	**100.00**
Total	**1,099**	**570**	**330**	**182**	**2,181**
	50.39	**26.13**	**15.13**	**8.34**	**100.00**

Pearson chi2(30) = 159.7123 Pr = 0.000

Tableau 47. Socre de Gleason entre les différents départements de l'étude

d. Départements et scores pronostiques de D'AMICO

	Scores de d'AMICO				
Département	**bon**	**moyen**	**mauvais**	**nsp**	**Total**
14	**15**	**86**	**85**	**0**	**186**
	8.06	**46.24**	**45.70**	**0.00**	**100.00**
25	**21**	**95**	**60**	**1**	**177**
	11.86	**53.67**	**33.90**	**0.56**	**100.00**
34	**24**	**92**	**68**	**1**	**185**
	12.97	**49.73**	**36.76**	**0.54**	**100.00**
38	**19**	**78**	**80**	**1**	**178**
	10.67	**43.82**	**44.94**	**0.56**	**100.00**
44	**26**	**77**	**61**	**0**	**164**
	15.85	**46.95**	**37.20**	**0.00**	**100.00**
50	**10**	**70**	**80**	**0**	**160**
	6.25	**43.75**	**50.00**	**0.00**	**100.00**
67	**33**	**73**	**60**	**2**	**168**
	19.64	**43.45**	**35.71**	**1.19**	**100.00**
68	**28**	**66**	**70**	**1**	**165**
	16.97	**40.00**	**42.42**	**0.61**	**100.00**
80	**18**	**74**	**85**	**1**	**178**
	10.11	**41.57**	**47.75**	**0.56**	**100.00**
81	**29**	**75**	**43**	**1**	**148**
	19.59	**50.68**	**29.05**	**0.68**	**100.00**
85	**17**	**55**	**58**	**1**	**131**
	12.98	**41.98**	**44.27**	**0.76**	**100.00**
Total	**240**	**841**	**750**	**9**	**1,840**
	13.04	**45.71**	**40.76**	**0.49**	**100.00**

Pearson chi2(30) = 53.2105 Pr = 0.006

Tableau 48. **Score de D'Amico** entre les différents départements de l'étude

On note ici une grande variation dans la répartition en groupe à risque selon les départements. Dans la mesure où le score de D'Amico est fondé sur le PSA, les données du TR et le Score de Gleason, on peut suggérer des différences géographiques d'interprétation de ces éléments bien que le PSA, résultat biologique bien contrôlé soit aussi soumis à une telle variabilité, ou d'autres causes, peut être environnementales.

Polluants environnementaux et cancer de la prostate. Action OPEPS 1.5

L'étiologie du cancer de la prostate reste largement méconnue. Cependant, la participation de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux est fortement suspectée. Les substances chimiques d'origine anthropique suscitent de nombreuses interrogations quant à leur rôle dans la survenue de la maladie. Divers recherches épidémiologiques ont montré, de manière consistante, la présence d'un excès de risque de cancer de la prostate chez les populations agricoles par rapport à la population générale. L'hypothèse qu'un tel excès de risque soit relié à l'utilisation de pesticides a fait l'objet de nombreuses publications. Pourtant, et jusqu'à ce jour, il n'a pas été possible de mettre en évidence, à quelques exceptions près, d'association significative entre l'exposition à un pesticide ou à une famille chimique de pesticides et la survenue du cancer de la prostate. Des recherches ont également porté sur le rôle des métaux traces comme le cadmium ou des polluants d'origine industriels comme les biphényls polychlorés, sans qu'à ce jour des certitudes aient été acquises. Finalement, l'influence des expositions a` des substances chimiques de type perturbateurs endocriniens dans la survenue du cancer de la prostate est un domaine encore largement inexploré d'un point de vue épidémiologique. Répondre à ces interrogations exigera dans l'avenir des études rigoureuses comprenant des mesures objectives, qualitatives et quantitatives, des expositions et intégrant des facteurs individuels de susceptibilité permettant de préciser les interactions gêne–environnement.

Quel est le rôle de l'alimentation dans Le cancer de la prostate ? Action OPEPS 1.5

L'alimentation semble donc jouer un rôle essentiel dans la genèse et le développement du cancer de la prostate. Pour en approcher les facteurs et leurs mécanismes plusieurs étapes sont à franchir par l'intermédiaire de plusieurs types d'études cliniques et biologiques :
Les hypothèses du rôle de certains nutriments sont apportées par les études d'observation. Les études expérimentales peuvent en éclairer les mécanismes et apporter un lien de causalité, mais la preuve de l'implication de certains nutriments dans la genèse et le développement du cancer de la prostate ne peut être apportée que par des études d'intervention, au mieux randomisées. Les limites de ces études d'intervention étant la latence de ce cancer impliquant un long suivi des populations étudiées, les éventuelles synergies entre nutriments et entre leurs doses quotidiennes alors que les études n'analysent le plus souvent qu'un seul ou peu de nutriments à la fois et à des doses arbitraires.
Enfin pour avoir un intérêt en clinique, en prévention ou en traitement, il faut que ces données aient une applicabilité clinique, par exemple des doses de nutriments actifs accessibles ou des modifications diététiques réalistes. Enfin le polymorphisme génétique intervient interdisant toute conclusion absolue sur des populations qui ne sont pas homogènes et obligeant à une certaine prudence sur l'extrapolation éventuelle de résultats obtenus sur d'autres types de population que celle dont on a la charge.

Les principaux facteurs nutritionnels possiblement impliqués dans Le cancer de la prostate sont les suivants :

1. Adiposité et excès énergétique
2. Graisses alimentaires
    a. Graisses saturées
    b. Acides gras polyinsaturés
3. Produits laitiers, calcium et vitamine D
4. Plantes
    a. Soja
    b. Fruits et légumes (caroténoïdes, jus de grenade, oignions, crucifères, pépins de raisin)
    c. Thé
5. Minéraux et vitamines (sélénium, vitamine E et zinc)

Au total,

1- Le rôle de l'alimentation comme facteur favorisant ou protecteur du cancer de la prostate est soutenu par plusiuers études expérimentales, observations cliniques et études d'intervention

2- Parmi les facteurs favorisant le risque de cancer de la prostate, le rôle de l'apport énergétique en particulier par les graisses saturées a été démontré.

3- À l'inverse, le rôle probable protecteur des oméga 3, du lycopène, du jus de grenade et de la vitamine D ont été montrés.

4- Une information et une éducation de la population et des médecins est donc nécessaire, en parallèle d'une action sur l'industrie alimentaire pour limiter les apports énergétiques et favoriser la consommation d'aliments potentiellement protecteurs. Mais il est difficile de modifier les habitudes alimentaires d'une population, et ces modifications sont liées, en France, aux conditions socio-économiques : par exemple, l'adhérence à la recommandation de consommations de fruits et de légumes est d'autant plus suivie que le niveau socio-économique est élevé (62).

5- Il est donc logique et équitable d'étudier l'utilisation de suppléments diététiques en parallèle de l'information nutritionnelle en pratique clinique. L'adhérence de la population française au principe des suppléments alimentaires est forte (63), et on a par exemple observé qu'un apport quotidien en vitamine C (120 mg), E (30 mg), bétacarotène (6 mg), et sélénium (100 microgrammes), associé à 20 mg de zinc divisait par deux le risque de survenue du chez les hommes ayant un PSA normal (< 3ng/ml) à l'inclusion (Etude SUVIMAX) (64).

6- D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données et envisager alors d'étendre cette prévention du cancer de la prostate à la population française dans son ensemble

e. Traitement principal en fonction du département

- **Tumeurs localisées**

Pour les tumeurs localisées, la répartition des traitements est très différente dans les différents départements de l'étude. Les prostatectomies sont réalisées dans 12% des cas dans la Manche et dans plus de la moitié des cas (50,7%) dans le Tarn. La radiothérapie est réalisée dans 14% des cas dans la Somme et dans 45,2% dans le Calvados.

- **Tumeurs localisées : traitement réalisé en fonction des groupes pronostiques D'Amico**

Tableau : Relation entre les groupes à risques de D'Amico et le mode de traitement selon les départements

Groupes de D'Amico	**Faible risque de récidive**					**Risque de récidive intermédiaire**					**Risque de récidive élevé**				
% Traitement / Département	**Prostatectomie**	**Radiothérapie**	**Suppression**	**Autres**	**Effectifs**	**Prostatectomie**	**Radiothérapie**	**Suppression**	**Autres**	**Effectifs**	**Prostatectomie**	**Radiothérapie**	**Suppression**	**Autres**	**Effectifs**
14	26,7%	33,3%	6,7%	33,3%	**15**	36,5%	45,9%	4,7%	12,9%	**85**	10,6%	47,1%	28,2%	14,1%	**85**
25	33,3%	14,3%	9,5%	42,9%	**21**	35,8%	22,1%	12,6%	29,5%	**95**	15%	25%	40%	20%	**60**
34	52,2%	8,7%	8,7%	30,4%	**23**	46,7%	26,1%	19,6%	7,6%	**92**	14,7%	26,5%	51,5%	7,4%	**68**
38	26,3%	36,9%	10,5%	26,3%	**19**	48,7%	31,6%	5,3%	14,4%	**76**	16,7%	30,7%	38,5%	14,1%	**78**
44	80,8%	0%	0%	19,2%	**26**	50%	19,7%	9,2%	21,1%	**76**	28,3%	31,7%	31,7%	8,3%	**60**
50	0%	40%	20%	40%	**10**	20%	32,9%	32,9%	14,2%	**70**	6,3%	40%	35%	18,7%	**80**
67	42,4%	12,1%	0%	45,5%	**33**	41,1%	19,2%	6,8%	32,9%	**73**	25%	35%	28,3%	11,7%	**60**
68	25%	28,6%	3,5%	42,9%	**28**	34,8%	16,7%	27,3%	21,2%	**66**	11,4%	37,1%	34,3%	17,2%	**70**
80	61,1%	0%	11,1%	27,8%	**18**	38,6%	20%	18,5%	22,9%	**70**	13,6%	13,6%	58%	14,8%	**81**
81	66,7%	11,1%	0%	22,2%	**27**	57,3%	24%	5,3%	13,4%	**75**	32,6%	13,9%	32,6%	20,9%	**43**
85	47,1%	17,6%	0%	35,3%	**17**	44,4%	29,6%	5,6%	20,4%	**54**	12,5%	30,4%	51,7%	5,4%	**56**

La répartition des types de traitement par groupe pronostique de D'Amico était très différentes selon les départements. Les résultats du groupe de bon pronostic doivent être interprétés avec prudence compte tenu du faible nombre de patients considérés.

Pour les tumeurs étendues, les traitements ne varient pas d'une manière significative en fonction des départements.

Conclusion

On peut retenir de cette étude de haute résolution les points suivants :

1. L'étude de haute résolution sur Le cancer de la prostate a été réalisée par FRANCIM sur un échantillon représentatif d'hommes ayant eu un diagnostic de cancer de la prostate porté en 2001 (200 cas dans 11 départements).
2. Les circonstances de diagnostic peuvent se résumer comme suit : 33% des hommes ne présentaient aucun symptôme au moment du diagnostic (lié au cancer ou à un trouble fonctionne prostatique, obstructif ou irritatif), 42% des dosages de PSA qui ont conduit au diagnostic étaient des dosages effectués dans une intention de dépistage, 5,1% des cancers de la prostate avaient un PSA inférieur à 4 ng/ml
3. Lors du diagnostic, 27% des cancers de la prostate étaient non décelables cliniquement, 58% des cancers étaient décelables cliniquement, mais restaient limités à la prostate, 10,2% avaient des métastases ganglionnaires ou à distance.
4. Seulement 13,04% des tumeurs localisées étaient classées à bas risque de récidive biologique après traitement curatif local, 45,71 % classées en risque intermédiaire et 40, 76% à haut risque.
5. Il existe une différence très significative des stades au moment du diagnostic dans les différents départements de l'étude.
6. On réalise plus de prostatectomies dans le secteur privé pour les tumeurs localisées, et les alternatives thérapeutiques autres que la prostatectomie, la radiothérapie ou la suppression hormonale sont plus souvent proposées dans le secteur public.
7. Pour les tumeurs étendues, la suppression hormonale est le traitement le plus fréquemment utilisé, quelque soit le secteur d'activité.
8. Pour les tumeurs localisées, les traitements sont statistiquement très différents dans les différents départements de l'étude. Les

prostatectomies sont réalisées dans 12% des cas dans la Manche et dans plus de la moitié des cas (50,7%) dans le Tarn. La radiothérapie est réalisée dans 14% des cas dans la Somme et dans 45,2% dans le Calvados.

Parcours de soins

Le type de bilan d'extension réalisé à été analysé dans l'étude de haute résolution de Francim sur les 2181 cas de cancer de la prostate diagnostiqués en 2001 (âge moyen de 71,3 ans).

L'examen TDM, effectué dans 49,06% des cas, s'avérait normal dans 86,45% des cas et pathologique dans 4,86% ; la scintigraphie osseuse (pratiquée dans 67,81 % des cas). était normale dans 83,77 % des cas et pathologique dans 8,92% ; et l'IRM (réalisée dans 6,88% des cas), normale dans 67,33% des cas et pathologique dans 20% :

Tableau 49. : fréquences de réalisation et résultats du bilan d'extension

Variable	Réalisée (%)	Résultat	%
TDM	49.06	**normal**	86.45
		suspect	6.45
		pathologique	4.86
IRM	6.88	**normal**	67.33
		suspect	11.33
		pathologique	20.00
Scintigraphie osseuse	67.81	**normal**	83.77
		suspect	6.02
		pathologique	8.92

D'autre part, des radiographies du rachis étaient pratiquées dans 4,68 % des cas pour un résultat normal dans 58,82 % des cas et pathologique dans 19,61 % ; une radiographie de bassin pratiquée dans 3,99% de cas était normale dans 54,02% des cas et pathologique dans 26,44% ; et la radiographie du thorax pratiquée dans 22,80 % des cas, s'avérait normale dans 91,75% des cas et pathologique dans 1,81%.

Au total, la répartition en stades TNM 1997 montrait 27% des cancers T1a-b-c révélés suite à une augmentation de la valeur du PSA ou une résection de la prostate, sans anomalie palpable de la prostate, 58% des cancers T2 palpables mais limités à la prostate et 10,2% présentant des métastases ganglionnaires ou à distance.

Au-delà de 80 ans, seuls 17,74% des cancers étaient révélés avec une tumeur non palpable (30% avant 70 ans) et 17,74% des cancers se présentaient sous une forme métastatique ganglionnaire ou à distance (moins de 7,6% entre 60 et 70 ans et tout de même 9,33% chez les homme de moins de 60 ans).

Tableau 50. : répartition des stades au diagnostic

TNM 97	Nombre	%
T1	583	26.73
T2	1,257	57.63
T3T4	63	2.89
N+M+	222	10.18
Nsp	56	2.57
Total	2,181	100.00

On notait un score de Gleason de moins de 6 dans 50,4 % des cas, de 7 dans 26.13 % et supérieur à 7 dans 15.13 % (8.34 % Gleason inconnus).

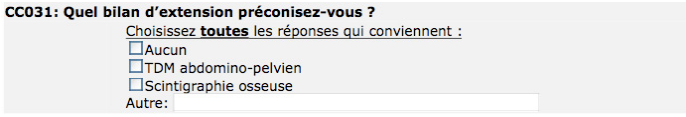
Si on se rapporte à la classification de d'Amico, seulement 13,04% des tumeurs localisées étaient classées à bas risque de récidive biologique, 45,71 % étaient classées en risque intermédiaire et 40, 76% en haut risque.

Enquête UroFrance sur les prises en charge initiales par les urologues ou radiothérapeutes

L'objectif de cette enquête était de connaître l'attitude thérapeutique initiale proposée par des urologues et radiothérapeutes chez des patients–type (cas cliniques de pratique quotidienne) dont le diagnostic a été réalisé suite à un dépistage individuel.

Les urologues et radiothérapeutes ont été contactés par courrier électronique (lettre informatique AFU) et disposaient d'un mois pour répondre à cette enquête. Les fichiers de l'AFU (Association française d'urologie) et de la SFRO (Société Française de Radiothérapie Oncologique) ont servi de base pour les envois électroniques. Les jeunes urologues en formations, membres de l'AFUF ont également été sollicités pour participer à cette enquête.

En fonction des situations cliniques proposées, les praticiens interrogés devaient identifier les bilans d'extension qu'ils proposeraient ainsi que les différentes options thérapeutiques qu'ils proposeraient et discuteraient avec le patient, puis indiquer celle qu'ils retiendraient, avait leur préférence et suggèreraient au patient de retenir.

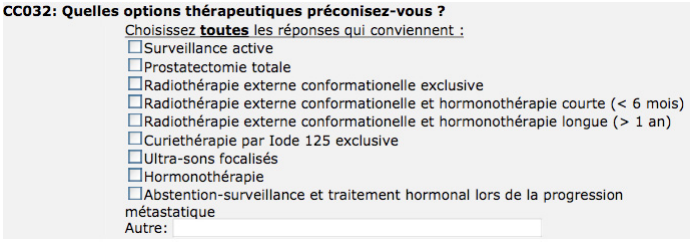

CC031: Quel bilan d'extension préconisez-vous ?

Choisissez **toutes** les réponses qui conviennent :

- ☐ Aucun
- ☐ TDM abdomino-pelvien
- ☐ Scintigraphie osseuse

Autre:

Théoriquement, pour permettre toutes les prises en charges possibles du patient, tous les traitements retenus par le référentiel AFU-SFRO de 2007 étaient présentés dans la liste des choix possibles.


CC032: Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?

Choisissez **toutes** les réponses qui conviennent :

- ☐ Surveillance active
- ☐ Prostatectomie totale
- ☐ Radiothérapie externe conformationelle exclusive
- ☐ Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)
- ☐ Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)
- ☐ Curiethérapie par Iode 125 exclusive
- ☐ Ultra-sons focalisés
- ☐ Hormonothérapie
- ☐ Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique

Autre:

CC033: Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?

Choisissez **seulement une** des réponses suivantes :

- ☐ Surveillance active
- ☐ Prostatectomie totale
- ☐ Radiothérapie externe conformationelle exclusive
- ☐ Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)
- ☐ Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)
- ☐ Curiethérapie par Iode 125 exclusive
- ☐ Ultra-sons focalisés
- ☐ Hormonothérapie
- ☐ Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique

Faites le commentaire de votre choix ici :

RESULTATS

Participation

Le questionnaire a été adressé aux 1033 urologues qui ont donné leur adresse mail à l'AFU (sur environ 1200 urologues en France) et aux 513 radiothérapeutes français par la SFRO. Au total, 301 urologues et 61 radiothérapeutes ont répondu à ce questionnaire. Ceci correspond à 29,1% et 11,9 % de réponse parmi les urologues et radiothérapeutes sollicités, soit 25% et 11,9% de l'effectif national des urologues et radiothérapeutes.

La différence entre les deux spécialités peut s'expliquer par :

1- le nombre de praticiens exerçant dans chaque discipline (1200 urologues, 500 radiothérapeutes)

2- la spécialisation de nombreux radiothérapeutes, en particulier dans les grands centres, dans d'autres domaines de la cancérologie (cancer du sein, ou ORL) qui n'ont pas répondu au questionnaire alors qu'une majorité d'urologues prend en charge des patients atteints de cancer de la prostate.

3- les urologues sont davantage rodés à répondre ce type d'enquêtes flash pour lesquelles ils sont fréquemment sollicités par le canal de la *lettre info AFU*.

Quelle est votre spécialité ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Urologie	301	82.69%
Radiothérapie	61	16.76%
Oncologie médicale	1	0.27%
Autre	1	0.27%

La légère prépondérance des praticiens libéraux (55,2%) est apparente. Il y a en effet une répartition 2/3 – 1/3 entre les urologues libéraux et les hospitaliers. La faible fréquence de représentation des centres de lutte contre le cancer s'explique par l'absence d'urologues travaillant exclusivement dans ces structures et l'hyperspécialisation des radiothérapeutes des centres.

Indiquez votre lieu d'exercice :		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
CHU	94	25.82%
Centre de lutte contre le cancer	18	4.95%
CHR	51	14.01%
PSPH	21	5.77%
Activité libérale	201	55.22%
Autre	10	2.75%

La participation aux RCP

Il est intéressant de noter que quasiment tous les praticiens participent à une RCP régulièrement et au moins deux fois par mois (78,6%).

Participez-vous à une RCP (réunion de concertation pluri-disciplinaire) de cancérologie urologique régulière ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Oui	347	95.33%
Non	17	4.67%

Si OUI, à quelle fréquence ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	18	4.95%
Hebdomadaire	118	32.42%
Bimensuelle	168	46.15%
Mensuelle	50	13.74%
Autre	10	2.75%

Dans la moitié (52.8%) des cas tous les dossiers sont présentés en RCP. Lorsque tous les dossiers ne peuvent être présentés en RCP, sont favorisés prioritairement les dossiers relatifs à une récidives (41%), à la possibilité d'inclusion dans un protocole (31%) et aux stades défavorables (27%).

Pour les patients aux stades favorables et intermédiaires, donc ceux qui seront le plus fréquemment détectés par le dépistage, le praticien ne consulte que peu la RCP et décide du traitement en suivant les référentiels existants dans lesquels un consensus de prise en charge est établi, et ce quel que soit l'âge du patient.

Si OUI, combien de dossiers de cancer de prostate présentez-vous personnellement en moyenne par mois ?		
Calcul	**Résultat**	
Minimum	0	
Maximum	50	

Si OUI, combien de dossiers de cancer de prostate au total sont présentés par mois en RCP ?		
Calcul	**Résultat**	
Minimum	0	
Maximum	450	

Si OUI, quels type de dossiers de cancers de prostate présentez-vous à cette RCP ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Tous les dossiers	192	52.75%
Les stades favorables	17	4.67%
Les stades intermédiaires	54	14.84%
Les stades défavorables	98	26.92%
Les patients jeunes	59	16.21%
Les patients âgés (> 70 ans)	33	9.07%
Les patients avec comorbidités	66	18.13%
Lors du diagnostic initial	72	19.78%
Après récidive ou progression	149	40.93%
Les patients éligibles pour un protocole	115	31.59%

Les cas cliniques étudiés

L'objectif retenu pour le questionnaire était de :

1- sélectionner des situations cliniques courantes de pratique quotidienne afin d'évaluer s'il existait des variations de pratique plutôt que de choisir des cas complexes sur lesquels la disparité des réponses aurait été attendue.

2- envisager les différents groupes pronostiques de D'Amico,

3- envisager tous les groupes d'age : jeunes (moins de 70 ans), intermédiaires (75 ans) et avancés (> 80 ans) pour bien apprécier l'effet de l'age sur les propositions de prise en charge.

4- n'envisager que les stades localisés et localement avancés. Les stades métastatiques ganglionnaires ou métastatiques à distance répondant principalement à une option d'hormono-suppression, il n'a pas été décidé de proposer de cas clinique les concernant.

Les tableaux 1 et 2 donnent les principales caractéristiques des situations cliniques envisagées pour le traitement des cancers localisés de la prostate. Les cas cliniques étaient proposés dans une cohérence de progression de la gravité de la maladie partant d'une situation de base : risque faible de D'Amico proposé à différents ages puis progression selon D'Amico, jusqu'aux tumeurs localement avancées également à différents âges.

Le tableau 3 explore les attitudes concernant la prise en charge connaissance des résultats pathologiques de la prostatectomie totale.

Tableau 1	Cas Clinique 1	Cas Clinique 2	Cas Clinique 3	Cas Clinique 4	Cas Clinique 5
THÈME ÉTUDIÉ	**Risque faible Homme jeune**	Risque faible **Homme âgé**	Risque intermédiaire (**fourchette basse)** et homme jeune	R intermédiaire (fourchette basse) et **homme âgé**	R intermédiaire (fourchette base) homme très âgé
Age	65 ans	**75 ans**	65 ans	**75 ans**	**81 ans**
Comorbidités	0		0		
PSA	**4,5 ng/ml**		**8,5 ng/ml**		
PSA antérieurs	Non connus		Non connus		
TR	Normal		Normal		
Volume prostate	40cc		40cc		
Signes fonctionnels urinaires	Aucun		Aucun		
Stade	T1c		T1c		
Gleason	**6 (3+3)**		**7 (3+4)**		
Nb PBP +	2/12 lobe moy droit		2/12 lobe moy droit		
Longueur cancer	2 mm/ 10 mm et 3mm/ 13 mm		2 mm/ 10 mm et 3mm/ 13 mm		
TDM	0		0		
IRM	**0**		**Pas de franchissement cancer de la prostate sulaire ni d'atteinte des VS ; Pas d'adénopathies décelables**		
Scinti	0		0		
Question 1	Quels bilans complémentaires ?				
Question 2	Quelles options de traitement proposez vous ?				
Question 2	Quel traitement suggérez vous plus particulièrement ?				

Tableau	Cas Clinique 6	Cas Clinique 7	Cas Clinique 8
Situation évaluée	Risque élevé (fourchette haute). Homme jeune	Risque élevé (fourchette haute). Homme âgé	R intermédiaire (fourchette haute). Homme jeune
Age	65 ans	**75 ans**	**65 ans**
Comorbidités	0		0
PSA	**13 ng/ml**		17 ng/ml
PSA antérieurs	Non connus		Non connus
TR	Nodule lobe droit doute extension extra-prostatique apex et médian droit		**Normal**
Volume prostate	40cc		40cc
Signes fonctionnels urinaires	Aucun		Aucun
Stade	T3a		-
Gleason	**7 (4+3)**		**7 (4+3)**
Nb PBP +	4 biopsies positives sur 12 dans les deux lobes		4 biopsies positives sur 12 dans les deux lobes
Longueur cancer	45 mm tumoraux/ 112 mm prélevés		85 mm tumoraux/ 120 mm prélevés
TDM	0		0
IRM	Atteinte des deux lobes prostatiques. Franchissement cancer de la prostate sulaire, pas d'atteinte des VS ; Pas d'adénopathies décelables		Atteinte des deux lobes prostate. Franchissement cancer de la prostate sulaire. Pas d'atteinte des VS ; Pas d'adénopathies décelables
Scinti	Normale		Normale
Question 1	Quelles options de traitement proposez vous ?		
Question 2	Quel traitement suggérez vous plus particulièrement ?		

Tableau 3	Cas Clinique 9	Cas Clinique 10	Cas Clinique 10
Situation évaluée	Risque intermédiaire D'Amico (fourchette basse), homme jeune		
Age	65 ans		
Comorbidités	0		
PSA	8 ng/ml		
PSA antérieurs	Non connus		
TR	Normal		
Signes fonctionnels urinaires	Aucun		
Nb PBP +	4 biopsies positives sur 12 dans les deux lobes		
Stadification pré opératoire	T1c N0 M0		
Gleason	**7 (4+3)**	7 (3+4)	
Scintigraphie osseuse	Normale		
Réalisation d'une prostatectomie totale			
Stadification pathologique	pT3a R0 pN0 M0 Gleason 7(4+3)	pT3a **R1** pN0 M0 Gleason 7(4+3)	pT3a R1 pN0 M0 Gleason 7(4+3)
Nadir PSA	indétectable	indétectable	indétectable
	-		Surveillance initiale.PSA. PSA à 0,15 ng/ml à 8 mois PSA à 0,30 ng/ml à 18 mois
Question 1	Quelles options de traitement proposez vous ?		
Question 2	Quel traitement suggérez vous plus particulièrement?		

Cas N°1 : Groupe favorable – 65 ans

Cas clinique N°01 : Groupe favorable – 65 ans
Un patient âgé de **65 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 4,5 ng/ml**

Toucher rectal : Normal
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Volume prostatique échographique : 40 cc

Biopsies : 2 biopsies positives sur 12 dans le lobe moyen droit
Score de **Gleason 6 (3+3)**

Longueur tumorale : 2 mm/10 mm et 3 mm/13 mm

Aucun bilan d'extension n'est recommandé dans les référentiels ; cependant prés de 20% des praticiens réalisent une scintigraphie osseuse et un scanner abdomino-pelvien dont la rentabilité est très faible. L'IRM prostatique qui n'a d'autre but que de détecter une extension extra-cancer de la prostate sulaire est prescrite dans 30% des cas, là encore probablement en excès, vu le risque faible d'une telle atteinte dans le cas présenté.

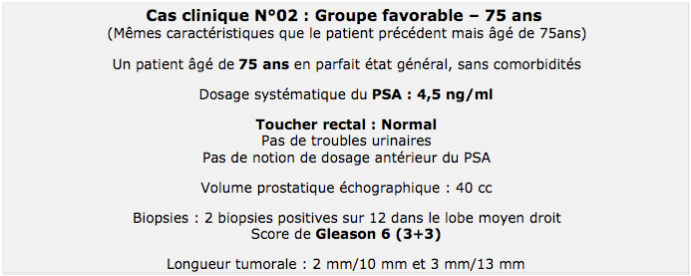
Les options thérapeutiques possibles énoncées dans les référentiels actuels sont la surveillance active, la chirurgie, la radiothérapie externe et la curiethérapie. Si la chirurgie est régulièrement proposée, seuls 32% proposent une surveillance active, probablement car les données à long terme ne sont pas encore parfaitement connues. Cette prise en charge fait l'objet d'un protocole national de recherche (SURACAP). La radiothérapie externe et la curiethérapie ne sont proposées que dans 60 et 70% des cas respectivement. De plus, la prostatectomie est l'option de choix retenue par 75% des praticiens interrogés. La chirurgie reste considérée comme la technique la plus efficace pour traiter le cancer de bon pronostic de l'homme jeune.

Quel bilan d'extension préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Aucun	155	42.58%
TDM abdomino-pelvien	68	18.68%
IRM prostate	144	39.56%
Scintigraphie osseuse	52	14.29%
Autre	7	1.92%

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance active	118	32.42%
Prostatectomie totale	345	94.78%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	219	60.16%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	258	70.88%
Ultra-sons focalisés	7	1.92%
Hormonothérapie	0	0.00%
Autre	2	0.55%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	17	4.67%
Surveillance active	21	5.77%
Prostatectomie totale	270	74.18%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	10	2.75%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	44	12.09%
Ultra-sons focalisés	1	0.27%
Hormonothérapie	1	0.27%

Cas N°2 : Groupe favorable – 75 ans



Les remarques sont identiques au cas clinique précédent sur le bilan d'extension.

L'option de surveillance active est là beaucoup plus largement proposée, compte tenu de l'âge du patient. Il y a certainement pour certains une confusion entre surveillance active et surveillance-abstention. Il y aura probablement peu de place pour un traitement curatif après quelques années de surveillance active, vu l'age du patient. La chirurgie n'est plus proposée que par 25% des praticiens interrogés et la radiothérapie externe devient l'arme thérapeutique de choix. A noter qu'un traitement par ultra-sons focalisés est une option pour 25% des médecins ayant participé à cette enquête.

Parmi les choix thérapeutiques, la radiothérapie externe est plus fréquemment retenue que la surveillance active, alors que l'abstention avec traitement hormonal à la progression métastatique (avec donc une approche palliative) n'est retenue que dans 7% des cas.

Quel bilan d'extension préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Aucun	193	53.02%
TDM abdomino-pelvien	76	20.88%
IRM prostate	96	26.37%
Scintigraphie osseuse	49	13.46%
Autre	5	1.37%

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance active	207	56.87%
Prostatectomie totale	93	25.55%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	279	76.65%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	181	49.73%
Ultra-sons focalisés	98	26.92%
Hormonothérapie	16	4.40%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	62	17.03%
Autre	0	0.00%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	10	2.75%
Surveillance active	85	23.35%
Prostatectomie totale	29	7.97%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	137	37.64%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	51	14.01%
Ultra-sons focalisés	25	6.87%
Hormonothérapie	1	0.27%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	26	7.14%

Cas N°3 : Groupe intermédiaire – 65 ans

Cas clinique N°03 : Groupe intermédiaire – 65 ans
Un patient âgé de **65 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 8,5 ng/ml**

Toucher rectal : Normal
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Volume prostatique échographique : 40 cc

Biopsies : 2 biopsies positives sur 12 dans le lobe moyen droit
Score de **Gleason 7 (3+4)**

Longueur tumorale : 2 mm/10 mm et 3 mm/13 mm

IRM : Pas de franchissement capsulaire ni d'atteinte des VS ; Pas d'adénopathies décelables

Dans le cadre du groupe intermédiaire, la prescription d'un bilan plus complet comportant scanner abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse est justifiée (mais non obligatoire) et n'est réalisée que par 50% des praticiens.

Là encore, la chirurgie est proposée dans 95% des cas, ce qui est logique compte tenu de l'absence d'extension extra-cancer de la prostate sulaire. La radiothérapie externe, seule ou en association avec une hormonothérapie, est proposée également dans 90% des cas. La curiethérapie, dont l'indication devient limite compte tenu du score de Gleason reste une option pour 20% des praticiens.

Dans ce cas, où un seul facteur de gravité est retrouvé, la chirurgie reste la solution idéale pour la plupart des praticiens (85,5%), la radiothérapie n'étant réalisée que dans moins de 9% des cas.

Quel bilan d'extension préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Aucun	107	29.40%
TDM abdomino-pelvien	150	41.21%
Scintigraphie osseuse	184	50.55%
Autre	41	11.26%

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance active	6	1.65%
Prostatectomie totale	349	95.88%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	179	49.18%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	115	31.59%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	33	9.07%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	80	21.98%
Ultra-sons focalisés	5	1.37%
Hormonothérapie	0	0.00%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	2	0.55%
Autre	4	1.10%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	16	4.40%
Surveillance active	1	0.27%
Prostatectomie totale	304	83.52%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	11	3.02%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	17	4.67%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	4	1.10%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	10	2.75%
Ultra-sons focalisés	1	0.27%
Hormonothérapie	0	0.00%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	0	0.00%

Cas N°4 : Groupe intermédiaire – 75 ans

Cas clinique N°04 : Groupe intermédiaire – 75 ans
(Même caractéristiques que le patient précédent mais âgé de 75 ans)

Un patient âgé de **75 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 8,5 ng/ml**

Toucher rectal : Normal
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Volume prostatique échographique : 40 cc

Biopsies : 2 biopsies positives sur 12 dans le lobe moyen droit
Score de **Gleason 7 (3+4)**

Longueur tumorale : 2 mm/10 mm et 3 mm/13 mm

IRM : Pas de franchissement capsulaire ni d'atteinte des VS ; Pas d'adénopathies décelables

Le bilan d'extension reste pratiqué une fois sur deux. A cet âge, comme dans le cas N°2, la chirurgie n'est plus retenue que dans 25% des cas. La surveillance active, malgré le score de Gleason qui est une contre-indication relative à cette attitude, est proposée par 11% des praticiens. Majoritairement, c'est la radiothérapie externe qui est proposée et réalisée, et associée dans la moitié des cas à une hormonothérapie ; prés de 18% des praticiens proposent même hors recommandation une hormonothérapie longue, alors que celle-ci n'a clairement démontré son intérêt que pour des formes plus évoluées.

Quel bilan d'extension préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Aucun	111	30.49%
TDM abdomino-pelvien	147	40.38%
Scintigraphie osseuse	179	49.18%
Autre	16	4.40%

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance active	41	11.26%
Prostatectomie totale	88	24.18%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	199	54.67%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	138	37.91%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	65	17.86%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	59	16.21%
Ultra-sons focalisés	71	19.51%
Hormonothérapie	24	6.59%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	37	10.16%
Autre	2	0.55%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	17	4.67%
Surveillance active	8	2.20%
Prostatectomie totale	30	8.24%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	115	31.59%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	95	26.10%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	44	12.09%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	19	5.22%
Ultra-sons focalisés	22	6.04%
Hormonothérapie	4	1.10%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	10	2.75%

Cas N°5 : Groupe intermédiaire – 81 ans

Cas clinique N°05 : Groupe intermédiaire – 81 ans
(Même caractéristiques que le patient précédent mais âgé de 81 ans)

Un patient âgé de **81 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 8,5 ng/ml**

Toucher rectal : Normal
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Volume prostatique échographique : 40 cc

Biopsies : 2 biopsies positives sur 12 dans le lobe moyen droit
Score de **Gleason 7 (3+4)**

Longueur tumorale : 2 mm/10 mm et 3 mm/13 mm

IRM : Pas de franchissement capsulaire ni d'atteinte des VS ; Pas d'adénopathies décelables

Les données cliniques scientifiques concernant cette tranche d'âge sont rares. Il était intéressant d'évaluer l'approche thérapeutique pour cette population qui va devenir de plus en plus fréquente.

La plupart des praticiens ne réalisent pas de bilan d'extension, ce qui correspond au choix thérapeutique majoritaire (50% des réponses): abstention-surveillance et traitement hormonal à la récidive métastatique. De même, 30% des praticiens proposent de démarrer d'emblée une hormonothérapie. La surveillance active est une option dans 35% des cas, mais la distinction avec abstention-surveillance n'a peut-être pas été faite par tous les collègues interrogés : la surveillance active présuppose en effet que l'on réalisera un traitement à visée curative à la progression biologique.

Malgré l'âge élevé, 20% des praticiens conseillent encore à leurs patients un traitement curatif (radiothérapie externe ± hormonothérapie). La majorité considère par contre que le cancer de prostate a peu de chance, compte tenu de l'espérance de vie, d'écourter la durée de vie ou d'altérer la qualité de vie des patients.

Quel bilan d'extension préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Aucun	199	54.67%
TDM abdomino-pelvien	79	21.70%
Scintigraphie osseuse	117	32.14%
Autre	10	2.75%

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance active	128	35.16%
Prostatectomie totale	6	1.65%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	89	24.45%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	66	18.13%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	26	7.14%
Curiethérapie par Iode 125	14	3.85%
Ultra-sons focalisés	47	12.91%
Hormonothérapie	109	29.95%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	191	52.47%
Autre	5	1.37%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	17	4.67%
Surveillance active	69	18.96%
Prostatectomie totale	0	0.00%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	36	9.89%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	31	8.52%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	12	3.30%
Curiethérapie par Iode 125	2	0.55%
Ultra-sons focalisés	8	2.20%
Hormonothérapie	48	13.19%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	141	38.74%

Cas N°6 : Groupe défavorable – 65 ans

Cas clinique N°06 : Groupe défavorable – 65 ans
Un patient âgé de **65 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 13 ng/ml**

Toucher rectal : Nodule palpable de l'ensemble du lobe droit avec un franchissement capsulaire médian et à l'apex (cT3a)
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Volume prostatique échographique : 40 cc

Biopsies : 4 biopsies positives sur 12 des deux lobes
Score de **Gleason 7 (4+3)**

Longueur tumorale : 45 mm tumoraux / 112 mm prélevés

IRM : Atteinte des deux lobes prostatiques. Un franchissement capsulaire franc est confirmé mais il n'y a pas d'atteinte des VS ; Pas d'adénopathies décelables

Scintigraphie osseuse normale

Il s'agit là d'un patient avec une extension extra-cancer de la prostate sulaire clinique et radiologique. La chirurgie devient plus délicate, mais reste une option envisageable et proposée dans 50% des cas. La proposition radiothérapie externe combinée avec une hormonothérapie longue, standard thérapeutique dans ce cas est proposé par 85% des praticiens.

Elle n'est en revanche conseillée que dans 62,4% des cas et la chirurgie est retenue dans 27% des cas.

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance active	1	0.27%
Prostatectomie totale	185	50.82%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	15	4.12%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	49	13.46%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	309	84.89%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	1	0.27%
Ultra-sons focalisés	0	0.00%
Hormonothérapie	19	5.22%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	1	0.27%
Autre	28	7.69%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	9	2.47%
Surveillance active	0	0.00%
Prostatectomie totale	99	27.20%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	3	0.82%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	23	6.32%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	227	62.36%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	1	0.27%
Ultra-sons focalisés	0	0.00%
Hormonothérapie	2	0.55%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	0	0.00%

Cas N°7 : Groupe défavorable – 75 ans

Cas clinique N°07 : Groupe défavorable – 75 ans
(Même caractéristiques que le patient précédent mais âgé de 75 ans)

Un patient âgé de **75 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 13 ng/ml**

Toucher rectal : Nodule palpable de l'ensemble du lobe droit avec un franchissement capsulaire médian et à l'apex (cT3a)
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Volume prostatique échographique : 40 cc

Biopsies : 4 biopsies positives sur 12 des deux lobes
Score de **Gleason 7 (4+3)**

Longueur tumorale : 45 mm tumoraux / 112 mm prélevés

IRM : Atteinte des deux lobes prostatiques. Un franchissement capsulaire franc est confirmé mais il n'y a pas d'atteinte des VS ; Pas d'adénopathies décelables.

Scintigraphie osseuse normale

Dans ce cas, la chirurgie n'est plus proposée que par 6% des praticiens et quasiment jamais réalisée. L'association hormonothérapie longue et radiothérapie externe est faite dans près de 90% des cas. Il est intéressant de noter donc que très peu de praticiens ne proposent pas de traitement à visée curative dans cette situation.

Le taux de traitement à visée curative proposé aux patients est le même à 65 et à 75 ans pour un cancer défavorable.

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance active	5	1.37%
Prostatectomie totale	30	8.24%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	22	6.04%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	53	14.56%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	318	87.36%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	1	0.27%
Ultra-sons focalisés	5	1.37%
Hormonothérapie	76	20.88%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	26	7.14%
Autre	11	3.02%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	9	2.47%
Surveillance active	0	0.00%
Prostatectomie totale	2	0.55%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	8	2.20%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	29	7.97%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	294	80.77%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	0	0.00%
Ultra-sons focalisés	0	0.00%
Hormonothérapie	17	4.67%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	5	1.37%

Cas N°8 : Groupe intermédiaire – 65 ans

Cas clinique N°08

Un patient âgé de **65 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 17 ng/ml**

Toucher rectal : Normal
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Volume prostatique échographique : 40 cc

Biopsies : 4 biopsies positives sur 12 des deux lobes
Score de **Gleason 7 (4+3)**

Longueur tumorale : 85 mm tumoraux / 120 mm prélevés

IRM : Atteinte des deux lobes prostatiques. A droite, franchissement capsulaire faisant classer le malade T3a par le radiologue; pas d'atteinte des VS ; pas d'adénopathies décelables

Scintigraphie osseuse normale

Il s'agit là d'un patient du groupe intermédiaire, sans anomalie au toucher rectal mais avec une lésion assez étendue classée T3a sur l'IRM. Par rapport au cas clinique N°3 (groupe intermédiaire habituel), le taux de proposition de prostatectomie chute nettement (de 95% à 52%) : un grand nombre de praticiens s'appuient donc sur les données de l'IRM pour la prise en charge de leurs patients et vont éventuellement récuser la chirurgie sur les données de celle-ci. De même, l'indication d'une hormonothérapie longue en association avec la radiothérapie est bien plus fréquente que dans le cas N°3 (De 9% à 83%). À ce moment encore, les données de l'IRM sont prises en compte pour établir la stratégie thérapeutique.

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance active	1	0.27%
Prostatectomie totale	190	52.20%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	23	6.32%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	47	12.91%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	303	83.24%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	1	0.27%
Ultra-sons focalisés	1	0.27%
Hormonothérapie	20	5.49%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	4	1.10%
Autre	38	10.44%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	10	2.75%
Surveillance active	0	0.00%
Prostatectomie totale	128	35.16%
Radiothérapie externe conformationelle exclusive	4	1.10%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	23	6.32%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	196	53.85%
Curiethérapie par Iode 125 exclusive	0	0.00%
Ultra-sons focalisés	0	0.00%
Hormonothérapie	3	0.82%
Abstention-surveillance et traitement hormonal lors de la progression métastatique	0	0.00%

Cas N°9 : Patient opéré – pT3a – R0 (résection complète)

Cas clinique N°09

Un patient âgé de **65 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 8 ng/ml**

Toucher rectal : Normal
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Biopsies : 4 biopsies positives sur 12 dans les deux lobes
Score de **Gleason 7 (4+3)**

Scintigraphie osseuse normale

Décision de **prostatectomie totale**

L'analyse de la pièce opératoire révèle un adénocarcinome prostatique présent sur les deux lobes, de score de Gleason 7 (4+3) **franchissant la capsule sur la partie médiane du lobe droit mais avec des marges négatives**
Pas d'atteinte des vésicules séminales. Pas d'atteinte ganglionnaire (6 ganglions prélevés de chaque coté).
Le PSA postopératoire (à 2 mois) est indétectable.

Il s'agit d'un patient ayant un franchissement cancer de la prostate sulaire mais sans positivité des marges d'exérèse : les données concernant le bénéfice de la radiothérapie adjuvante immédiate ne sont pas claires pour ce groupe de patients. Elle est quand même proposée, avec ou sans hormonothérapie dans près de 44% des réponses. Elle n'est cependant suggérée comme option principale que 19% des cas.

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance	287	78.85%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante	116	31.87%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante et hormonothérapie courte (< 6 mois)	29	7.97%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante et hormonothérapie longue (> 1 an)	18	4.95%
Hormonothérapie adjuvante	20	5.49%
Radiothérapie différée à la récidive biologique	164	45.05%
Hormonothérapie différée à la récidive biologique	36	9.89%
Hormonothérapie différée à la récidive clinique	6	1.65%
Autre	8	2.20%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	8	2.20%
Surveillance	192	52.75%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante	44	12.09%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante et hormonothérapie courte (< 6 mois)	15	4.12%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante et hormonothérapie longue (> 1 an)	8	2.20%
Hormonothérapie adjuvante	5	1.37%
Radiothérapie différée à la récidive biologique	88	24.18%
Hormonothérapie différée à la récidive biologique	4	1.10%
Hormonothérapie différée à la récidive clinique	0	0.00%

Cas N°10 : Patient opéré – pT3a – R1 (marges chirurgicales envahies)

Cas clinique N°10

Un patient âgé de **65 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 8 ng/ml**

Toucher rectal : Normal
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Biopsies : 4 biopsies positives sur 12 dans les deux lobes
Score de **Gleason 7 (3+4)**

Scintigraphie osseuse normale

Décision de **prostatectomie totale**

L'analyse de la pièce opératoire révèle un adénocarcinome prostatique présent sur les deux lobes, de score de Gleason 7 (4+3) **franchissant la capsule sur la partie médiane du lobe droit et des marges positives**
Pas d'atteinte des vésicules séminales. Pas d'atteinte ganglionnaire (6 ganglions prélevés de chaque coté).
Le PSA postopératoire (à 2 mois) est indétectable.

Les données sur la radiothérapie adjuvante ont montré dans ce cas un bénéfice sur le contrôle biologique de la maladie et elle devrait être systématiquement proposée en 2008, ce qui semble être largement fait (60% proposent la radiothérapie seule et 30% en association avec l'hormonothérapie). Cependant, elle n'est retenue que pour 38% des répondants, la plupart préférant probablement attendre une rechute biologique, attitude tout à fait logique.

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance	176	48.35%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante	219	60.16%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante et hormonothérapie courte (< 6 mois)	66	18.13%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante et hormonothérapie longue (> 1 an)	46	12.64%
Hormonothérapie adjuvante	16	4.40%
Radiothérapie différée à la récidive biologique	150	41.21%
Hormonothérapie différée à la récidive biologique	29	7.97%
Hormonothérapie différée à la récidive clinique	6	1.65%
Autre	17	4.67%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	14	3.85%
Surveillance	83	22.80%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante	138	37.91%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante et hormonothérapie courte (< 6 mois)	30	8.24%
Radiothérapie externe conformationelle adjuvante et hormonothérapie longue (> 1 an)	27	7.42%
Hormonothérapie adjuvante	1	0.27%
Radiothérapie différée à la récidive biologique	67	18.41%
Hormonothérapie différée à la récidive biologique	3	0.82%
Hormonothérapie différée à la récidive clinique	1	0.27%

Cas N°11 : Patient opéré – pT3a – R1 (marges chirurgicales envahies) - surveillance post-opératoire – récidive biologique

Cas clinique N°11
Un patient âgé de **65 ans** en parfait état général, sans comorbidités

Dosage systématique du **PSA : 8 ng/ml**

Toucher rectal : Normal
Pas de troubles urinaires
Pas de notion de dosage antérieur du PSA

Biopsies : 4 biopsies positives sur 12 dans les deux lobes
Score de **Gleason 7 (3+4)**

Scintigraphie osseuse normale

Décision de **prostatectomie totale**

L'analyse de la pièce opératoire révèle un adénocarcinome prostatique présent sur les deux lobes, de score de Gleason 7 (4+3) **franchissant la capsule sur la partie médiane du lobe droit et des marges positives**
Pas d'atteinte des vésicules séminales. Pas d'atteinte ganglionnaire (6 ganglions prélevés de chaque coté).
Le PSA postopératoire (à 2 mois) est indétectable.

Décision de surveillance

Le PSA s'élève à 0,15 ng/ml à 8 mois et à 0,30 ng/ml à 18 mois

Une majorité propose alors une radiothérapie externe. Il faut cependant noter qu'une hormonothérapie associée est envisagée par plus de 50% des praticiens et effectivement faite par 35% d'entre eux, et pour une durée prolongée chez près de 20%. Il faut rappeler que le bénéfice d'une hormonothérapie associée n'est pas démontré actuellement dans cette situation.

Quelles options thérapeutiques préconisez-vous ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Surveillance	35	9.62%
Radiothérapie externe conformationelle	243	66.76%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	96	26.37%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	95	26.10%
Hormonothérapie immédiate	53	14.56%
Hormonothérapie différée à la récidive clinique	14	3.85%
Autre	10	2.75%

Le patient vous demandant de le guider dans son choix, quelle est l'option que vous jugeriez la plus adaptée ou que vous proposeriez le plus couramment ?		
Réponse	**Décompte**	**Pourcentage**
Sans réponse	8	2.20%
Surveillance	12	3.30%
Radiothérapie externe conformationelle	198	54.40%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie courte (< 6 mois)	58	15.93%
Radiothérapie externe conformationelle et hormonothérapie longue (> 1 an)	71	19.51%
Hormonothérapie immédiate	16	4.40%
Hormonothérapie différée à la récidive clinique	1	0.27%

CONCLUSION

Cette enquête de pratique reflète assez justement les pratiques habituelles en 2008. La multidisciplinarité est maintenant une pratique courante en urologie attestée par la participation aux RCP.

Dans l'ensemble, les recommandations des sociétés savantes (AFU, SFRO, GETUG, AFP) sont suivies. Il faut noter quelques divergences cependant dans la réalisation des bilans d'extension ainsi que dans l'usage important (voire excessif) de l'hormonothérapie en association avec la radiothérapie externe.

La chirurgie reste pour les stades précoces l'arme thérapeutique préférée des praticiens en majorité urologues ayant participé à l'enquête, même si une information sur l'ensemble des techniques possibles semble être très régulièrement donnée au patient pour conforter son choix.

Considérant les patients âgés de 75 ans, il faut remarquer que, quelque soit le groupe pronostique D'Amico, un traitement curatif est régulièrement proposé à cet âge, plus souvent la radiothérapie externe que la chirurgie. La plupart des praticiens a donc considéré que l'âge chronologique seul n'était pas un critère sur lequel fonder une décision thérapeutique et proposent de ne pas "sous-traiter" ces patients âgés d'autant que les cas cliniques proposaient des hommes en bon état général sans comorbidités.

Utilisation des bases nationales PMSI et Assurance-Maladie : OBSERVA-PUR

La contribution du groupe Observa-pur porte sur l'apport de l'étude des bases de données existantes à propos du cancer de la prostate et de sa prise en charge thérapeutiques en France.

Les premiers résultats de ce groupe d'étude multidisciplinaire ont été obtenus dans l'analyse de la prise en charge du cancer de la prostate. Cependant, la prise en charge d'autres pathologies urologiques est étudiée comme l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP), la lithiase urinaire ou l'incontinence urinaire.

Les tableaux suivants présentent la méthodologie retenue par le groupe Observa-Pur ainsi que les bases de données utilisées pour ses analyses de la trajectoire de soins des patietns. Ces explications introductives sont importantes pour interpréter, à leur juste valeur, les résultats obtenus sur les années 2004 et 2005. Les résultats présentés ensuite sur la prescritition des dosages de PSA et les prise en charge thérapeutiques du cancer de la prostate sont des résultats préliminaires. Ils ont permis de tester la méthode et d'en démontrer l'intérêt potentiel pour les années suivantes.

Méthodologie : présentation d'Oberva-pur

Le groupe de travail :
Le groupe de travail Observa-pur (Observatoire de la prise en charge en urologie) s'est constitué en 2006. Il réunit des compétences complémentaires : biostatisticiens, informaticiens, méthodologistes, experts en PMSI et cliniciens, issus de quatre structures différentes :

- *la direction de la Stratégie, des Etudes et des Statistiques de la CNAMTS*. Cette direction a pour mission d'assurer notamment la maîtrise d'ouvrage du système informationnel et décisionnel de l'Assurance Maladie à partir duquel ont été extraites les données pour les besoins d'Observa-pur, et de produire les études permettant d'évaluer et d'améliorer l'efficience du système de soins en France, tant du point de vue de l'offre (analyse des comportements d'activité et de prescription des professionnels de santé et des établissements de santé), que de la demande (analyse des comportements des patients).
- *le service de bio statistique de l'hôpital Fernand Widal – AP HP*.
- *le service d'urologie de l'hôpital Tenon, AP HP*.
- *la direction de l'information médicale de l'hôpital Tenon*.

Les modalités de travail de ce groupe ont été validées par la CNIL.

Objectif général :
En prenant l'urologie comme domaine d'application, le but de l'Observatoire est de tester l'apport des bases de données nationales (bases hospitalières et bases de remboursement de l'Assurance Maladie) dans la connaissance de la prise en charge des maladies en France. Il se propose de démontrer, pour l'urologie, que les informations contenues dans ces bases peuvent permettre d'obtenir une représentation fiable de la trajectoire de soins des patients

Cette approche, qui rejoint une démarche d'épidémiologie clinique, est complémentaire des études scientifiques traditionnelles. En effet, le « gold standard » des études scientifiques est l'étude randomisée en double aveugle. Ce type d'étude a cependant des limites :

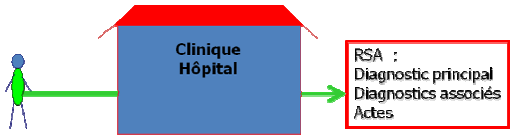
- Les populations étudiées sont très précisément sélectionnées sur des critères d'inclusion et d'exclusion. De ce fait, elles ne sont pas toujours représentatives de la population réellement traitée en pratique courante.
- Le but de ces études porte toujours sur un point très particulier du traitement.
- Enfin leurs durées sont souvent courtes.

Dès lors que la pathologie observée est clairement définie, les travaux d'Observa-pur portent sur la totalité de la population française, sans aucune sélection de population venant restreindre les critères de définition de cette pathologie.

Observa-pur a pour objectif d'analyser, pour chaque pathologie urologique préalablement repérée, la trajectoire de soins des patients en utilisant le « chaînage » des bases de données nationales. La France est probablement un des rares pays au monde dans lequel une telle démarche peut être mise en œuvre, notamment grâce à la disponibilité des bases de données utilisées (PMSI SNIIRAM) et à la possibilité de chaîner les données d'un même patient à travers le système de soins sur plusieurs années consécutives.

Les principales bases de données utilisées

La base PMSI MCO de 1998 à 2007 :



Le sigle PMSI MCO signifie « programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du secteur d'hospitalisation en soins de courte durée en médecine, chirurgie, et obstétrique (MCO) public et privé »[2].
Ce programme repose sur le recueil systématique de données médico-administratives minimales et normalisées, contenues dans le résumé de sortie standardisé (RSS) créé à la sortie de chaque séjour de ce secteur d'hospitalisation, et sur le traitement méthodique et partiellement automatisé de ces données. Chaque résumé de sortie standardisé fait l'objet d'une anonymisation de ses données et devient le résumé de sortie anonyme (RSA).
Le RSA peut être transmis à l'extérieur de l'établissement hospitalier, notamment aux organismes de tutelle comme l'âgence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) ou la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), conformément aux règles définies par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Chaque résumé de sortie anonyme (RSA) comprend :

- un diagnostic principal (DP), voire dans certains cas un diagnostic relié (DR) complétant l'information du diagnostic principal,
- dans la plupart des cas, un à plusieurs diagnostics associés significatifs (DAS) ayant alourdi la prise en charge du patient,
- des actes, notamment ceux décrivant les interventions chirurgicales réalisées.

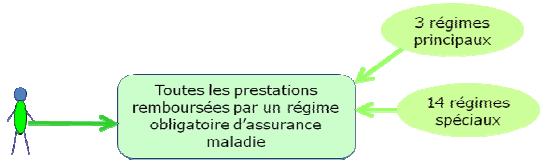
[2] Source : Guide méthodologique de production des résumés de séjour du PMSI en médecine, chirurgie et obstétrique

Les diagnostics (DP, DR ou DAS) sont systématiquement codés selon la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes - dixième révision - OMS (CIM10). Les actes ont été codés selon deux classifications spécifiques : catalogue des actes médicaux (CdAM) de 1998 à 2005, classification commune des actes médicaux (CCAM) de 2002 à 2007. Les actes sont exclusivement codés en CCAM depuis 2006.

Ce programme de médicalisation des systèmes d'information est devenu obligatoire pour les établissements sous dotation globale (DG) à partir de 1995 (établissements publics), et pour les établissements de santé relevant de l'objectif quantifié national (OQN) à partir de 1997 (établissements privés). La qualité du codage fait l'objet de contrôles réguliers depuis la montée en charge du PMSI (1995 pour les établissements sous dotation globale, 1997 pour les autres).

Compte tenu du décalage de calendrier entre les deux types d'établissements (DG, OQN), les travaux du groupe Observa-pur ne prennent en compte que les données de 1998 à 2007. Pour donner un ordre de grandeur, le nombre de séjours hospitaliers codés en 2004 (hors activité de séances[3]) a été de 16 257 205 pour l'ensemble des établissements réalisant les activités de médecine, chirurgie et obstétrique et soumis au recueil du PMSI MCO.

La base SNIIRAM :



Le sigle SNIIRAM signifie Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie.

Cette base de données, voulue par le Parlement par la loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité Sociale de 1999, codifiée par l'article L161-28-1 du code de la Sécurité Sociale et autorisée par avis de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) du 18 octobre 2001, contient toutes les prestations présentées au remboursement pour tous les assurés sociaux de tous les régimes obligatoires de l'assurance-maladie. La gestion technique de cette base de données a été confiée à la CNAMTS par arrêté ministériel du 11 avril 2002.

Elle intègre également les données d'hospitalisation des patients qui ont eu un séjour dans une unité de court séjour ; ces données sont recensées par le PMSI (Cf. supra) et transmises au SNIIR-AM.

Au total, le SNIIR-AM est constitué des données individuelles, par patient, détaillées par acte et prestation (détaillée jusqu'à l'acte précis réalisé (appendicectomie, prostatectomie, ...) et le médicament précis délivré) de soins de ville et d'hospitalisation ; ces données sont anonymes du patient mais en clair du Professionnel de santé et de l'établissement de santé.

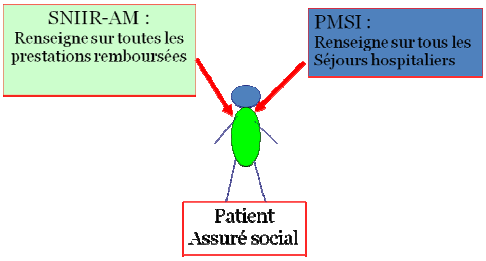
Ces données sont conservées pour une durée maximale de trois ans sur l'exhaustivité des patients et sur 20 ans sur un échantillon de 600 000 patients.

[3] L'activité de séances fait explicitement référence aux domaines médicaux suivants : épuration extrarénale (ou dialyse), chimiothérapie, radiothérapie, oxygénothérapie hyperbare et transfusions. Dans le PMSI, cette activité de séances comprend des règles de recueil différentes des autres activités et le compte des séances ne correspond pas toujours au compte des résumés de sortie anonymes (RSA). C'est la raison pour laquelle on exclut l'activité de séances du reste de l'activité MCO dans ce décompte.

Cette base contient donc la totalité des données portant sur les actes, prestations présentés au remboursement des caisses d'Assurance maladie et des séjours hospitaliers pour les 64 millions de Français et ceci pour les 3 dernières années ce qui représente un total de 60 teracoctets (1 téra = 1000 milliards).

La mise en place de cette base a été opérationnelle sur les données du seul Régime général à compter du 1er janvier 2003 et pour l'ensemble des régimes obligatoires d'Assurance maladie à compter du 1er janvier 2004. Néanmoins pour répondre aux conditions de l'avis de la CNIL, les données de l'année n sont détruites de la base SNIIR-AM en février de l'année n+3. Au cas particulier les données de l'année 2003 ont été détruites en février 2006, ...

Le chaînage PMSI – SNIIRAM :



Depuis le 1er janvier 2004, pour chaque assuré social, il est possible de chaîner les informations issues du PMSI MCO et de la base SNIIRAM : les établissements hospitaliers ont ajouté un numéro anonyme par patient et par séjour dans les données du PMSI dans les mêmes conditions que les régimes obligatoires d'Assurance Maladie (utilisation du même logiciel et des mêmes clés d'anonymisation).
Ce chaînage permet théoriquement, pour un patient donné, de déterminer un ensemble d'actes et de prescriptions réalisés avant et après un séjour hospitalier par exemple. Ceci permet ainsi d'évaluer le parcours complet du patient pour une pathologie donnée et d'approcher les conditions réelles de prise en charge de celui-ci.

Ce chaînage présente cependant des limites et les sources d'erreurs sont potentiellement nombreuses :

- *pour des raisons informatiques* liées à la multiplicité des sources et des systèmes d'information,
- *pour des raisons sémantiques* liées à l'utilisation de plusieurs nomenclatures qui évoluent régulièrement dans le temps sans que soit toujours possible une traduction non ambiguë d'une nomenclature dans l'autre,
- *pour des raisons médicales* lorsque les prescriptions ou les actes ne sont pas pathognomoniques d'une pathologie précise et que l'on ne peut établir un faisceau d'arguments suffisant pour interpréter correctement les données.

A partir des comptes réalisés sur les données du PMSI MCO pour les numéros anonymes de patients, et de l'étude de la composition de ces numéros dans les cas aberrants, on estimait à 14,8% en 2005 le nombre de numéros anonymes incorrectement renseignés pour les séjours des établissements sous dotation globale, et à 0,15% le nombre de numéros anonymes incorrectement renseignés pour les séjours des établissements relevant de l'OQN (quasi-exclusivement établissements privés à but lucratif). Cette différence s'explique par l'avance technologique prise par les établissements privés

dans la mise en place de systèmes d'information intégrant la facturation au séjour, systèmes prenant notamment en compte le numéro de patient tel qu'il est utilisé pour la création du numéro anonyme.

En 2006, on notait déjà une très nette amélioration pour les établissements sous dotation globale puisque la proportion d'erreurs sur ce numéro, exprimée en pourcentages, n'était plus que de 7,5 %.

1. Objectifs du groupe Observa-pur dans l'analyse du cancer de la prostate

Les potentialités d'Observa-pur sont grandes mais les risques d'erreurs sont nombreux. Aussi, pour l'analyse du cancer de la prostate en France dans le cadre du projet OPEPS, une méthode de travail pas à pas, a été choisie permettant de valider à chaque étape les résultats obtenus.

Au moment de la rédaction de la contribution à l'étude scientifique OPEPS nous disposions:

- des données du PMSI de 1998 à 2007.
- des données SNIIRAM de 2004 à 2007.
- des données « chaînées » de 2004 et 2005. Nous devrions recevoir les données « chaînées « de 2006 au début de l'année 2009.

Les objectifs traités sont :

- **L'étude de la prescription des antigènes prostatiques (PSA) en France de 2004 à 2007 à partir des données SNIIRAM.**
- **l'étude de l'évolution de la chirurgie pour cancer de la prostate en France de 1998 à 2007 à partir des données du PMSI.**
- **L'étude de la population de patients traités par hormonothérapie en 2004 à partir des données du SNIIRAM**
- **Le suivi des patients opérés par vésiculo-prostatectomie pour cancer de la prostate à partir de 2004.** Ce dernier objectif est sans doute le plus important même si nous n'apportons dans ce rapport que des résultats préliminaires.

En effet, si la méthode est valide, Observa-pur devrait permettre de connaître le devenir des patients traités, en France, pour cancer de la prostate, par chirurgie, et de vérifier si les résultats observés en pratique courante sont conformes aux résultats attendus par extrapolation des résultats des études scientifiques.

Autres objectifs Observa-Pur en cours d'étude :

D'autres analyses feront l'objet d'un rapport complémentaire :

- **La prolongation de l'étude du suivi thérapeutique des patients opérés pour cancer de la prostate sur l'année 2006 et les années suivantes.**
  - Dosages de PSA, une méthode est testée, permettant de distinguer les dosages de PSA faits à visée diagnostique des dosages de PSA fait à visée de suivi thérapeutique.
  - Étude de la survenue des événements après vésiculo-prostatectomies, les règles d'analyses vont être affinées pour essayer de mieux rendre compte des différents protocoles radio chimiothérapiques postopératoires.
  - Suivi des traitements, l'expérimentation se poursuit pour trouver une méthode satisfaisante permettant de connaître les patients ayant recours à une radiothérapie pour cancer de la prostate dans les établissements privés.
  - Suivi spécifique pour la curiethérapie du cancer de la prostate.
  - Étude des décès, les données du CepiDC-Inserm vont être intégrées.

- **L'étude de l'évolution de la radiothérapie pour le traitement du cancer de la prostate en France (année 2006 et suivantes)**

- **L'étude des dosages de PSA en 2006, en identifiant ceux réalisé dans le cadre du dépistage et ceux réalisés dans le suivi d'un traitement pour cancer de la prostate.**

- **Études d'impact**
  - **du programme randomisé européen ERSPC de dépistage en population du cancer de la prostate dans les départements du Tarn et de l'Hérault.**
  - **de la campagne d'information sur le traitement du cancer de la prostate auprès de médecins généralistes de certaines communes du département de la Moselle** (programme de dépistage du cancer de la prostate par PSA-buvard chez les hommes de 50-70 ans initié en 2004 dans l'arrondissement de Sarrebourg[4][5][6] (1, 2,3).

- **Une analyse spécifique de la prise en charge du cancer de la prostate dans les départements français disposant d'un Registre général de cancer et contribuant aux études de haute résolution sur le cancer de la prostate.**

- **La validation d'indicateurs de qualité des pratiques en collaboration avec l'AFU et la HAS dans le cadre du programme-pilote HAS-AFU sur la prise encharge du cancer localisé de la prostate .**

4 How is prostate cancer screening perceived by men 50 to 70 years of âge? Analysis based on 1,774 screened individuals. Larre S, Azzouzi AR, Cormier L, Cancel-Tassin G, Drelon I, Baschet F, Villette JM, Cussenot O, Mangin P. Prog Urol. 2007 Sep;17(5):939-42.

5 Impact of obesity on PSA in prostate cancer screening]. Larré S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G, Cormier L, Villette JM, Hoffmann P, Drelon I, Baschet F, Mangin P, Cussenot O. Prog Urol. 2007 Jun;17(4):815-8.

6 Relevance of the prostate-specific antigen (PSA) nanotest compared to the classical PSA test in the organized mass screening of prostate cancer. Azzouzi AR, Larre S, Cormier L, Roupret M, Valeri A, Mangin P, Berthon P, Villette JM, Fiet J, Cussenot O. BJU Int. 2007 Apr;99(4):762-4.

2. Étude de l'évolution des prescriptions de PSA en France de 2004 à 2007

«… L'antigène spécifique de la prostate (PSA) a révolutionné la prise en charge du cancer de la prostate. Il permet le diagnostic du cancer de la prostate à un stade précoce, seul stade où il est potentiellement curable7..

Les résultats des études de dépistage ont démontré que le PSA n'était pas un marqueur parfait. Sa sensibilité est insuffisante, 85 % seulement des cancers de la prostate ont une valeur de PSA supérieure à 4 ng/ml. Sa spécificité est également un problème, 25 % seulement des valeurs anormales de PSA ont une biopsie positive.

Le dosage du PSA libre n'est indiqué qu'en deuxième intention après une première série de biopsies négatives pour préciser le rythme de surveillance.

Le PSA est une molécule secrétée exclusivement par la prostate. Elle est présente dans le sperme à la concentration de l'ordre du mg/l et a un rôle dans la liquéfaction du coagulum séminal. Elle passe dans le sang à la concentration de l'ordre du ng/ml. Environ 70% du PSA sérique total circule sous forme liée aux protéines du sang et 30% sous forme libre.

Les tests permettent soit le dosage du PSA total soit uniquement ses fractions libre (PSA libre) ou liée (PSA complexé).

Ce dosage est indiqué dans deux indications :

PSA et dépistage .

Dans le cadre du dépistage, 2 populations sont ciblées :les hommes de plus de 50 ans et jusqu'à 75 ans, c'est-à-dire ceux dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans qui bénéficieraient du traitement d'un cancer détecté tôt ; les hommes à partir de 45 ans, en cas de facteurs de risque, ces facteurs de risque sont soit familiaux (2 parents proches ou plus atteints de cancer de la prostate), soit ethniques (origine africaine ou antillaise), du fait du risque de développer plus souvent et plus tôt la maladie.

La fréquence du dosage est annuelle. Il est important de savoir que 5 à 10% des cancers palpables ont un PSA normal au début, ce qui nécessite dans le cadre du diagnostic précoce de pratiquer également un toucher rectal.

En cas de symptômes du bas appareil urinaire ou de douleurs osseuses, le toucher rectal et le dosage du PSA sont recommandés.

PSA et suivi.

[7] Coulange, *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2006, 5 (1) : 19-21,* http://www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie/ememoires/005_2006_5_1_19x21.pdf)

Le rythme du dosage pour les malades traités pour cancer de la prostate est en règle semestriel. Seul le PSA total est dosé. Le PSA libre n'a aucune utilité dans le suivi. …»

Effet du primo-traitement sur le PSA. Échappement thérapeutique. Surveillance et suivi après traitement.

Action OPEPS 1.7

Actuellement dans le suivi, l'interprétation des concentrations du PSA repose sur la notion de franchissement d'un seuil. Une interprétation dynamique du PSA reposant sur la représentation graphique de la cinétique d'évolution en coordonnées semi-logarithmiques (concentrations en échelle logarithmique, temps en échelle arithmétique) doit remplacer cette pratique.

Seuils de récidive après traitement :

- La définition consensuelle du seuil de PSA définissant la récidive biologique après prostatectomie totales est de 0,2 μgL^{-1}.
- La récidive biologique après radiothérapie externe ou curiethérapie est définie par un seuil de PSA de 2 μgL^{-1} au-dessus du nadir.
- Sous traitement hormonal, un nadir de PSA < 0, 2μgL^{-1} obtenu en moins de 12 mois est en faveur d'une réponse prolongée du traitement.

Parmi les paramètres cinétiques, les indicateurs d'efficacité thérapeutique sont :

1 - Le type de décroissance du PSA (mono-, bi- ou non-exponentiel),
2 - La demi-vie (temps nécessaire pour que sa concentration diminue de moitié) [T1⁄2],
3 - Le nadir (concentration minimale obtenue sous l'effet du traitement),
4- Le délai d'obtention du nadir à partir de la date d'institution du traitement.

Ces indicateurs sont conditionnés par le type de mort cellulaire induit par le traitement et varient considérablement avec la nature du traitement institué :

1 - Après prostatectomie sans cancer résiduel, la décroissance du PSA est log-linéaire et rapide (T1⁄2 de 2 à 3 jours). Le PSA devient indétectable (< 0,1 µg/L) en un mois.

2 - Après radiothérapie externe, un T 1⁄2 de 2 mois avec un nadir <0.2 µg/L obtenu en 1 à 2 ans sont satisfaisants. La persistance d'un tissu prostatique sain et la lyse différée des cellules tumorales rendent la décroissance du PSA lente et bi-exponentielle.

3 - Après curiethérapie, le PSA n'est interprétable que 3 à 4 ans après l'implantation des sources, après résolution de la prostatite radio-induite fréquemment observée à 1 an.

4 – En cas de surveillance active les paramètres cinétique d'une évolution défavorable devraient être déterminés. Le tableau II reprend les critères actuels d'évaluation de l'efficacité thérapeutique et des propositions de développement des nouvelles modalités d'interprétation basées sur l'analyse cinétique.

Une récidive biologique se traduit par une croissance exponentielle du PSA donc une droite en coordonnées log-linéaire dont le temps de doublement [TD] (temps nécessaire pour que double sa concentration) reflète l'agressivité.

Les indicateurs d'efficacité thérapeutique définis ci-dessus ont une valeur prédictive sur la nature locale ou métastatique de la récidive, sur la réponse aux traitements complémentaires par radiothérapie ou hormonothérapie et une valeur pronostique sur la survie de patient.

- Un TD court, inférieur à 3 mois, est corrélé à un risque élevé de récidive métastatique et de mortalité dans les dix ans.
- Un TD du PSA supérieur à 15 mois est en faveur d'une récidive locale. Pour un TD du PSA compris entre ces 2 extrêmes, il faudrait déterminer des seuils permettant de discriminer les récidives locales des métastases mais encore faudrait-il que les méthodes de calcul du TD soient clairement établies et standardisées

Méthode :

A partir de la base SNIIR-AM des prestations de soins de ville remboursées aux assurés sociaux, on recense les dosages de PSA individualisés par deux codes spécifiques de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM):

- code 7318 « Antigène Prostatique Spécifique ou PSA total»,
- code 7320 « Antigène Prostatique Spécifique Libre ».

Le nombre d'actes est répertorié par année de 2004 à 2007, par tranche quinquennale d'âges pour les hommes de 50 ans et plus. Par ailleurs une analyse plus spécifique est réalisée sur l'année 2005 après appariement des données de remboursement de l'assurance maladie et des données du PMSI pour les patients ayant subi une intervention de prostatectomie isolée pour cancer de la prostate.

Évolution du nombre total de dosages de PSA pour les codes 7318 et 7820

- Le nombre total de dosages de PSA progresse de 31,5% entre 2004 et 2007, passant de 4,7 millions d'actes prescrits en 2004 à 6,1 millions en 2007. La part des PSA prescrits chez les hommes de 50 ans et plus est de 94%.
- Entre 2004 et 2007, 22 % des actes de PSA sont prescrits pour des patients de plus de 75 ans, 10% pour des patients de plus de 80 ans. Ce pourcentage reste stable dans le temps.

Évolution du nombre de PSA total : 7318

- La consommation de PSA total augmente de 27% sur la période et représente 82% dans la consommation totale. Il passe de 3.93 millions PSA total en 2004 à 4.99 millions en 2007
- La part des prescriptions de PSA total pour les plus de 75 ans est de 17.9 % en 2007 et de 8.5% en 2007 pour les plus de 80 ans. Si pour cette dernière tranche d'âge l'évolution est stable, pour les plus de 75 ans, la part tend légèrement à baisser (18.5% en 2004)

Évolution du nombre de PSA libre : 7320

- La croissance en volume des PSA libres est de 54% sur les quatre années passant de 750 800 actes à 1.15 million d'actes prescrits. Sa part relative dans les prescriptions totales croit de 2.7 points sur la période passant de 16.1% en 2004 à 18.8% en 2007.
- La part des prescriptions de PSA libres pour les plus de 75 ans (21.7% en 2007) et pour les plus de 80 ans (9.7% en 2007) reste globalement identique par rapport aux PSA total ainsi que son évolution (22% en 2004 pour les plus de 75 ans et 9.5% pour les plus de 80 ans).

2-1 Évolution du nombre de PSA prescrit et vieillissement de la population

Comme pour l'analyse de l'évolution du nombre de prostatectomie pour cancer de la prostate, il faut tenir compte du vieillissement de la population des hommes de plus de 50ans.

La consommation de PSA augmente 10 fois plus vite que cette population, en France.

Entre 2004 et 2007, la population d hommes de plus de 50 ans croit de +3.8% selon les résultats provisoires du recensement 2007 de l'INSEE alors que la consommation totale d'actes de dosage de PSA augmente elle, de 31.5%.

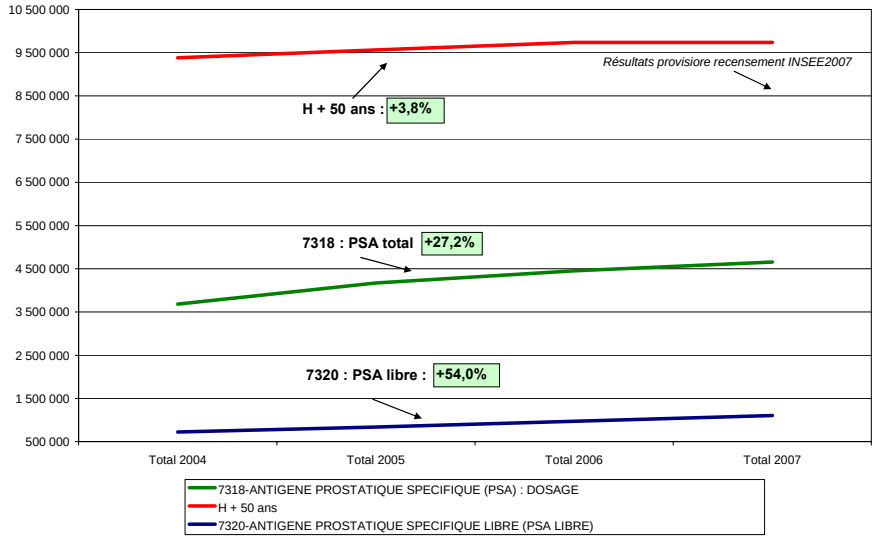


Figure 9 : évolution du nombre de dosages des deux types de PSA et du nombre d'hommes de plus de 50 ans de 2004 à 2007.

2-2 Taux standardisés de consommation de PSA :

Evolution France entière

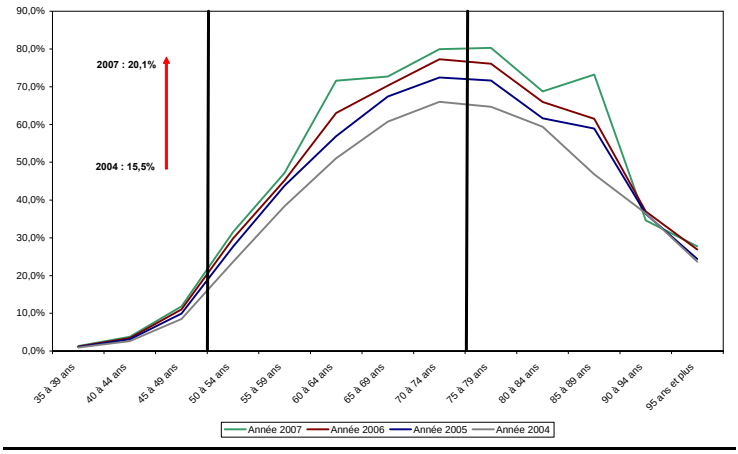


Figure 28. : taux standardisé des dosages totaux de PSA, de 2004 à 2007, par tranche d'âge quinquennale.

Si, pour 2007, on rapporte, par tranche d'âge quinquennale, le volume de consommation totale de PSA à la population des hommes de plus de 50 ans, le taux de prescriptions est de :

- 80% chez les hommes de la tranche d'âge 70-74 ans,
- 80,03% chez les hommes de la tranches d'âge 75-79 ans,
- 70% chez les hommes des tranches d'âge 80-84 ans,

En 2004, la part de la consommation de ces mêmes tranches d'âge était de 65% .

Les disparités régionales de prescriptions de PSA

La consommation standardisée régionale de PSA montre des disparités de 50% (x1.5 entre le niveau le plus bas de consommation et le niveau maximale de

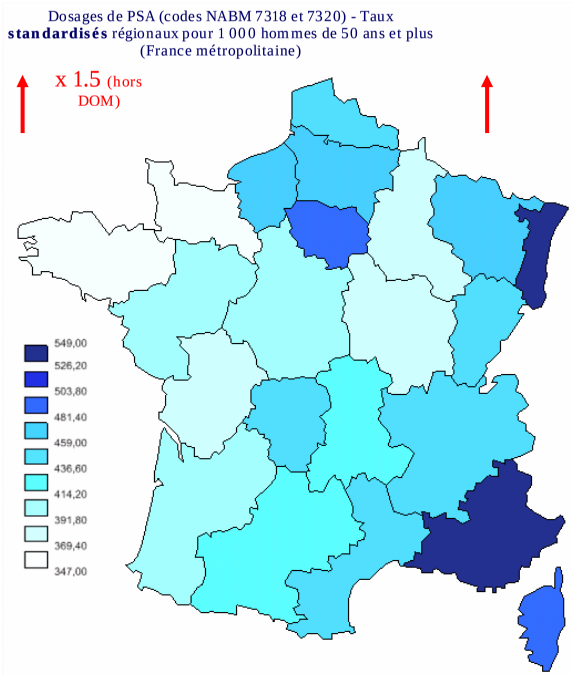
consommation). Les régions à forte prescription sont l'Alsace et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, avec dans une moindre mesure les régions Ile-de-France et Corse.

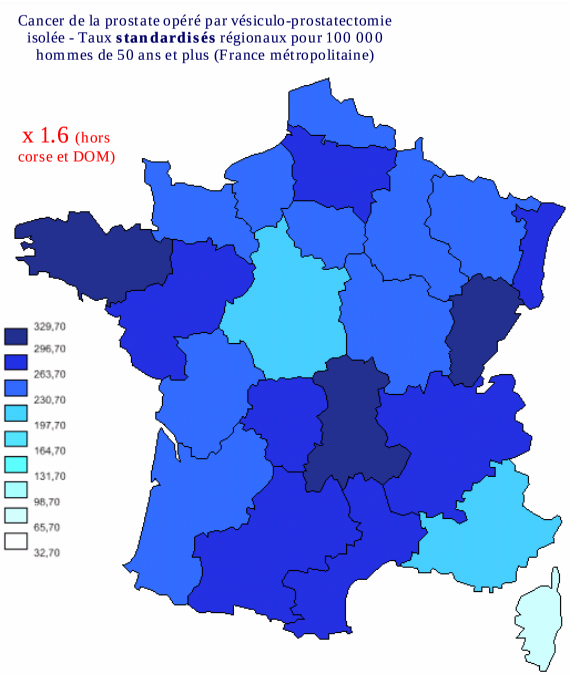
Les régions les moins consommatrices sont la Bretagne et Basse-Normandie. Champagne-Ardenne, Poitou-Charentes et Bourgogne ont également une consommation plus modérée.

Les disparités régionales des interventions pour prostatectomies sont de 60% (x1.6 entre la région qui opère le moins et la région qui opère le plus).

Les régions PACA et Bretagne se distinguent très nettement : un faible taux standardisé de PSA mais un taux standardisé de prostatectomies important pour la Région Bretagne et inversement pour la région PACA, un taux standardisé de PSA élevé avec un nombre d'intervention modéré dans cette région.

Figure 29. Comparaison régionales entre nombre de dosages de PSA et nombre de prostatectomie pour l'années 2006

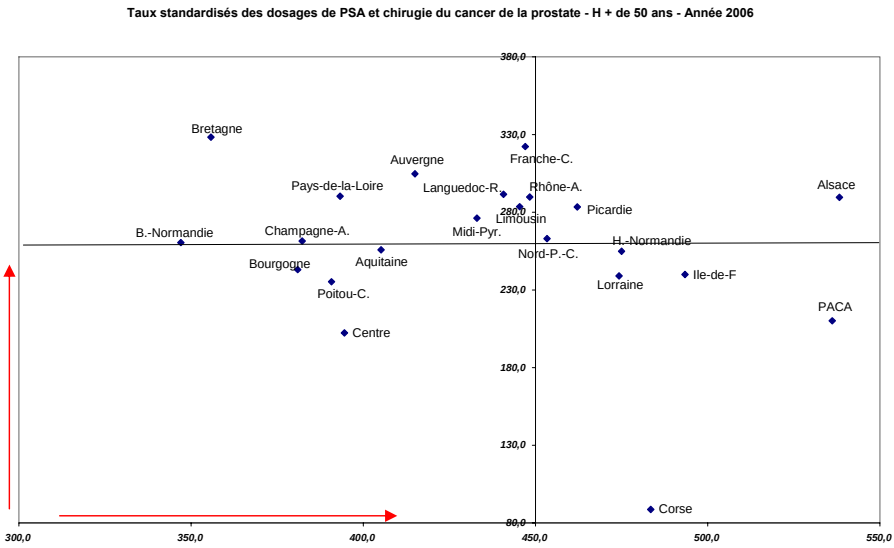




La figure, ci dessous, croise le taux standardisé de PSA et celui des prostatectomies pour cancer de la prostate.

Sans vouloir en déduire une quelconque corrélation, on constate une forte hétérogénéité régionale entre ces deux taux.

Figure 30.



De nombreux facteurs sont à prendre en compte pour expliquer ces variations mais il peut aussi s'agir aussi de variations de prise en charge du cancer de la prostate.

2-3 Analyse spécifique des PSA sur l'année 2005

En 2005, nous avons identifiés tous les patients traités en France pour cancer de la prostate mais aussi pour hypertrophie bénigne de prostate. Pour tous ces patients nous avons relevé le nombre de dosages de PSA qu'ils s'étaient faits rembourser par l'assurance-maladie durant l'année.

- 1,77 millions dosages de PSA ont été réalisés pour les patients traités pour cancer de la prostate ou pour hypertrophie bénigne de prostate soit 33% de la consommation totale observée en France en 2005.

- La part des prescriptions de PSA en 2005 pour les patients ayant eu une prostatectomie en 2004 ou 2005 est de 6,7%.
- Dans le groupe des patients ayant eu une prostatectomie, le nombre moyen de PSA prescrit dans l'année est de 4,08 dosage de PSA (médiane = 3).
- Dans le groupe des patients ayant eu un traitement médical ou chirurgical pour hypertrophie bénigne de la prostate, le nombre moyen de PSA prescrit dans l'année est de 2,33 (médiane = 2).

Ces résultats préliminaires soulignent l'importance de bien faire la distinction entre la prescription des PSA dans le cadre d'un dépistage de cancer de la prostate et la prescription des PSA dans le cas d'un suivi thérapeutique pour cancer de la prostate.

2-4 Impacts financiers des dosages de PSA sur l'année 2007

Coût des dosages de PSA:

- Le dosage du PSA total coûte 18,72 € (B 60 = 16,02€ + prélèvement= 2,52 €)
- le dosage du PSA spécifique libre avec rapport PSA libre et PSA total coûte 34,92 € (B. 120 = 32,04 € + prélèvement = 2,52 €)

En 2007, le dosage de l'ensemble des PSA totaux a coûté 93,85 millions d'euros. Le dosage des PSA libres a coûté 40,158 millions d'euros soit un total de 134 millions d'euros.

L'importance de ce poste budgétaire mériterait que soit mise en place une politique de communication auprès des médecins généralistes et des urologues pour une prescription plus appropriée de ces dosages.

3. Étude de l'évolution de la chirurgie pour cancer de la prostate en France de 1998 à 2007

Méthode

A partir des bases de données PMSI MCO annuelles, les séjours ont été sélectionnés depuis 1998 jusqu'en 2007 sur les critères suivants présents simultanément :

- sexe masculin
- diagnostic principal (DP) de cancer de la prostate (codes C61 ou D07.5 en CIM10) ou d'hyperplasie de la prostate (code N40 en CIM10)
- codes de vésiculo-prostatectomie retenus pour l'étude :
  - selon le CdAM (jusqu'en 2005)
    - N324 Prostatectomie totale isolée
    - N573 Prostato-vésiculectomie totale avec suture urétro-vésicale par voie abdominale
    - N574 Prostato-vésiculectomie totale avec suture urétro-vésicale par voie périnéale
  - selon la CCAM (à partir de 2002)

    JGFA006 Vésiculo-prostatectomie totale, par laparotomie
    JGFA011 Vésiculo-prostatectomie totale, par abord périnéal
    JGFC001 Vésiculo-prostatectomie totale, par cœlioscopie
    et depuis 2005
    JGNJ900 Destruction de lésion de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité, par voie rectale
- séjour non classé dans la catégorie majeure 90 (CM 90) intitulée « Erreurs et autres séjours inclassables ».

En utilisant ces critères de sélection, 27 733 séjours ont été identifiés en 2007. Chaque séjour comprenait un acte de prostatectomie isolée. On peut raisonnablement émettre l'hypothèse que ce nombre de séjours correspond au nombre de patients puisque l'ablation complète de la prostate ne peut être réalisée qu'une et une seule fois chez un même patient. Sur ces 27 733 séjours, l'étude des diagnostics principaux montrait la distribution suivante :

- C61 : Tumeur maligne de la prostate dans 99,5% des cas,
- N40 : Hyperplasie de la prostate dans 0,5% des cas,
- D07.5 : Carcinome in situ de prostate pour 3 séjours.

Chaque séjour est classé, à partir des informations contenues dans le résumé de sortie anonyme (RSA), dans un groupe homogène de malades (GHM) dont la distribution pour les séjours sélectionnés montrait un GHM majoritaire « 12C11Z Interventions pelviennes majeures chez l'homme pour tumeurs malignes » représentant 95,1% des séjours. Ce résultat est tout à fait satisfaisant et valide la règle d'extraction des séjours PMSI.

3-1) <u>Nombre de séjours pour chirurgie du cancer de la prostate, tels que définis pour l'étude, de 1998 à 2007</u>

Il est présenté graphiquement dans la figure 23.

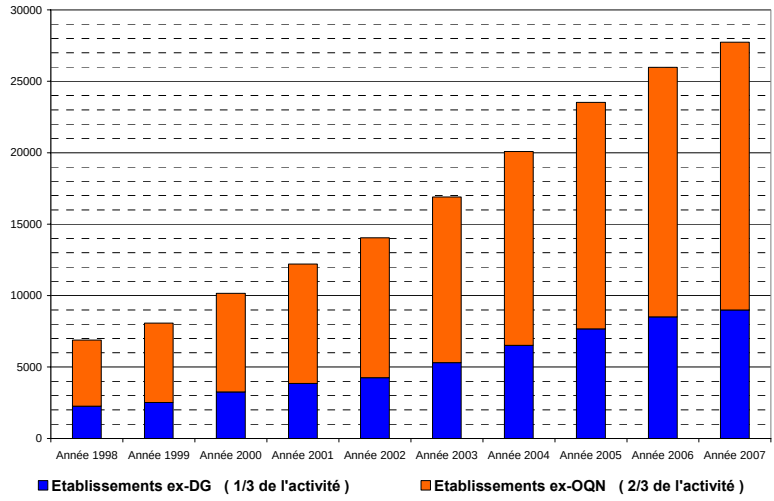


Figure 31. . Distribution du nombre de séjours avec DP C61, D07.5 ou N40, et vésiculo-prostatectomie isolée, de 1998 à 2007. Détail selon le type d'établissement (ex-DG ou ex-OQN)[8]

Le nombre de patients opérés d'un cancer de la prostate par vésiculo-prostatectomie isolée, quel que soit l'âge, était de 6 881 en 1998 contre 27 733 en 2007, soit une augmentation de 303,0% en neuf ans.

En huit ans (1998-2006)[9], l'incidence du nombre de cancers de la prostate opérés par vésiculo-prostatectomie isolée chez les patients de plus de 49 ans (représentant la quasi-totalité des cas) a été multipliée par 4 alors qu'au cours de la même période, la population des hommes de plus de 49 ans a été multipliée

[8] Pour simplifier le vocabulaire, dans la suite de ce document, on appellera établissements ex-DG les établissements qui étaient exclusivement financés par dotation globale avant 2005, c'est-à-dire avant mise en place du système de tarification à l'activité (T2A) et baptisés communément établissements publics. Les établissements ex-DG comprennent les établissements publics de santé, les établissements privés participant au service public hospitalier (PSPH) et quelques rares établissements privés non PSPH mais financés par dotation globale avant T2A. De même, on appellera établissements ex-OQN les établissements qui relevaient de l'OQN avant T2A et qui sont quasi-exclusivement représentés par les cliniques privées à but lucratif.

[9] Au moment de la rédaction de ce document, les estimations INSEE de la population française au 1er janvier 2007 n'étaient toujours pas disponibles.

par 1,2. La progression des cas traités était identique dans les établissements ex-DG et ex-OQN, ces derniers réalisant un peu plus des deux tiers de cette activité.

3-2) Évolution de l'âge des patients opérés pour cancer de la prostate

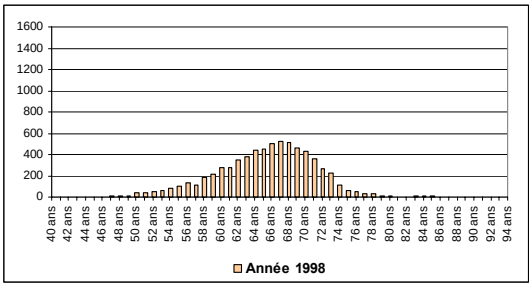


Figure 32. Distribution des âges en 1998 / nombre de patients opérés

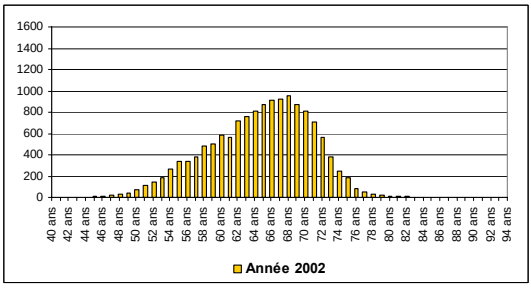


Figure 33. Distribution des âges en 2002 / nombre de patients opérés

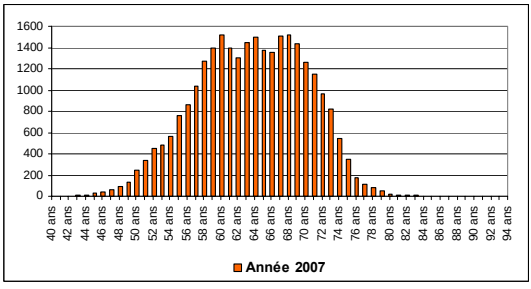


Figure 34. Distribution des âges en 2007 / nombre de patients opérés

- En 1998, la quasi-totalité (99,5%) des hommes opérés pour cancer de la prostate étaient âgés de plus de 49 ans contre 98,6% en 2007.
- L'âge médian était de 66 ans en 1998, 65 ans en 2001, 64 ans depuis 2005
- En proportions, entre 1998 et 2007, on observait une diminution des interventions pour cancer de la prostate chez les hommes de 65-74 ans et une augmentation chez les hommes de 50-59 ans. *Cette dernière augmentation est un phénomène récent de forte ampleur que l'on l'observe après l'année 2002.*

Comme le montre la figure suivante, le nombre de vésiculo-prostatectomies partiquées chez des hommes de plus de 75ans reste faible.

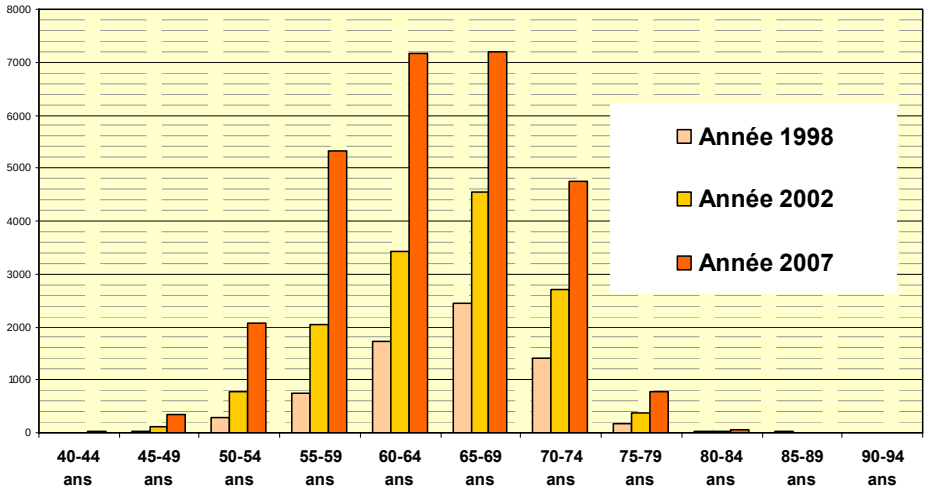


Figure 35.

3-3) Évolution de la durée médiane de séjours pour prostatectomie pour cancer en France

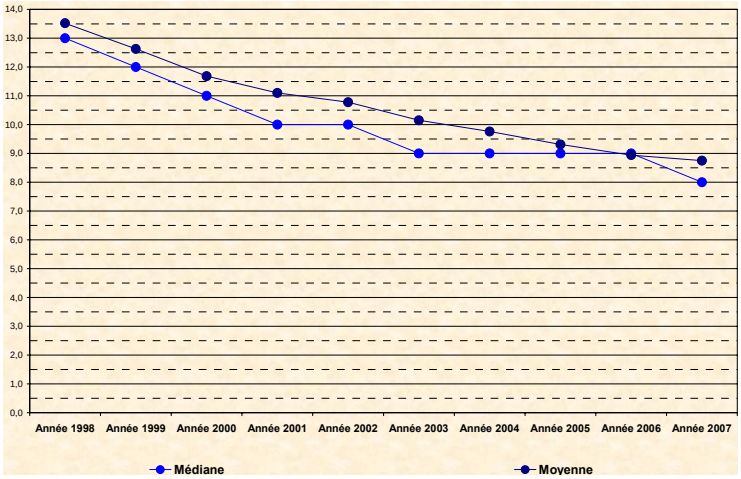


Figure 36. . Distribution des durées moyennes et médianes de séjour pour les séjours avec DP C61, D07.5 ou N40, et vésiculo-prostatectomie isolée, de 1998 à 2007 (durées chiffrées en nombre de nuits)

Dans le PMSI MCO, la durée de séjour est calculée en soustrayant la date d'entrée à la date de sortie. Il s'agit donc en réalité d'un nombre de nuit(s) passée(s) en établissement de santé et non d'un nombre de jour(s). Par exemple, si le patient entre le matin et sort le soir du même jour (venue en ambulatoire), sa durée de séjour sera égale à zéro car les dates d'entrée et de sortie sont identiques.

Dans la figure 5, on remarque que durée médiane et durée moyenne de séjour étaient proches, quelle que soit l'année, ce qui signifie que la population étudiée était homogène, c'est-à-dire qu'il y avait, chaque année, peu de séjours avec des valeurs extrêmes en durée d'hospitalisation (soit très courtes, soit très longues) susceptibles d'influencer la valeur de la moyenne.

En 2007, la médiane était de 8 nuits ce qui veut dire que 50% de la population étudiée passait au plus 8 nuits dans l'établissement.

L'étude des quartiles inférieur et supérieur nous apporte des éléments d'informations complémentaires. Pour le quartile inférieur en 2007, qui représente 25% de la population étudiée, la valeur était de 7 nuits, ce qui veut dire que 25% de la population étudiée passait 7 nuits au plus en établissement. Pour le quartile supérieur en 2007, qui représente 75% de la population étudiée, la valeur était de 10 nuits, ce qui veut dire que 75% de la population étudiée passait 10 nuits au plus en établissement.

On peut retenir que :

- *La durée moyenne de séjour a diminué de 4,8 jours entre 1998 et 2007, passant de 13,5 nuits en 1998 à 8,8 nuits en 2007. Cette diminution différait selon le type d'établissements : passage d'une moyenne de 12,8 à 8,4 nuits dans les établissements ex-DG entre 1998 et 2007, soit une diminution de 4,5 nuits en huit ans ; passage d'une moyenne de 13,9 à 8,9 nuits dans les établissements ex-OQN, soit une diminution de 5 nuits en huit ans.*
- *La durée médiane de séjour a globalement diminué de 5 nuits en huit ans, passant de 13 à 8 nuits.*
- *La durée médiane de séjour reste globalement plus élevée d'une nuit dans les établissements privés depuis 1998.*

3-4) <u>Évolution des comorbidités des patients opérés pour cancer de la prostate :</u>

Entre 2002 et 2006, la proportion de séjours avec complication ou morbidité associée, sévère ou non (au sens du PMSI) a augmenté globalement de 0,1 point, passant de 1,8 à 1,9%, essentiellement dans les établissements publics (passant de 2,9 à 3,0%) alors que cette proportion restait stable dans les établissements privés (1,3 %).

Il est difficile d'interpréter cette variation : il s'agit probablement plus d'une amélioration de la qualité du codage des pathologies associées des patients hospitalisés pour cancer de la prostate plutôt qu'une modification du profil de ces patients.

3-5) Étude des décès postopératoires par l'analyse du mode de sortie du séjour des patients opérés pour cancer de la prostate :

Les décès ont été étudiés en analysant le motif de sortie des patients tels qu'il est indiqué sur le RSA.

En 1998, 2 séjours pour 1000 enregistraient un décès comme mode de sortie.

En 2007, le nombre de décès post opératoires est de 1 pour 1000. Ce chiffre est le même dans les établissements ex-OQN ou ex-DG.

3-6) Étude du nombre de prostatectomie pour cancer par établissement en 2007.

Nombre de séjours avec DP C61, D07.5 ou N40 et vésiculoprostatectomie isolée au cours de l'année	Nombre d'établissements concernés		Nombre de séjours réalisés en 2007	
	Effectifs	%	Effectifs	%
	Etablissements ex-DG			
30 et plus	121	61,7	15 612	94,1
De 20 à 29	21	10,7	509	3,1
De 10 à 19	24	12,2	328	2,0
Moins de 10	30	15,3	135	0,8
Total France ex-DG	196	100,0	16 584	100,0
	Etablissements ex-OQN			
30 et plus	291	77,2	36 144	96,8
De 20 à 29	32	8,5	740	2,0
De 10 à 19	26	6,9	340	0,9
Moins de 10	28	7,4	123	0,3
Total France ex-OQN	377	100,0	37 347	100,0

Tableau 51.

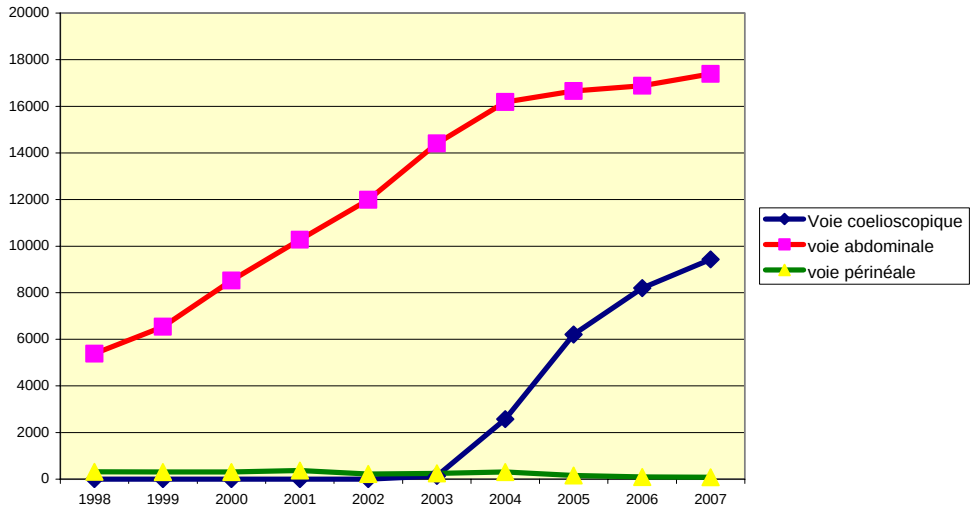
En 2007, les établissements effectuant au moins 30 interventions de prostatectomie pour cancer de la prostate représentaient 61,7% des établissements ex-DG en réalisant, et 77,2% des établissements ex-OQN.

3-7) Étude des variations de techniques chirurgicales de 1998 à 2007, dans le cadre de la population étudiée

Variations des voies d'abord de la vésiculo-prostatectomie, impact sur la durée médiane de séjour et sur les décès pendant le séjour hospitalier.:

Il existe trois types de voie d'abord :

- Voie abdominale
- Voie cœlioscopie :
  - sans robot
  - avec l'aide d'un robot
- Voie périnéale :



- En 2007, la voie coelioscopique représentait 34% des voies d'abord pour 12,8% en 2004 ;
- En 2007, la voie d'abord abdominale représentait 62, 7% des voies d'abord pour 80,4% en 2004.
- La voie périnéale reste très marginale et tend à diminuer . Elle représentait 1, 5% des voies d'abord en 2004. En 2007, elle ne représente plus que 0,3% des voies d'abord.

Depuis 2002, la voie d'abord par cœlioscopie se développe au dépend de la voie d'abord abdominale. Cette voie cœlioscopique peut se faire avec l'aide d'une assistance robotique dont le coût/ bénéfice fait l'objet de discussions. L'assistance par robot ne peut malheureusement pas être repérée faute d'un code CCAM spécifique. L'identification par un code CCAM spécifique permettrait d'évaluer, pour les patients, l'apport de cette technique, notamment son impact sur la durée de séjour et les complications postopératoires.

En 2007, comme nous avons vu au paragraphe 3-3, la durée médiane de séjours pour une vésiculo-prostatectomie pour cancer de la prostate, toutes voies d'abord confondues est de 8,8 jours.

- par voie abdominale, la durée médiane de séjours est de 9 jours ;
- par voie coelioscopique, la durée médiane de séjours est de 8 jours.

La mortalité per et post-opératoire immédiate, repérée par le mode de sortie du PMSI était, en 2007 :

- pour la voie abdominale, de 10 décès pour 17387 séjours,
- par voie coelioscopique, de 4 décès pour 9430 séjours.

Technique par ultrason (Ablatherm) :

Le nombre traitements du cancer de la prostate par ultrason (Abaltherm) peut être repérée par un code spécifique de la CCAM depuis 2005.

Cette technique est principalement réalisée dans deux centres hospitaliers, avec les effectifs suivants :

- en 2005 : 400 interventions,
- en 2006 : 790 interventions,
- en 2007 : 818 interventions.

3-8) Taux standardisés d'incidence de prostatectomie pour cancer en France

Le nombre d'interventions pour cancer de la prostate doit être analysé en tenant compte du vieillissement de la population.

L'âge des patients opérés pour cancer de la prostate étant supérieur à 49 ans dans 99,5% des cas, nous avons ciblé le calcul des taux d'incidence standardisés sur cette population des hommes de 50 ans et plus.

Nous avons utilisé en référence les estimations annuelles de population réalisées par l'INSEE au 1er janvier de chaque année, de1998 à 2006 (l'estimation au 1er janvier 2007 n'étant pas disponible au moment de la rédaction de ce rapport).

De 1998 à 2006, les données de population INSEE montrent que le nombre d'hommes de plus de 49 ans a augmenté de 18,4%, en France (figure 6).

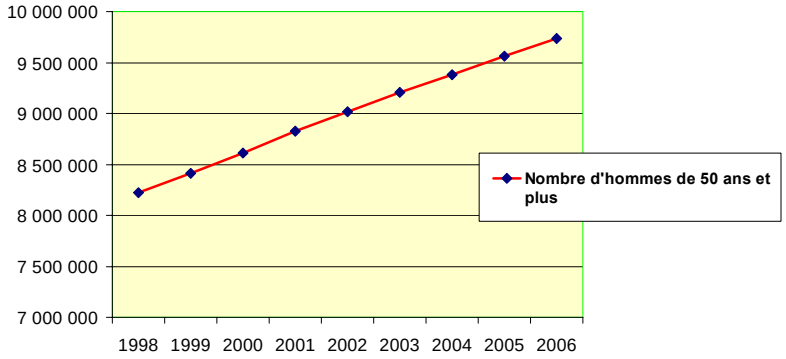


Figure 37. Distribution du nombre d'hommes de 50 ans et plus dans la population française de 1998 à 2006 d'après les estimations de population réalisées par l'INSEE au 1er janvier

Le taux standardisé d'incidence de prostatectomie pour cancer correspond au nombre de prostatectomies pour cancer réalisées chez les hommes de la population étudiée âgés de 50 ans et plus, rapporté à 100.000 hommes de la population générale âgés de 50 ans et plus. Les calculs prennent en compte la structure de la population étudiée et celle de la population générale par âge quinquennal et région administrative, et permettent ainsi de gommer les effets potentiels du vieillissement de la population ou ceux des différences de répartition régionale des populations. Nous avons pris le lieu de résidence administrative des patients comme information permettant de déterminer la région. (ce n'est donc pas la région de l'établissement dans lequel le patient a été opéré qui est ici prise en compte)

Pour la France entière, le taux d'incidence standardisé de prostatectomies pour cancer, calculé à partir de la population étudiée, était en 1998 de 83,4 pour 100 000 hommes de 50 ans et plus, augmentant annuellement pour atteindre 261,4 en 2006 soit une augmentation de 213% en huit ans (figures 19 et 20).

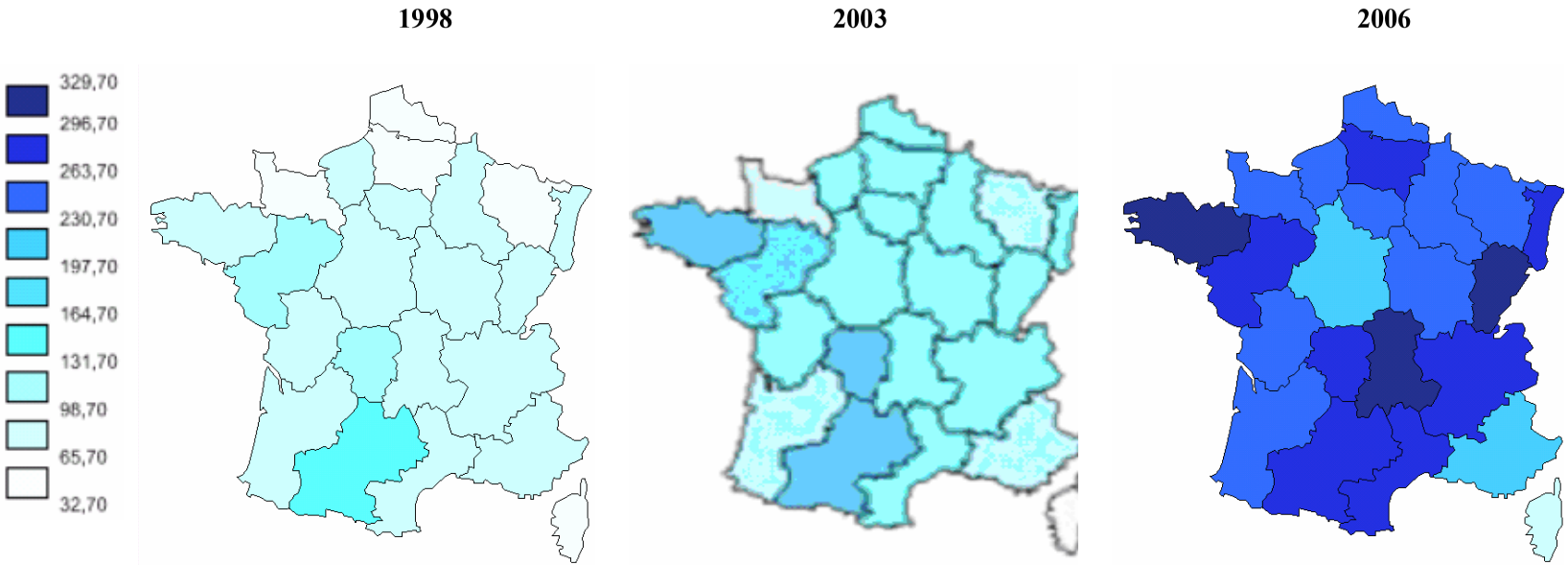


Figure 38. Cancer de la prostate opéré par vésiculo-prostatectomie isolée - Taux d'incidence standardisés régionaux 1998, 2003 et 2006 pour 100 000 hommes de 50 ans et plus.

Figure 39. . Légende des couleurs utilisées pour représenter les Taux d'incidence standardisés régionaux 1998 et 2006 pour 100 000 hommes de 50 ans et plus.

De 1998 à 2006, le taux standardisé d'incidence (TSI) de prostatectomie pour cancer a augmenté dans toutes les régions.

En 2006, deux régions (Bretagne et Franche-Comté) se distinguaient par un taux standardisé d'incidence supérieur de 24% ou plus par rapport au taux d'incidence de la métropole, et trois régions par un TSI inférieur d'au moins 19 % par rapport à la même référence (Provence-Alpes-Côte d'Azur, Centre et Corse).

Au total, la variation du TSI allait de 1,0 à 1,6 entre les régions extrêmes (Corse exceptée). Trois régions (Nord-Pas-de-Calais, Picardie, Basse-Normandie) ont multiplié leur TSI par cinq en huit ans.

Ces variations interrégionales sont probablement plurifactoriellles, potentiellement liées à des variations :

- d'incidence du cancer de la prostate?
- de politique de dépistage ?
- de pratiques professionnelles en urologie ?

Mettre ainsi en évidence des variations régionales de prise en charge du cancer de la prostate correspond précisément à l'un des objectifs d'Observa-pur.

4. Étude des populations traitées pour cancer de la prostate, sélectionnées par chaînage des informations PMSI et SNIIRAM.

L'objectif recherché est la connaissance du parcours de soins des patients traités pour un cancer de la prostate afin de connaître les épisodes de soins réalisés après une prostatectomie. Cette connaissance est assurée par la qualité du chaînage entre les données du PMSI, qui décrit les épisodes hospitaliers, et les données du SNIIR-AM qui décrit les prescriptions de médicaments et les soins réalisés en ville.

Comme nous l'avons expliqué (cf. paragraphe 1-3-3), le chaînage reste techniquement difficile avec des sources potentielles d'erreurs. L'analyse préalable de la base PMSI (indépendamment du chaînage) nous a permis de valider la qualité des informations obtenues après le chaînage. Cette démarche, en deux temps, nous paraît indispensable et nous a permis de découvrir et corriger un certain nombre d'erreurs.

Par le chaînage des informations, nous avons cherché à isoler 4 populations traitées pour cancer de la prostate :

- Patients opérés par prostatectomies (années 2004 et 2005)
- Patients traités par hormonothérapie médicamenteuse (année 2005)
- Patients traités par radiothérapie dans les établissements publics, au cours de l'année 2005.

Méthode :

Sélection des patients opérés par prostatectomie pour cancer de la prostate :

Cette population est sélectionnée à partir des codes utilisés pour la sélection des séjours dans le cadre du PMSI.

- En 2004, par le chaînage, nous avons retrouvé 18 937 patients ayant eu une prostatectomie pour cancer de la prostate alors que le PMSI comptait 20 385 séjours pour une prostatectomie totale pour cancer de la prostate soit une concordance de 92,4%.
- En 2005, par le chaînage, nous avons retrouvé 22 817 patients ayant eu une prostatectomie totale pour cancer de la prostate alors que le PMSI comptait 23 463 séjours pour une prostatectomie pour cancer de la prostate soit une concordance de 97,2%.

Ces résultats sont tout à fait encourageants et valident la technique de chaînage. Les taux d'anomalie observés en 2005 pour les patients traités pour cancer de la prostate : 2,8% (taux de patients non chaînés) est inférieur au taux d'anomalie du numéro anonyme du patient mesuré en 2005 : 14,8% (cf. paragraphe 1-3-3).

Sélection des patients traités par hormonothérapie médicamenteuse :

Cette population est sélectionnée par un passage en pharmacie avec l'achat d'un médicament suivant :

Tableau 52.

	Libelle
3326452	ANANDRON 150MG CPR 30
3288272	ANANDRON 50MG CPR 90
3404175	ANDROCUR 100MG CPR 60
3235100	ANDROCUR 50MG CPR 20
3363878	BIGONIST 6,3MG IMPLANT INJ 1
3391633	CASODEX 50MG CPR 30
3621889	CYPROTERONE ACETATE G GAM 50MG CPR 20
3750612	CYPROTERONE ACETATE SANDOZ 100 MG 1 BOITE DE 60
3766599	CYPROTERONE ACETATE SANDOZ 50 MG 1 BOITE DE 20,
3423273	CYPROTERONE BIOGARAN 50MG CPR 20
3694581	CYPROTERONE EG 100MG CPR 60
3626970	CYPROTERONE EG 50 MG 1 BOITE DE 20, COM
3409014	CYPROTERONE MERCK 50MG CPR 20
3285026	DECANCER DE LA PROSTATE EPTYL 0,1MG PDR ET SOL INJ 7
3412565	DECANCER DE LA PROSTATE EPTYL LP 11,25MG PDR+SOL INJ 1
3394376	DECANCER DE LA PROSTATE EPTYL LP 3MG PDR+SOL INJ 1
3669092	ELIGARD 22,5 MG (ACETATE DE LEUPRORELINE) 1 BOITE
3826338	ELIGARD 45MG PDR ET SOL INJ 1
3669086	ELIGARD 7,5 MG (ACETATE DE LEUPRORELINE) 1 BOITE D
3757531	ENANTONE LP 11,25 MG (LEUPRORELINE) 1 BOITE DE 1,
3412542	ENANTONE LP 11,25MG/2ML PDR+SOL INJ 1
3757525	ENANTONE LP 3,75 MG (LEUPRORELINE) 1 BOITE DE 1, P
3312912	ENANTONE LP 3,75MG/2ML PDR+SOL INJ 1
3229795	ESTRACYT 140MG GELULE 100
3238274	ESTRACYT 140MG GELULE 40
3285150	EULEXINE 250MG CPR 30
3584467	GONAPEPTYL 3,75 MG (TRIPTORELINE) 1 BOITE DE 1, PO
3668158	KALIALE 50 MG (ACETATE DE CYPROTERONE) GE, 1 BOITE
3477754	PROSTADIREX 250MG CPR GE 30
3287924	SUPREFACT 1MG/ML SOL NASALE 1/10 ML
3285061	SUPREFACT 1MG/ML SOL NASALE 4/10 ML
3285055	SUPREFACT 6MG/6ML SOL INJ 2/6 ML
3396381	ZOLADEX 10,8MG IMPLANT INJ 1
3293267	ZOLADEX 3,6MG IMPLANT INJ 1

Sélection des patients traités par radiothérapie dans un hôpital public :

Cette population est sélectionnée à partir des données du PMSI .

Le patient est considéré traité par radiothérapie pour cancer de la prostate si, au cours d'un séjour, on retrouve un acte de radiothérapie codé avec un DP « Z5100 » ou « Z5101 » et un DR « C61 ».

4-1 Suivi des patients ayant eu une prostatectomie pour cancer de la prostate en 2004 et 2005 :

Depuis le premier janvier 2004 et pour l'instant jusqu'au 31 Décembre 2005, chaque homme ayant eu une prostatectomie pour cancer de la prostate est inclu dans notre base. Sont alors extraits des bases SNIIRAM et PMSI et intégrés dans notre

base toutes ses ordonnances et tous ses séjours en établissement hospitalier, public ou privé.

À partir de ces données, nous essayons de retracer le parcours de soin de ces patients en distinguant 4 types d'évènements pouvant survenir après la prostatectomie.

- Survenue d'une radiothérapie dans un établissement public plus de 6 mois après la prostatectomie
- Survenue d'une hormonothérapie médicamenteuse après la prostatectomie
- Survenue d'une hormonothérapie chirurgicale
- Survenue d'un décès au cours du séjour : actuellement, nous ne pouvons repérer que les décès survenant durant l'hospitalisation pour prostatectomie par le mode de sortie du PMSI (Mode de sortie=Décès). En Janvier 2009, nous pourrons connaître l'ensemble des décès (Source : INSEE) survenus chez les patients suivis à partir de 2007.

Nombre de patients opérés et suivis :

	Année de la prostatectomie					
	2004		*2005*		*Ensemble*	
	N	*%*	*N*	*%*	*N*	*%*
Nombre de patient	**18937**	**100.00**	**22817**	**100.00**	**41754**	**100.00**

Tableau 53.

Sur les 41 754 individus ayant eu une prostatectomie en 2004 ou en 2005 :

- 88.7% n'ont eu aucun évènement connus durant la période de suivi
- 94 décès connus[10] (0.2%)
- 4 131 ont eu une hormonothérapie seule (9.9%)
- 343 ont eu une radiothérapie plus de 6 mois après la prostatectomie (0.8%)
- 137 ont eu une radiothérapie plus de 6 mois après la prostatectomie et une hormonothérapie (0.3%)
- 7 ont eu une hormonothérapie chirurgicale (0.02%)

La relation entre la date de survenue d'un de ces évènements et la date de l'intervention de prostatectomie peut être représentée par des *courbes de survenue d'évènement*.

Ces courbes représentent la proportion de patients qui, à un temp donné, sont indemnes de l'évènement étudié.

[10] Décès au cours d'une hospitalisation (Base PMSI)

Survenue d'un traitement complémentaire après la prostatectomie.

Sont considérés comme nouvel évènement indiquant le recours à un traitement complementaire pour cancer de la prostate après la vésiculo-prostatectomie :

- la survenue d'une radiothérapie dans un établissement public plus de 6 mois après la prostatectomie,
- la survenue d'une hormonothérapie médicamenteuse après la prostatectomie,
- la survenue d'une hormonothérapie chirurgicale
- la survenue d'une association hormono-radiothérapie dans le public.

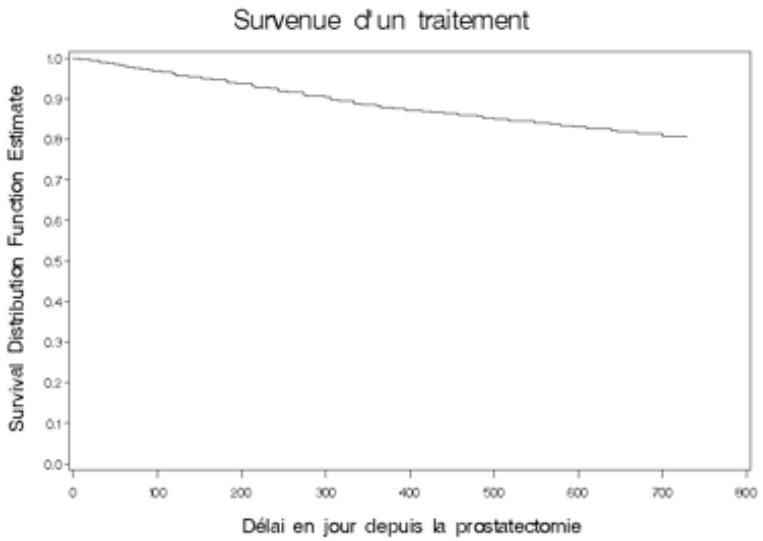


Figure 40. : courbe de survenue d'un événement indiquant le recours à un traitement complementaire pour cancer de la prostate après une vésiculo-prostatectomie

Cette courbe indique que 700 jours après une prostatectomie, déjà 20% des patients opérés ont eu recours à un traitement complémentaire pour leur cancer de la prostate.

Une analyse plus fine est maintenant nécessaire pour déduire, avec un faible risque d'erreurs, s'il s'agit de traitements adjuvants toujours dans le but d'un traitement curateur ou bien s'il s'agit de traitements palliatifs dus à un échappement du cancer.

Survenue d'un traitement par hormonothérapie médicamenteuse après la prostatectomie.

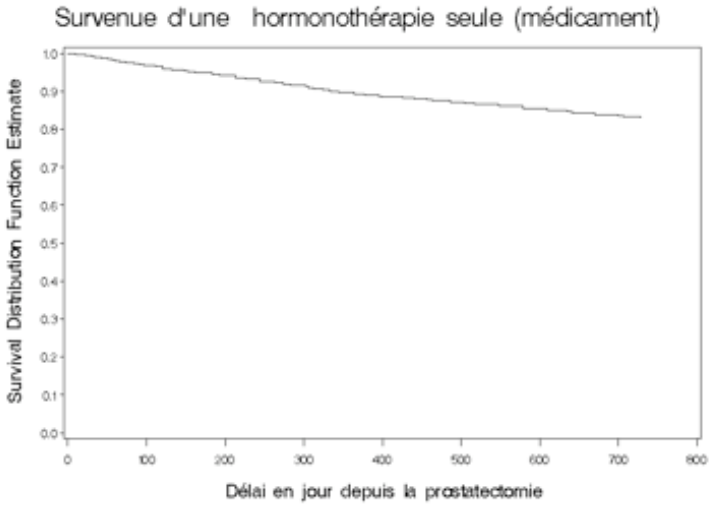


Figure 41. : courbe de survenue d'une hormonothérapie pour cancer de la prostate après une vésiculo-prostatectomie

Cette courbe de survie indique que 700 jours après une prostatectomie, 15% des patients opérés ont eu recours à un traitement complémentaire par hormonothérapie pour leur cancer de la prostate.

<u>Survenue d'un traitement par radiothérapie dans un établissement public plus de 6 mois après la prostatectomie.</u>

Figure 42. : courbe de survenue d'un traitement par radiothérapie dans un établissement public pour cancer de la prostate, plus de 6 mois après unevésiculo-prostatectomie .

Nous n'avons pas pris en compte, ici, les radiothérapies realisées dans les 6 mois suivants la vésiculo-prostatectomie car elles sont considéres comme un traitements adjuvants de la chirurgie.

Survenue d'un traitement par une hormonothérapie et une radiothérapie dans un établissement public plus de 6 mois après la prostatectomie.

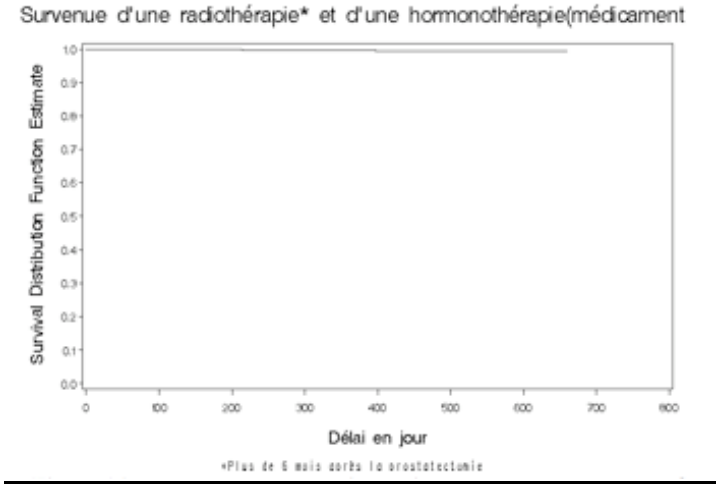


Figure 43. courbe de survenue d'un traitement par une hormonothérapie et une radiothérapie dans un établissement public plus de 6 mois après la prostatectomie

Pour toutes ces courbes de survenue d'événements, le délai de suivi est encore trop court pour donner des résultats vraiment significatifs.

Mais ces premiers résultats valident l'approche d'Observa-Pur qui devrait permettre de connaître le devenir des patients opérés d'un cancer de la prostate par prostatectomie.

4-2 Analyse des patients traités par hormonothérapie médicale en 2005 :

L'hormonothérapie est définie par un passage en pharmacie avec l'achat d'un médicament cité dans la méthode et appartenant à l'une des classes médicamenteuse suivantes :

- analogues cytostatiques du facteur de libération des gonadotrophines (LH-RH)
- anti-androgènes cytostatiques
- autres antinéoplasiques

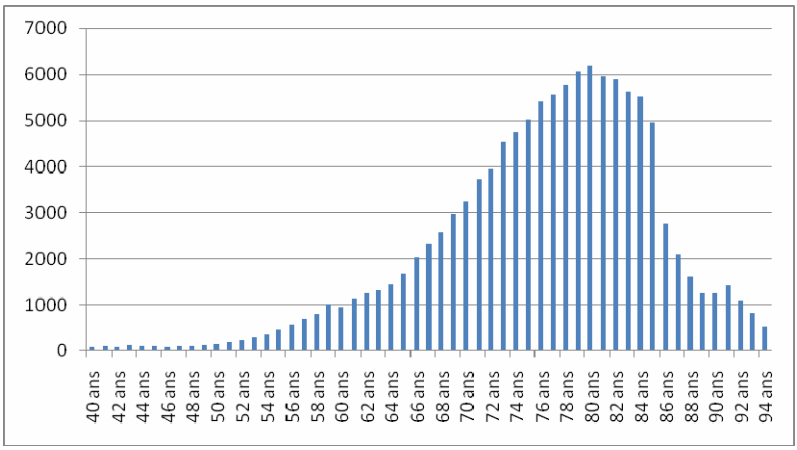


Figure 44. : Classe d'âge des hommes ayant eu une hormonothérapie en 2005

- En 2005, 122 282 hommes ont reçu un traitement par hormonothérapie.
- L'âge médian est 77 ans.
- Parmi eux, 2 234 ont eu une prostatectomie avant le début de l'hormonothérapie.

Pour le traitement de ces 122.282 hommes, 1.013.900 ordonnances ont été rédigées. Pour chaque ordonnance, il est possible de connaître la nature du prescripteur et le contenu de l'ordonnance.

Prescripteurs des ordonnances

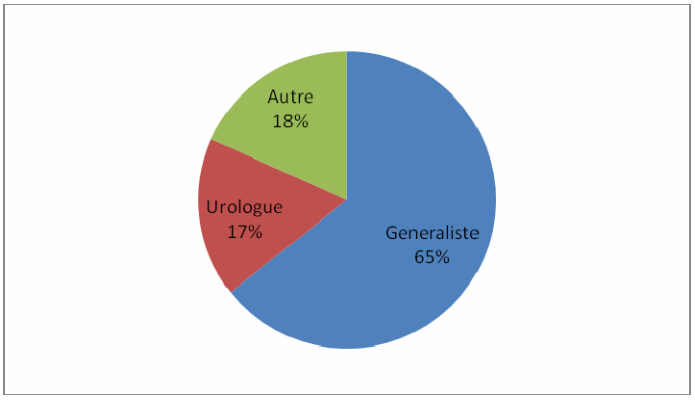


Figure 45. : répartition des prescripteurs pour les 1.013.900 ordonnances rédigées en 2005.

L'importance du rôle des médecins généralistes apparaît dans cette figure 16. Nous allons étudier plus finement le rôle de chaque type de prescripteurs pour l'initiation du traitement médical et son renouvellement.

Traitement prescrits (classes EPH des médicaments prescrits pour hormonothérapie en 2005) :

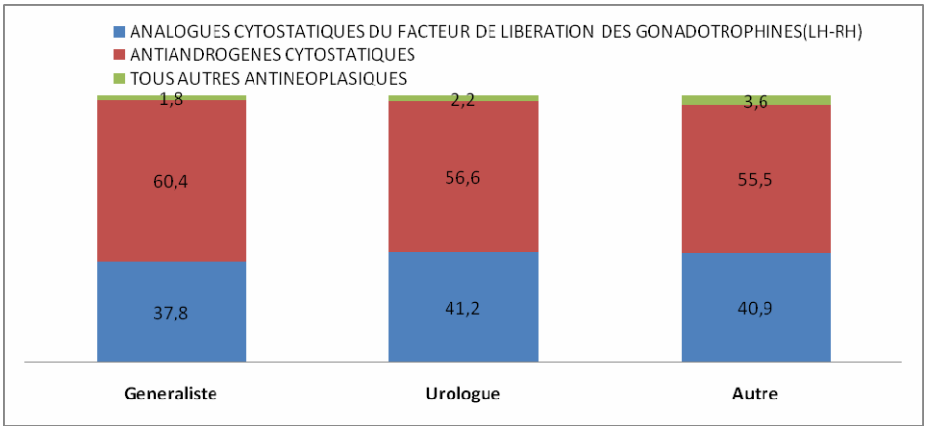


Figure 46. : Répartition des médicaments prescrits en 2005 pour traitement du cancer de la prostate par classe EPH et par type de préscripteurs.

Que le traitement soit initié par un urologue ou un cancérologue, il n'apparaît pas de différence dans la volumétrie du type de médicaments prescrit.

Le généraliste joue sans doute un grand rôle dans le renouvellement des ordonnances. La prescription initiale revenant a priori aux urologues et oncologues ainsi que certains renouvellements.

4-3 Analyse des patients traités par radiothérapie, en hôpital public en 2005 :

Suivant le principe décrit dans le paragraphe « méthode », 7 568 hommes ont eu une radiothérapie dans un établissement public en 2005.

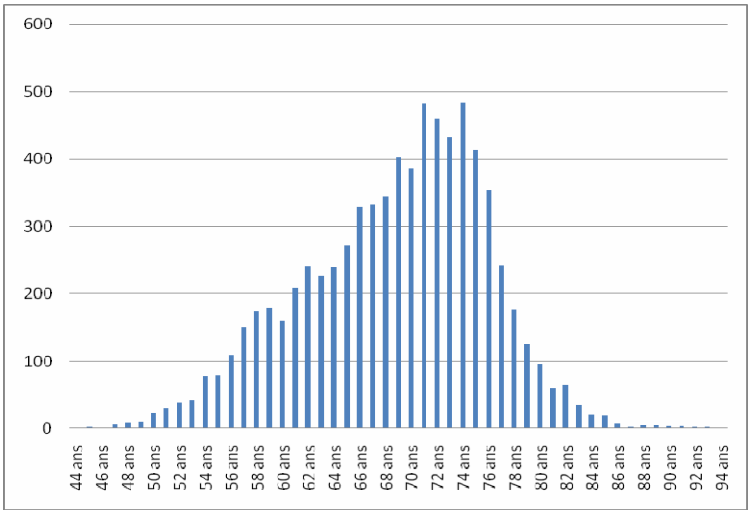


Figure 47. : Classe d'âge des hommes ayant eu une radiothérapie en hôpital public, en 2005 :

L'âge médian de ces patients est de 69 ans

5. Discussion

5.1 Intérêt et les limites de l'analyse des bases de données :

Le premier objectif de ce travail était de tester la possibilité d'utiliser les informations des bases de données PMSI et SNIIRAM pour étudier les modalités de prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate en France et la capacité à modéliser le parcours de soins des patients traités pour cette pathologie.

De ce premier travail, nous tirons un certain nombre d'enseignements.

5-1.1 Intérêt d'une base nationale exhaustive, non biaisée :

Un des intérêts majeurs d'Observa-pur est, comme nous l'avons mentionné à plusieurs reprises, de faire porter nos analyses sur toute la population française, sans biais de sélection. Disposer de la totalité de ces informations est un « trésor » pour réaliser des études d'épidémiologie clinique. Peu de pays possèdent un capital d'informations aussi riche..

Cependant, comme nous l'avons écrit dans le chapitre 1-3-2, les données de la base SNIIRAM sont conservées pour une durée maximale de trois ans sur l'exhaustivité de la population et sur 20 ans sur un échantillon de 600 000 patients représentatifs de la population française conformément aux demandes de la CNIL.

Cette conservation sur trois ans limite ainsi les possibilités d'analyses rétrospectives. Le cancer de la prostate est un bon exemple : en effet si l'échantillon de 600.000 patients est représentatif de la population française dans son ensemble, il n'est pas sûr qu'il le soit pour la populations d'hommes de 5o ans et plus porteurs d'un cancer de la prostate.

Ce point mérite d'être discuté pour envisager un autre mode de conservation des données garantissant la protection des personnes mais ne privant pas, au bout de trois ans, la possibilité d'entreprendre des études rétrospectives portant sur toute la population française.

5-1.2 Richesse et limite du PMSI :

Le PMSI est une base de données qui a été construite pour servir de socle au nouveau mode de tarification des séjours hospitaliers publics et privés (tarification à l'activité)[11]. Son évolution est sous-tendue par cet objectif qui n'est pas forcément totalement compatible avec un objectif de description précise d'épidémiologie clinique.

La définition du diagnostic principal ne permet pas toujours d'identifier avec précision la pathologie pour laquelle le patient est hospitalisé. De plus, cette définition n'est pas constante, elle va changer avec la mise en place de la prochaine version de l'algorithme groupeur permettant de classer les séjours en groupes homogènes de malades (version 11 de l'algorithme groupeur)[12].

Cette difficulté d'utiliser les informations du PMSI pour sélectionner des patients hospitalisés pour des pathologies précises est cependant plus importante pour les pathologies médicales que pour les pathologies chirurgicales. En effet, comme nous l'avons vu, en chirurgie l'utilisation du code de l'acte chirurgical associé au code du diagnostic principal permet d'augmenter très fortement la qualité de la sélection de la population recherchée.

Ces remarques ont pour objet de souligner le fait que le PMSI n'a pas réponse à tout et doit être analysé et interprété avec expertise et prudence.

5-1.3 Qualité de description de la CCAM :

Le code CCAM (Classification commune des actes médicaux)[13] qui permet de décrire les actes chirurgicaux est donc très important car très structurant pour la sélection des séjours de chirurgie.

Encore faudrait-il que tous les actes réalisés soient bien identifiés par la CCAM. Cette question renvoie au problème posé par la maintenance de la CCAM.

Prenons l'exemple de l'apport de la robotique pour la réalisation des vésiculo-prostatectomies totales par coeliochirurgie. Ce robot coûte très cher en investissement et en fonctionnement (maintenance et consommables). Se pose donc la légitime question du coût /efficacité : avec l'aide de ce robot, les patients sont ils mieux opérés, la durée de séjour est elle plus courte avec moins de complications per et post opératoires ?

Ce robot est utilisé par plusieurs établissements et plusieurs centaines de patients en ont bénéficié. Et pourtant il n'est pas possible d'analyser spécifiquement

---

11 Impact de la T2A sur les systèmes d'information hospitaliers (GMSIH) http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0001000011FF

12 Préparation de la version V11 des GHM : http://www.atih.sante.fr/?id=000250001BFF

13 Présentation de la CCAM : http://www.codâge.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI

ces séjours car il n'existe pas de code spécifique pour les vésiculo-prostatectomies par coelioscopie assistée par robot.

Pourquoi ce code n'existe-t-il pas ? Parce que la maintenance de la CCAM est totalement conditionnée par l'élaboration des tarifs. Il n'existe pas de maintenance descriptive de la CCAM, indépendante de la maintenance tarifaire. Pourtant, séparer les deux maintenances, faire en sorte que la maintenance descriptive soit rapide et accompagne les progrès techniques pour justement pouvoir les identifier précocement, en assurer leurs traçabilité étaient une recommandation forte du rapport Prieur Portos de 1997 à l'origine des travaux de création de la CCAM[14].

Ce point a été clairement développé lors d'un colloque à l'ENA en juillet 2003 15 « tarification et nomenclatures » : *« Pour la CCAM, l'inscription des actes nouveaux, le retrait des actes obsolètes, et la mise à jour de la hiérarchie relative des actes ont souffert, dans le dispositif de la NGAP, de la primauté accordée aux considérations financières par rapport aux enjeux techniques et scientifiques. Ces fonctions devraient par conséquent être confiées à une structure technique et indépendante, à même de fonder ses décisions principalement sur une préoccupation de description médicale. Il semble dès lors indispensable que les partenaires conventionnels, qui ont vocation à intervenir lors de la phase de tarification, n'aient pas de pouvoir décisionnel en la matière».*

Ces recommandations n'ont pas été suivies et la maintenance de la CCAM reproduit la situation largement critiquée de la maintenance de la NGAP.

Cette réflexion sur la maintenance de la CCAM, marginale dans l'analyse de la chirurgie du cancer de la prostate, est centrale si nous voulions généraliser ce type d'analyse à d'autres traitements chirurgicaux et nous intéresser à la diffusion des techniques nouvelles en France.

[14] Discours d'installation du comité de pilotage préparant la mise en oeuvre de la CCAM : http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/33_031009jfm.htm

[15] Tarification et nomenclature : www.ena.fr/index.php?module=doc&action=getFile&id=244&actiarbo=-563-476-539-560- -

5-1.4 Richesse et limite du SNIIRAM :

Comme nous l'avons vu, la base SNIIRAM contient toutes les prestations présentées au remboursement pour tous les assurés sociaux de tous les régimes obligatoires de l'assurance-maladie, elle est donc très riche en informations.

L'analyse de ces données comporte cependant plusieurs limites.

Pour l'analyse des prescriptions médicamenteuses, l'ordonnance ne précise jamais la pathologie pour laquelle le médicament a été prescrit. Il existe heureusement des médicaments qui ne sont principalement prescrits que pour une seule pathologie permettant ainsi de rattacher la prescription à cette pathologie sans ambigüité et c'est heureusement le cas pour les médicaments prescrits chez l'homme pour le traitement d'un cancer de la prostate. Mais ce type de situation n'est pas fréquent ; par exemple la prescription d'un antibiotique ne permet pas de savoir si la pathologie à traiter est une infection ORL, digestive ou urinaire.

La base SNIIRAM permet d'identifier les différents examens complémentaires qui ont été réalisés et remboursés pour chaque patient mais les résultats de ces examens complémentaires ne sont pas connus.

5-1.5 Relation entre système d'information pour la tarification et système d'information pour l'épidémiologie clinique :

Pour le cancer de la prostate, le seul type de traitement pour lequel le système d'informations permettant la tarification est différent entre les établissements privés et les établissements publics est la radiothérapie.

Cette différence complique singulièrement l'analyse des données. Nous avons exposé les différentes hypothèses que nous avons testées pour essayer malgré tout de quantifier la radiothérapie réalisée dans les établissements privés pour traitement du cancer de la prostate. Dans l'état actuel de nos travaux, le résultat ne nous semble pas satisfaisant.

Cet exemple montre que la convergence des systèmes d'information à visée tarifaire entre les établissements publics et privés contribue, indirectement, à la constitution de base de données homogènes facilitant leur exploitation à des fins d'épidémiologie clinique.

Les informations codées dans la base PMSI servent maintenant à la tarification des établissements. Pour cette raison, ces informations font l'objet d'un contrôle de qualité, organisé par l'assurance-maladie, dans tous les établissements publics et privés. Ce contrôle de qualité ayant pour objectif une vérification de bonne

allocation budgétaire a pour conséquence de renforcer la qualité des données ce qui est utile lorsque l'on souhaite utiliser ces informations à des fins d'épidémiologie clinique.

Système d'information à visé tarifaire et système d'information pour l'épidémiologie clinique ne sont donc pas du tout incompatible, bien au contraire. La convergence des systèmes d'information à visé tarifaire entre établissements publics et privés a fortement contribué à la constitution de bases de données homogènes et contrôlées pouvant être utilisées pour des recherches en épidémiologie clinique.

5-1.6 Les difficultés des requêtes :

Les nomenclatures évoluent, la liste des médicaments change.

De 2004 à 2007, la classification permettant de coder les actes à changé, la CDAM a été remplacée par la CC AM. De plus la CCAM fait l'objet de modifications annuelles.

La liste des médicaments disponibles dans une classe thérapeutique évolue chaque année avec d'une part l'apparition de nouveaux médicaments et d'autres part la mise sur le marché de médicaments génériques.

Ces raisons expliquent pourquoi les requêtes d'extractions des données ne sont pas simples et doivent être retravaillées avec précision chaque année pour que les résultats obtenus gardent une cohérence d'une année sur l'autre.

5-1.7 Nécessité d'une équipe projet multidisciplinaire :

La force du groupe de travail d'Observa-pur est de pouvoir associer, dans un même projet, des compétences complémentaires : biostatisticiens, informaticiens, méthodologistes, experts en PMSI et cliniciens.

L'exploitation de ces données et leurs analyses présentent beaucoup de risques d'erreurs. Une bonne façon de minimiser ces risque d'erreurs est d'organiser en permanence des échanges techniques entre les différents membres de l'équipe permettant ainsi de recouper les résultats obtenus avec les connaissances de chacun.

Disposer de l'information élémentaire n'est pas suffisant pour lui donner du sens. Ce type de projet ne peut se concevoir sans une équipe pluridisciplinaire associant des cliniciens et des experts des traitement de données.

Malgré toutes ces réserves méthodologiques, nos premiers résultats nous paraissent très intéressants et correspondent à nos attentes.

Nous pensons ainsi pouvoir répondre à la question posée en introduction : oui l'analyse des données du PMSI, de la base SNIIRAM et de leur chaînage nous permet d'obtenir une représentation des traitements proposés en France pour Le cancer de la prostate et du parcours de soins des patients traités.

5-2 Discussion sur les résultats observés concernant les traitements du cancer de la prostate

5-2.1 Evolution du nombre des vesiculo-prostatectomies en France.

La première remarque concerne l'augmentation du nombre des vésiculo-prostatectomie réalisée en France en 8 ans.

Plusieurs questions sont pertinentes. Ces interventions sont-elles toutes justifiées ? Combien de patients sont « guéris » de leur cancer ? La survie de ces patients opérés est elle comparable à celle de la population des hommes du même âge mais n'ayant pas de cancer de la prostate ?

Les résultats présentés dans ce rapport sont des résultats préliminaires portant sur 2 ans de suivi. Cette durée est trop courte pour voir apparaître des résultats significatifs. Cependant, ces résultats montrent la faisabilité et l'intérêt de cette approche. Nous pouvons suivre tous les patients opérés en France par vésiculo-prostatectomie depuis le premier janvier 2004, étudier ceux qui, après l'intervention, ont recours à d'autres traitements pour leur cancer de la prostate.

Reste l'étude de la mortalité post opératoire de cette population d'hommes opérés par vesiculo-prostatectomie pour cancer de la prostate. La principale faiblesse des résultats présentés dans ce rapport concerne justement l'appréciation de ces décès. Comme nous l'avons expliqué, les seuls décès que nous pouvions analyser étaient ceux qui survenaient pendant le séjour hospitalier et qui étaient repérés par le mode de sortie du PMSI.

Dés le premier trimestre 2009, nous pourrons enrichir nos données. En janvier 2009, il sera ainsi possible de connaître l'ensemble des décès (Source : INSEE) survenus chez les patients suivis à partir de 2007. Le suivi des patients sera donc amélioré à partir de l'année 2009 avec l'ajout de la variable "date de décès" dans la base SNIIR-AM. Cet ajout se fera sur un historique rétrospectif de 2 ans. Dans ces conditions, les dates de décès seront connues pour les patients recensés dans le SNIIR-AM à compter de l'année 2007.

5-2.2 Evolution du nombre de dosage de PSA en France :

L'évolution du nombre de dosage de PSA prescris en France montre une croissance élevée.

Même si on tient compte de la nécessité de réaliser des dosages de PSA total pour le suivi des patients traités pour le cancer de la prostate, le nombre de dosages, notamment chez les hommes âgés de plus de 75 ans paraît trop élevé. A fortiori, le dosage de PSA libre devrait être peu prescrit dans ces tranches d'âge > 75 ans car il correspond à une pratique de dépistage et non de suivi ou surveillance d'une maladie connue. Outre les conséquences budgétaires, il faut souligner l'impact négatif potentiel sur la qualité de vie de certains patients. D'autres patients, se rassurant de dosages réitérés dont ils « forcent » la prescription – au besoin par nomadisme médical - devraient faire l'objet d'une information plus précise sur l'absence de risques immédiats encourus du fait du délai proposé avant re-dosage.

Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs des dosages de PSA.

Les messages concernant le rôle des dosages de PSA, l'intérêt du dosage des PSA libre et donc les règles de bonnes prescriptions de ces examens sont sans doute aujourd'hui un peu flous. Ils mériteraient d'être clarifiés et largement diffusés.

5-2.3 Variations inter régionales des taux standardisés des vesiculo-prostatectomies et des dosages de PSA.

L'importance des variations interrégionales des taux standardisés de vésiculo-prostatectomies totales et des taux standardisés des dosages de PSA, l'absence de relations entre ces deux taux, interpellent et méritent d'être expliqués.

Observa pur ne fait que constater la réalité, et ne permet pas, en soi, de trouver des explications à ces variations. Ces explications sont certainement multifactorielles et revoient à plusieurs questions :

- L'incidence de survenue du cancer est-elle similaire dans les différentes régions ?
- Les modalités de dépistage sont-elles similaires ?
- Les modalités thérapeutiques sont-elles similaires ?
- Quels taux standardisés de vésiculo-prostatectomies et de dosages de PSA faudrait-il observer pour considérer que le dépistage et la prise en charge chirurgicale du cancer de la prostate soient optimaux dans chaque région ?

- Quelles mesures doit-on mettre en place pour atteindre ces taux ?
- Comment mesurer l'impact de ces mesures et vérifier que ces taux cibles sont atteints ?

L'enjeu est précisément de trouver une organisation adéquate pour répondre à ces questions. Cela nécessite certainement une concertation entre l'AFU, l'INCa et la HAS pour mettre en place recommandations, informations et mesures correctrices. bserva-Pur pourrait être l'outil permettant le suivi de l'impact de ces mesures sur la pratique quotidienne.

6. Simulations testées pour identifier les patients traités par radiothérapie en établissement privé

Cette étude est plus complexe que l'analyse de la chirurgie ou des traitements hormonaux pour cancer de la prostate.

En effet, l'activité de radiothérapie n'est pas codée ni facturée de manière identique dans les établissements publics (ou assimilés) et les établissements privés à but lucratif. Dans les établissements publics et assimilés (cliniques privées participant au service public hospitalier), la radiothérapie fait l'objet d'un recueil au travers du PMSI MCO, avec paiement par le biais des GHS dans le cadre de la T2A., ce qui n'est pas le cas des établissements privés qui facturent à l'acte et ne recueillent pas cette activité dans le cadre du PMSI MCO.

L'activité de radiothérapie libérale ne peut donc être repérée que par l'intermédiaire des données de remboursement de l'assurance maladie, grâce aux codes repérant les médecins exécutants qui sont soit des radiothérapeutes, soit des oncologues radiothérapeutes. Toute la difficulté revient à trouver un faisceau d'arguments au travers des données PMSI MCO et des données du SNIIR-AM pour s'assurer que la radiothérapie remboursée à titre libéral est bien liée à la prise en charge d'un cancer de la prostate. L'utilisation du numéro anonyme de patient permettant le lien entre PMSI et SNIIR-AM est un élément à prendre en compte dans cette recherche.

Problèmes posés par l'analyse du traitement par radiothérapie du cancer de la prostate en France

La radiothérapie reste un des derniers secteurs pour lesquels les règles de facturation, et donc les systèmes d'informations permettant de les identifier, sont différents entre établissements de santé ex-DG[16] et ex-OQN[17].

- Les hommes atteints d'un cancer de la prostate traité par radiothérapie ou curiethérapie dans un établissement de santé ex-DG peuvent être repérés dans le PMSI MCO car ces traitements, réalisés quasi-exclusivement en séances, font l'objet d'un recueil

[16] Etablissements financés exclusivement par dotation globale avant mise en place de la tarification à l'activité [T2A], c'est-à-dire établissements publics de santé, ou établissements privés participant, ou non, au service public hospitalier

[17] Etablissements privés à but lucratif ou non, et relevant de l'objectif quantifié national avant T2A

d'information sous forme de résumés de sortie anonymes (RSA). Chaque RSA est classé dans un groupe homogène de malades (GHM) spécifique[18] correspondant à un groupe homogène de séjours (GHS), affecté d'un tarif particulier.

- Lorsque le même type de patients réalise la radiothérapie ou la curiethérapie en secteur libéral (c'est-à-dire hors établissement ex-DG), il ne peut être repéré que dans les bases de remboursement de l'assurance maladie car le financement de ces traitements exécutés par des médecins spécialistes libéraux est assuré par le biais du codage des actes relevant de la classification commune des actes médicaux (CCAM) et décrivant ces activités.

Différentes hypothèses ayant pour objectif de repérage de cette activité de radiothérapie pour cancer de la prostate réalisée en secteur libéral ont été testées par le groupe Observ-Pur.

Une méthode a été testée, permettant de repérer, dans les systèmes d'information dont nous disposions, les hommes atteints de cancer de la prostate traités par radiothérapie ou curiethérapie en secteur libéral.

Ce test a porté sur les actes de radiothérapie ou curiethérapie effectués au cours du second semestre 2006.

Méthode :

1. *Recueil des données :*

A partir de la base de données SNIIRAM :

Première étape

Sélection des lignes de remboursement pour acte CCAM de radiothérapie ou curiethérapie exécuté en secteur libéral, chez les hommes de plus de 60 ans, au cours du deuxième semestre 2006, et remboursé par l'assurance maladie entre le 1er juillet 2006 et le 30 septembre 2007. Les numéros anonymes des patients correspondant à ces lignes de remboursement constituent la population initiale du test.

Malheureusement, en dehors du code JGNL001 « Curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125 », qui spécifie la localisation prostatique du traitement, les codes CCAM qualifiant les activités de radiothérapie ne sont pas spécifiques du traitement des cancers de la prostate.

Pour essayer d'isoler les patients ayant une radiothérapie pour traitement d'un cancer de la prostate, il était donc nécessaire de trouver une information plus spécifique de cette pathologie. Nous avons retenu le nombre de dosages de PSA réalisés dans les mois précédant la radiothérapie ou la curiethérapie.

[18] Liste des GHM retenus dans le cadre des traitements possibles d'un cancer de la prostate par radiothérapie ou curiethérapie :
GHM 17K03Z, 24Z03Z, 24Z04Z, 24Z05Z, 24Z06Z et 24Z07Z en version 9 de la classification.
GHM 17K05Z, 28Z08Z, 28Z09Z, 28Z10Z, 28Z11Z, 28Z12Z et 28Z13Z en version 10. Le GHM 17K05Z correspond spécifiquement aux curiethérapies de la prostate. C'est la raison pour laquelle le GHM 17K06Z, intitulé « Autres curiethérapies et irradiations internes » n'a pas été retenu. Les GHM 17K05Z et 17K06Z ont été créés en version 10 de la classification, en remplacement du GHM 17K03Z intitulé « Curiethérapie et autres irradiations internes ».

Deuxième étape
Pour les patients repérés lors de la première étape, sélection des lignes de remboursement de dosages d'antigène prostatique spécifique (PSA)[19] effectués au cours de l'année 2006, et remboursés par l'assurance maladie entre le 1er janvier 2006 et le 30 septembre 2007. Aucun traitement des données n'a été effectué dans le cadre de ce test entre les dates d'exécution du ou des dosage(s) de PSA et la date d'exécution du premier acte de radiothérapie ou curiethérapie par un médecin spécialiste libéral.
A l'issue de cette deuxième étape, la population initiale du test se subdivise en deux sous ensembles :

- celui des hommes de plus de 60 ans ayant eu au moins un acte de radiothérapie ou curiethérapie effectué en secteur libéral au cours du deuxième semestre 2006, et au moins un dosage de PSA au cours de l'année 2006,
- celui des hommes de plus de 60 ans ayant eu au moins un acte de radiothérapie ou curiethérapie effectué en secteur libéral au cours du deuxième semestre 2006, mais sans aucun dosage de PSA au cours de l'année 2006.

2. A partir des données issues de la base PMSI MCO 2005 et 2006 :
Première étape :
Pour ces patients ainsi sélectionnés, nous avons cherché à retrouver, dans la base PMSI, un séjour hospitalier (public ou privé) permettant de conclure que le patient avait un cancer de la prostate.
A partir des numéros anonymes des patients de la population initiale du test (Cf. première étape du paragraphe 6-2.1.1), Ont été recherché, à partir des données issues du PMSI MCO, les séjours avec un diagnostic principal (DP), un diagnostic relié (DR) ou un diagnostic associé significatif (DAS) de cancer de la prostate (code CIM10 C61 ou carcinome in situ de la prostate, code CIM10 D07.5) pour ces hommes de plus de 60 ans traités par radiothérapie ou curiethérapie en secteur libéral, indépendamment du nombre de dosages de PSA.

Deuxième étape
Sélection des RSA du PMSI MCO 2006 classés dans un des GHM retenus pour qualifier les séjours ou séances de radiothérapie ou curiethérapie dans le cadre de ce test (GHM 17K03Z,24Z03Z, 24Z04Z, 24Z05Z, 24Z06Z et 24Z07Z en version 9 de la classification, GHM17K05Z, 28Z08Z, 28Z09Z, 28Z10Z, 28Z11Z, 28Z12Z et 28Z13Z en version 10)[20], lorsque le DP, le DR ou un DA correspond au code de tumeur maligne (C61) ou carcinome in situ de la prostate (D07.5), et pour les mois de sortie du séjour compris entre juillet et décembre 2006.

L'objectif de cette deuxième étape était d'obtenir un ordre de grandeur du nombre de patients traités au cours du deuxième semestre 2006 dans les établissements ex-DG par radiothérapie ou curiethérapie, avec notion de cancer de la prostate en DP, DR ou DA.

Traitements des données :
Le parcours hospitalier des patients ayant un diagnostic de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate (PMSI MCO 2005 ou 2006), a ainsi été reconstitué de manière à décrire toutes les combinaisons d'hospitalisations réalisées entre les établissements ex-DG et ex-OQN au cours de ces deux années.
L'étude des décès hospitaliers est venue compléter la définition des parcours hospitaliers.

[19] Les dosages de PSA ont été repérés par les codes 7318 et 7320 de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Le libellé du code 7318 est « ANTIGENE PROSTATIQUE SPECIFIQUE (PSA) (DOSAGE) (SANG) » et celui du code 7320 « ANTIGENE PROSTATIQUE SPEC. LIBRE AVEC RAPPORT PSA LIBRE/PSA TOTAL (DOSAGE SANG) ».

[20] Rappel : Deux versions de la classification en GHM coexistait en 2006 puisque la version 9 était utilisée du 1er janvier au 14 mars 2006, et la version 10 à partir du 15 mars 2006. En 2005, seule la version 9 était utilisée.

Résultats :

A l'issue du recueil et du traitement des données, la population initiale des 12 380 patients[21] (hommes de plus de 60 ans ayant effectué un acte de radiothérapie ou curiethérapie en secteur libéral au cours du deuxième semestre 2006) se subdivisait en quatre sous populations distinctes :

- *Sous population 1* : composée de 2 803 patients ayant eu au moins un dosage de PSA au cours de l'année 2006 et repérés dans le PMSI MCO 2005 ou 2006 avec un DP, un DR ou un DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate,
- *Sous population 2* : comptant 5 641 patients ayant eu au moins un dosage de PSA au cours de l'année 2006, mais NON repérés dans le PMSI MCO 2005 ou 2006 avec DP, DR ou DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate,
- *Sous population 3* : pointant 164 patients n'ayant eu aucun dosage de PSA au cours de l'année 2006 mais repérés dans le PMSI MCO 2005 ou 2006 avec un DP, un DR ou un DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate,
- *Sous population 4* : ciblant 3772 patients n'ayant eu aucun dosage de PSA au cours de l'année 2006 et NON repérés dans le PMSI MCO 2005 ou 2006 avec DP, DR ou DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate.

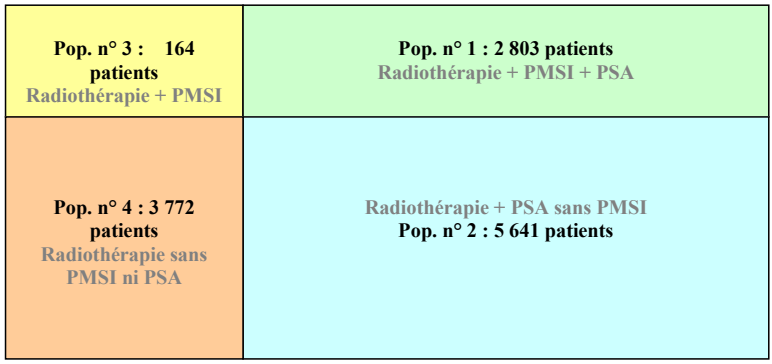


Figure 48.

Un nouveau test a alors été réalisé en segmentant sur le nombre de dosage de PSA et en séparant les patients qui avaient eu trois dosages ou plus de PSA en 2006.

[21] Patients individualisés par leur numéro anonyme, commun entre les bases SNIIR-AM et PMSI.

Pour les patients de la population initiale du test ayant eu au moins un dosage de PSA au cours de l'année 2006 (soit 8 444 patients sur 12 380 ce qui correspondait à 68,2 % de la population initiale), deux sous-ensembles ont été distingués :

- celui des patients ayant eu un ou deux dosages de PSA (5 397 patients),
- celui des patients ayant eu **trois dosages ou plus** (3 047 patients).

Parmi les 2 803 patients de la sous population 1 (Radiothérapie + PMSI + PSA), 1 537 patients (soit 54,8 %) ont eu trois dosages de PSA ou plus au cours de l'année 2006.

Parmi les 5 641 patients de la sous population 2 (Radiothérapie + PSA sans PMSI), 1 510 patients (soit 26,8 %) ont eu trois dosages de PSA ou plus au cours de l'année 2006.

Rappelons que 164 patients de la population initiale du test n'ayant eu aucun dosage de PSA au cours de l'année 2006 ont cependant été repérés dans le PMSI MCO par un DP, un DR ou un DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate.

A l'issue de la deuxième étape de recueil des données PMSI MCO (Cf. paragraphe 6-2.1.2), on comptait 602 patients ayant suivi un traitement par radiothérapie ou curiethérapie financé par GHS, au cours du second semestre 2006 (mois de sortie du RSA compris entre juillet et décembre 2006). Les séjours de ces patients comprenaient un DP, un DR ou DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate.

586 patients ont été pris en charge dans un établissement ex-DG (104 pour une hospitalisation complète avec séjour classé dans les GHM 17K03Z ou 17K05Z, et 482 en séances), et.16 patients dans un établissement ex-OQN, uniquement en hospitalisation complète (séjours classés dans les GHM 17K03Z ou 17K05Z).

Tableau 1. Observa-Pro : Cancer de la prostate - Test Chaînage PMSI-Erasme - **Population 1**

Distribution du nombre de dosages de PSA effectués au cours de l'année 2006 en fonction des classes d'âges des hommes de plus de 60 ans ayant eu au moins un acte de radiothérapie effectué en secteur libéral au 2° semestre 2006 et repérés dans le PMSI MCO en 2005 ou 2006 avec un DP, un DR ou un DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate

Nb de dosages de PSA en 2006	Classe d'âges des patients								
	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans	75-79 ans	80-84 ans	85-89 ans	90-94 ans	95-99 ans	**Total**
1	54	105	151	119	40	11	3	0	483
2	90	201	280	165	37	10	0	0	783
3	120	176	197	104	36	6	3	1	643
4	62	93	104	65	27	6	1	0	358
5	41	53	50	42	23	9	0	0	218
6	18	28	14	22	16	0	1	0	99
7	9	12	18	14	3	2	1	0	59
8	7	9	13	9	4	2	0	0	44
9	3	8	12	8	3	0	0	0	34
10	2	7	9	3	1	0	0	0	22
11	3	3	5	0	0	1	0	0	12
12	0	2	1	4	0	2	0	0	9
13	0	1	2	2	0	0	0	0	5
14	3	0	3	1	0	1	0	0	8
15	1	0	2	1	1	0	0	0	5
16	0	2	0	1	0	0	0	0	3
17	2	0	0	0	0	0	0	0	2
18	1	0	0	1	0	0	0	0	2
19	3	1	1	0	0	0	0	0	5
21	0	1	0	1	0	0	0	0	2
23	0	1	0	0	0	0	0	0	1
24	0	1	0	0	0	0	0	0	1
29	1	0	1	0	0	0	0	0	2
30	0	0	1	0	0	0	0	0	1
32	0	1	0	0	0	0	0	0	1
42	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Total	420	705	864	563	191	50	9	1	2803

CNAMTS/DSES/DEOS/Dr Véronique MOYSAN - 4 avril 2008

Partie de la population 1 ayant réalisé moins de 3 dosages de PSA en 2006 : 1266 soit 45,2%

Partie de la population 1 ayant réalisé 3 dosages de PSA ou plus en 2006 : 1537 soit 54,8%

Tableau 2. Observa-Pro : Cancer de la prostate - Test Chaînage PMSI-Erasme - **Population 2**

Distribution du nombre de dosages de PSA effectués au cours de l'année 2006 en fonction des classes d'âges des hommes de plus de 60 ans ayant eu au moins un acte de radiothérapie effectué en secteur libéral au 2° semestre 2006 mais NON repérés dans le PMSI MCO en 2005 ou 2006 avec un DP, un DR ou un DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate

Nb de dosages de PSA en 2006	Classe d'âges des patients								
	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans	75-79 ans	80-84 ans	85-89 ans	90-94 ans	95-99 ans	Total
1	454	559	703	544	222	68	24	4	2578
2	189	336	526	378	96	25	2	1	1553
3	120	215	295	179	48	14	2	1	874
4	63	94	113	89	20	8	3	0	390
5	17	34	41	27	11	2	0	0	132
6	16	11	18	11	1	1	0	0	58
7	5	6	11	9	1	1	0	0	33
8	0	1	3	3	1	0	0	0	8
9	0	0	3	0	1	0	0	0	4
10	0	0	0	1	0	0	0	0	1
11	1	2	0	1	0	0	0	0	4
12	1	1	0	1	0	1	0	0	4
13	0	0	1	0	0	0	0	0	1
15	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Total	866	1259	1714	1243	402	120	31	6	5641

CNAMTS/DSES/DEOS/Dr Véronique MOYSAN - 4 avril 2008

Partie de la population 2 à exclure : 4131 soit 73,2%
Partie de la population 2 à retenir : 1510 soit 26,8%

L'observatoire national de radiothérapie. Action OPEPS 1.31

L'observatoire national de radiothérapie est né d'une démarche volontaire des professionnels, soutenue par leurs instances administratives et représentatives. Les données du rapport 2007 apportent, pour la première fois, une vision qualitative et quantitative (certes non exhaustive) de l'état, fin 2006, de la radiothérapie en France en matière d'équipements, d'activité d'irradiation externe et de curiethérapie, et de ressources humaines. Ces données ont été comparées à la réglementation, aux recommandations, et à celles plus anciennes de l'ACRIM ou de l'enquête CNAM de 1999.

Le taux de réponse est important avec la participation de 161 centres sur 179 (90 %) pour la première année. Cet observatoire est pérenne et sera mis à jour chaque année.

Le parc des équipements s'est étendu depuis 1999 mais des investissements restent nécessaires car 50 % des établissements ne sont pas dotés de scanner dédié, 14 % des accélérateurs de 15 ans et plus seraient à remplacer, de même que 20 télécobalts ; par ailleurs la pénétration des techniques innovantes dans la pratique quotidienne comme la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, la radiothérapie avec modulation d'intensité, l'irradiation avec synchronisation respiratoire reste faible.

L'activité est forte, à peu près partagée entre le secteur privé et les secteurs publics ou assimilés, à l'exception notable de la curiethérapie plus fortement implantée en secteur public. Une partie importante (plus de 20 %) des traitements est encore réalisée selon des techniques 2D qui, si elles peuvent être considérées comme acceptables dans certaines indications, ne permettent pas de documenter avec précision la dose reçue par les volumes cibles et les tissus sains.

Le nombre de professionnels est insuffisant, qu'il s'agisse d'oncologues-radiothérapeutes, de radiophysiciens, ou de manipulateurs dédiés à la radiothérapie. Les professions de dosimétristes et de techniciens de maintenance ne sont pas bien défi nies et ne peuvent être évaluées avec exactitude. Il est à craindre que cette pénurie ralentisse l'essor technologique ainsi que l'application des recommandations, voire même le respect de la réglementation.

Il n'est pas dans les objectifs de l'observatoire de proposer de solutions face aux retards et/ou défaillances mis en exergue, mais les résultats des rapports annuels aideront ceux qui auront à les mettre en œuvre. Au fil du temps, la méthodologie de travail de l'observatoire sera améliorée, adaptée aux paramètres à renseigner et à l'évolution de la radiothérapie qui ne manquera pas de connaître de nouveaux progrès technologiques pour améliorer ses résultats et se préserver des évènements potentiels liés à la radioprotection.

Sus l'implusion de l'INCa, un renouvellement et un renforcement du parc d'appareil et une augmentation du nombrede professionnels a été entrepris.

4) Analyse – Discussion

4-1) DISCUSSION METHODOLOGIQUE

Repérer la radiothérapie effectuée spécifiquement pour cancer de la prostate par les médecins spécialistes libéraux n'est pas directement possible dans le SNIIR-AM à partir des seuls codes CCAM, à l'exception de la curiethérapie avec le code JGNL001 «Curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125 » spécifiant la localisation anatomique du traitement. Tous les autres codes CCAM retenus pour qualifier la radiothérapie dans le cadre de ce test ne précisent pas la localisation anatomique du traitement. Il est donc difficile de relier directement l'acte de radiothérapie au traitement spécifique d'un cancer de la prostate.

Pour contourner cette difficulté, deux autres types d'informations ont été utilisées :

- d'une part, les diagnostics recueillis pour chaque séjour hospitalier du PMSI MCO, et qualifiant les pathologies traitées ou les antécédents médicaux (DP, DR, DAS), à la recherche d'une tumeur maligne ou d'un carcinome in situ de prostate,

- d'autre part, les dosages d'antigène prostatique spécifique remboursés par l'assurance maladie et dont le nombre, supérieur à 3 dans un délai de trois mois précédant l'acte de radiothérapie ou curiethérapie, peut faire suspecter l'existence d'un cancer de la prostate.

Néanmoins, cette méthode présente biais et limites.

La liste des codes CCAM retenue pour qualifier les activités de radiothérapie réalisable chez l'homme de plus de 60 ans n'a pas encore été validée par des experts de la radiothérapie, ce qu'il conviendrait de faire avant extraction des données du SNIIR-AM. Par ailleurs, la CCAM étant régulièrement susceptible d'évolution ou de complément, il faudrait prévoir une maintenance dans le choix des codes qualifiant les activités de radiothérapie pour rester à champ constant.

Le chaînage des patients de la population initiale (hommes de plus de 60 ans ayant eu un acte de radiothérapie effectué en secteur libéral au cours du deuxième semestre 2006) entre données de remboursement de l'assurance maladie et données issues du PMSI MCO 2005 et 2006 souffre des anomalies concernant les numéros anonymes de patients, incorrectement renseignés pour 14,8 % des séjours des établissements ex-DG en 2005 et 7,5 % en 2006, alors que pour ces deux années, ces anomalies représentent environ 0,15 % des séjours des établissements ex-OQN.

Dans le PMSI MCO 2005 et 2006, l'utilisation des diagnostics associés significatifs de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate pour repérer les séjours de patients traités en libéral par radiothérapie ou curiethérapie au cours du second semestre 2006 majore vraisemblablement le nombre de cas étiquetés comme traitement d'une maladie cancéreuse de la prostate. Rien n'indique en effet avec certitude que la radiothérapie ou la curiethérapie a été utilisée spécifiquement pour le traitement du cancer de la prostate (ou l'une de ses localisations secondaires). Une étude complémentaire des DP ou DR des séjours repérés sur DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate pourrait venir compléter l'analyse.

Repérer, à partir du PMSI MCO, les patients ayant eu un traitement par radiothérapie ou curiethérapie en séances, pour cancer de la prostate, dans un établissement ex-DG est relativement aisé par le biais des GHM spécifiques.

Cependant, la comparaison avec l'activité réalisée en secteur libéral s'avère difficile pour deux raisons :

- d'une part, l'absence de date d'exécution des soins dans le PMSI, contrairement aux données de remboursement de l'assurance maladie,
- d'autre part, une définition variable du RSA de séances selon l'établissement (un RSA par séance, par mois ou par trimestre, au choix).

Dans le cadre du test, le nombre de dosages de PSA a été calculé pour les patients ayant eu un acte de radiothérapie ou curiethérapie au cours du second semestre 2006, quel que soit le nombre de dosages de PSA effectués au cours de l'année 2006, et non dans les trois mois précédant la date d'exécution du premier acte de radiothérapie ou curiethérapie. Si on souhaitait respecter la méthode initialement prévue, cela impliquerait de repérer le premier acte de radiothérapie ou curiethérapie, puis de ne sélectionner que les dosages réalisés dans les trois mois précédents cet acte. Un problème à résoudre serait alors celui du traitement des données de début et fin de recueil annuel.

4-2) Analyse des résultats :

Sur 12 380 hommes de plus de 60 ans ayant eu un acte de radiothérapie ou curiethérapie effectué en secteur libéral au cours du deuxième semestre 2006, seulement 1 537 patients (soit 12,4 %) ont été repérés à la fois pour un nombre de dosage de PSA égal ou supérieur à trois au cours de l'année 2006 et l'existence d'un DP, d'un DR ou d'un DAS de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate dans le PMSI MCO 2005 ou 2006.

Parmi les quatre sous populations déterminées au paragraphe 6-3 doit-on retenir, parmi la population initiale :

- les 164 patients sans dosage de PSA en 2006 mais repérés dans le PMSI MCO avec un DP, un DR ou un DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate ?

- les 1 266 patients ayant eu moins de trois dosages de PSA en 2006 mais repérés dans le PMSI MCO avec un DP, un DR ou un DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate ?

- les 1 510 patients ayant eu plus de deux dosages de PSA en 2006 mais non repérés dans le PMSI MCO avec un DP, un DR ou un DA de tumeur maligne ou carcinome in situ de la prostate ?

Parmi les 12 380 hommes de plus de 60 ans traités, au cours du second semestre 2006, par radiothérapie ou curiethérapie en secteur libéral, 68,2 % ont bénéficié d'au moins un dosage de PSA au cours de l'année 2006 (dont 36,1 % ont effectué trois dosages ou plus, soit 3 047 patients). 27,2 % de ces 12 380 hommes n'étaient suspects d'aucune pathologie cancéreuse prostatique. Un tiers des 8 444 patients ayant eu radiothérapie ou curiethérapie en secteur libéral et au moins un dosage de PSA était repéré dans le PMSI MCO avec un motif de cancer de la prostate.

<u>En conclusion :</u>

L'analyse des bases de données ne permet pas de répondre à toutes les questions : tout dépend des informations élémentaires qu'elles contiennent et de leurs qualités.

L'analyse des traitements par radiothérapie pour cancer de la prostate n'est pas simple car nous ne disposons pas d'information spécifique permettant de dénombrer avec suffisamment de précision les traitements réalisés dans le secteur libéral.

Il faut, cependant distinguer les traitements par radiothérapie externe de la curiethérapie :

- En effet, la curiethérapie peut être analysée avec un bon degré de précision grâce au code spécifique de la CCAM (code JGNL001 « Curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125 ») qui spécifie la localisation prostatique du traitement. A partir de 2006, nous allons étudier spécifiquement la curiethérapie.
- En revanche, l'analyse des traitements par radiothérapie externe nécessite de nouvelles validations pour pouvoir considérer le résultat acceptable

La meilleure solution serait une harmonisation privé-public des systèmes d'informations servant à la tarification de la radiothérapie. Cette harmonisation est en discussion mais ne semble pas devoir aboutir rapidement.

Répartition géographique des séjours chirurgicaux de traitement du cancer de la prostate

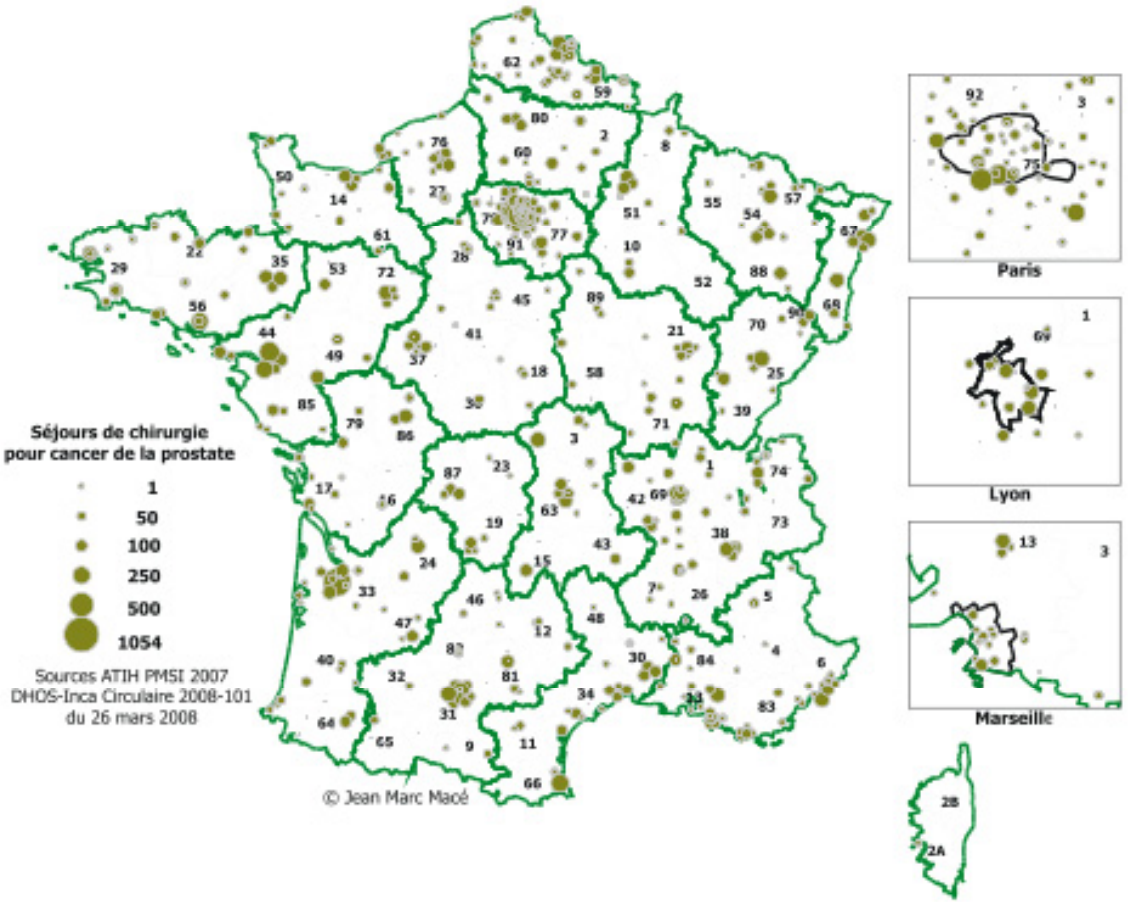
Répartition des 27 466 séjours pour prostatectomie par établissement en 2007

En 2007, le nombre de séjours chirurgicaux pour intervention avec vésiculo-prostatectomie totale (par laparotomie (JGFA006) ; abord périnéal (JGFA011) ; et coelioscopie (JGFC001)) s'établissait à 27 466 séjours.

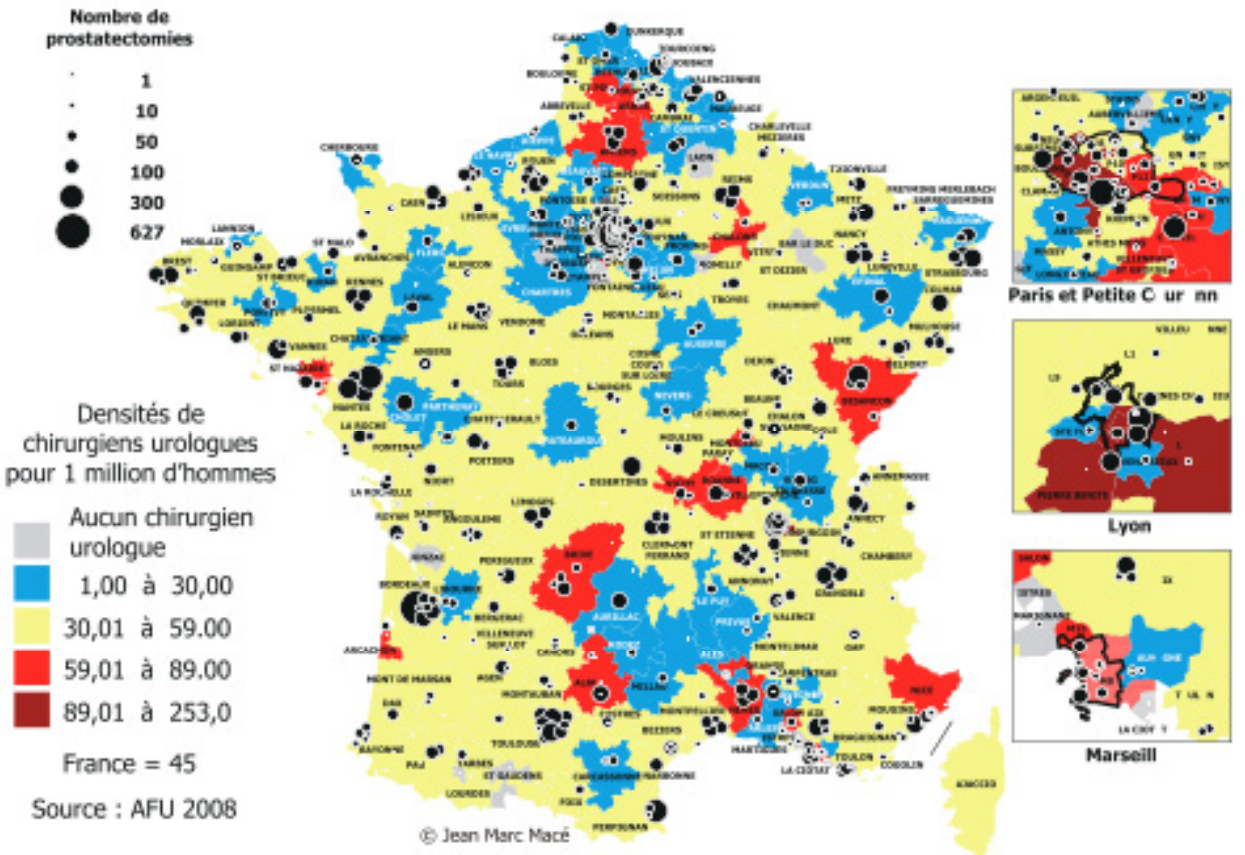
Les pratiques thérapeutiques s'organisent en bassins de santé hospitaliers urologiques et sont hétérogènes sur le territoire national Parmi les 743 établissements de soins dans lesquels sont réalisés les actes de prostatectomie, 102 réalisent moins de 10 séjours de chirurgie pour cancer de la prostate par an.

L'hétérogénéité s'analyse en termes de demande (nombre de patients d'un territoire donné voulant bénéficier d'une prise en charge) et d'autarcie (attractivité pour un patient de la prise en charge dans son bassin de santé).

Il n'existe pas de lien évident entre l'offre de soins et le nombre d'actes réalisés.


Séjours de chirurgie
pour cancer de la prostate
1
50
100
250
500
1054
Sources ATIH PMSI 2007
DHOS-Inca Circulaire 2008-101
du 26 mars 2008
© Jean Marc Macé
Paris
Lyon
Marseille

Séjours pour prostatectomies par établissement en 2007 et densités des urologues selon les bassins de santé



La disparité spatiale de la « demande effective » chirurgicale pour cancer de la prostate en 2007

L'analyse de la pratique spatiale des usagers permet d'identifier 234 bassins de santé hospitaliers en France métropolitaine. Toutefois, la prise en charge des séjours chirurgicaux pour cancer de la prostate n'est pas homogène sur l'ensemble du territoire national. L'étude des séjours chirurgicaux selon la méthode de standardisation indirecte (voir encadré 1) permet de gommer l'effet « âge » des populations de chaque bassin. Les indices comparatifs ainsi obtenus montrent que les prises en charge en chirurgie carcinologique de la prostate sont beaucoup plus importantes que la moyenne nationale dans différents bassins urologiques.

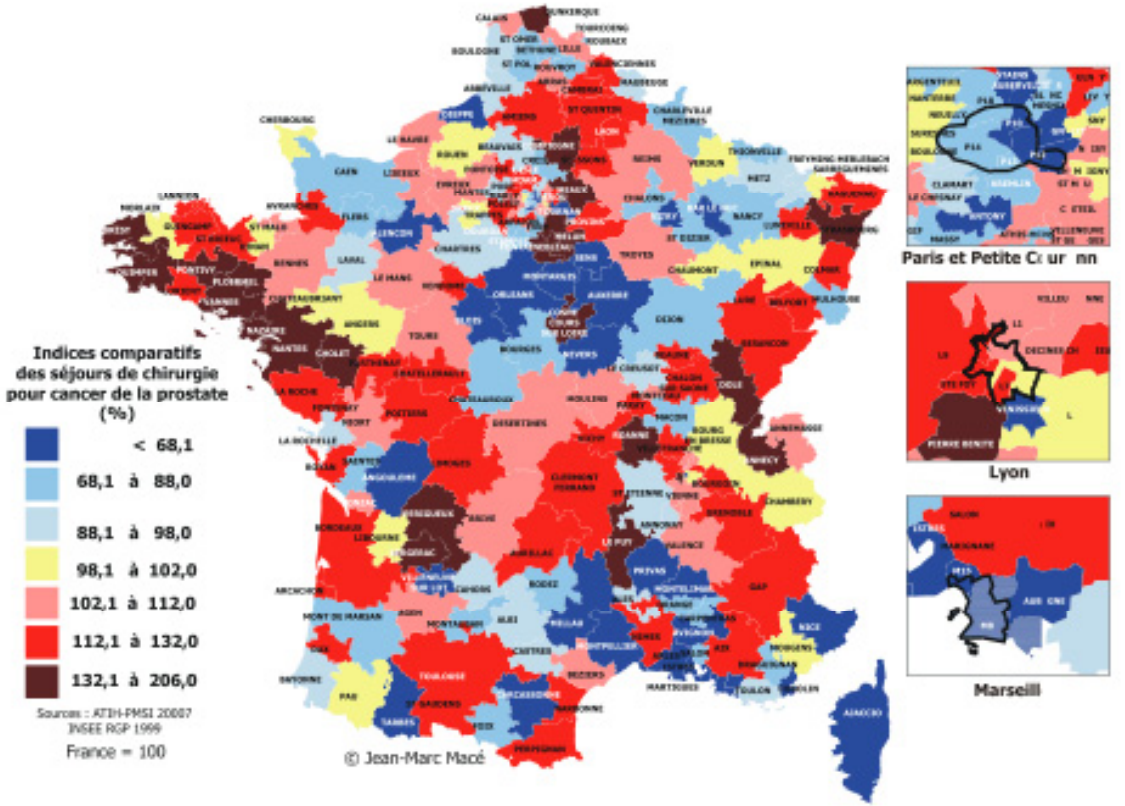
Méthodologie

Pour construire, les « territoires vécus de santé » nous utilisons la méthode dite des « flux relatifs » ou méthode MIRABE, mise en place par l'INSEE en 1975 pour construire les bassins d'emploi. Nous transposons cette méthode pour définir les bassins de santé hospitaliers spécifiques aux hospitalisations liées au cancer de la prostate en France métropolitaine. Dans la pratique, on ne considère que les codes postaux de domicile dont les flux « domicile-hôpital » ont une orientation majoritaire, même de manière relative, vers un pôle hospitalier, s'agrègent pour former un agrégat spatial que l'on nomme « bassin de santé hospitalier ».

Une fois les contours de ces territoires de santé vécus établis, il devient possible d'étudier les réelles disparités spatiales des hospitalisés en chirurgie pour cancer de la prostate, c'est-à-dire, de connaître non seulement, la structure démographique des populations de chaque bassin de santé spécifique, mais également, d'évaluer la prise en charge des patients en fonction de l'offre d'urologie existante dans chaque entité spatiale.

Les données concernant la démographie médicale des urologues sont issues du fichier de l'AFU.

Indices comparatifs de la prise en charge des séjours de chirurgie pour cancer de la prostate selon les bassins de santé en 2007

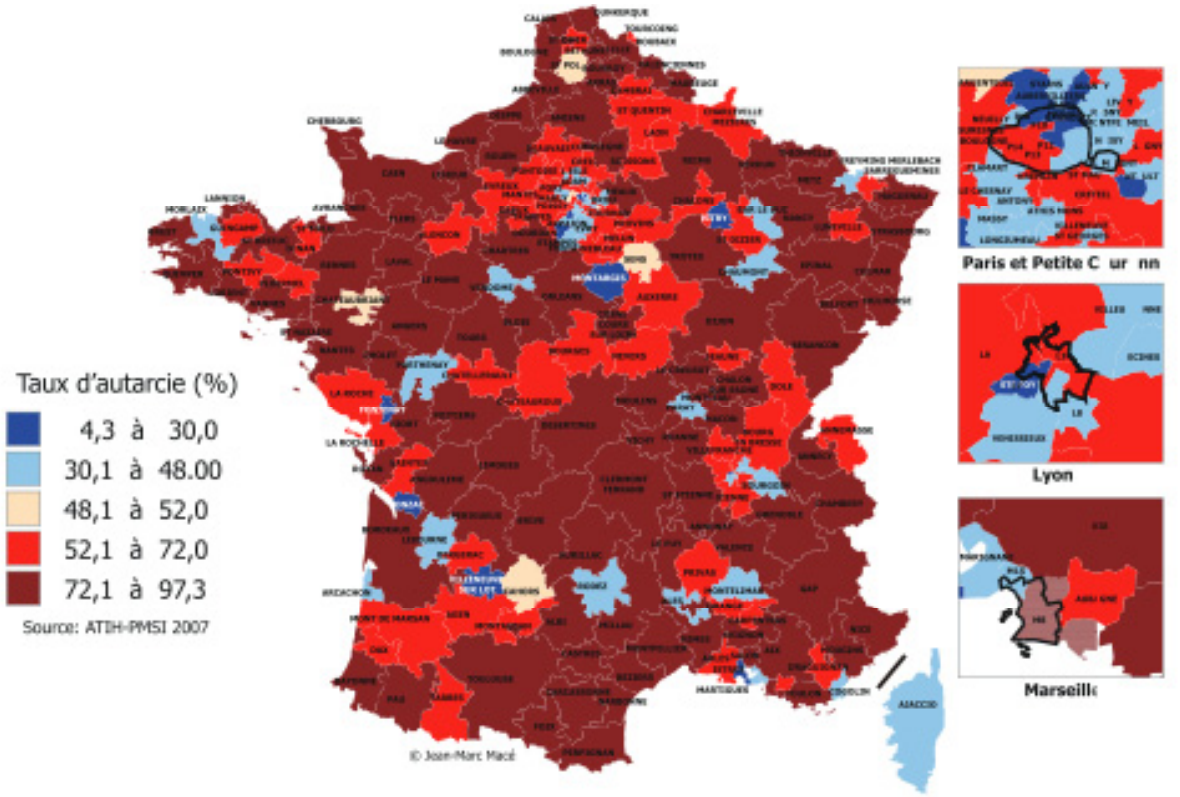


La disparité spatiale de la prise en charge de l'activité chirurgicale pour cancer de la prostate en 2007

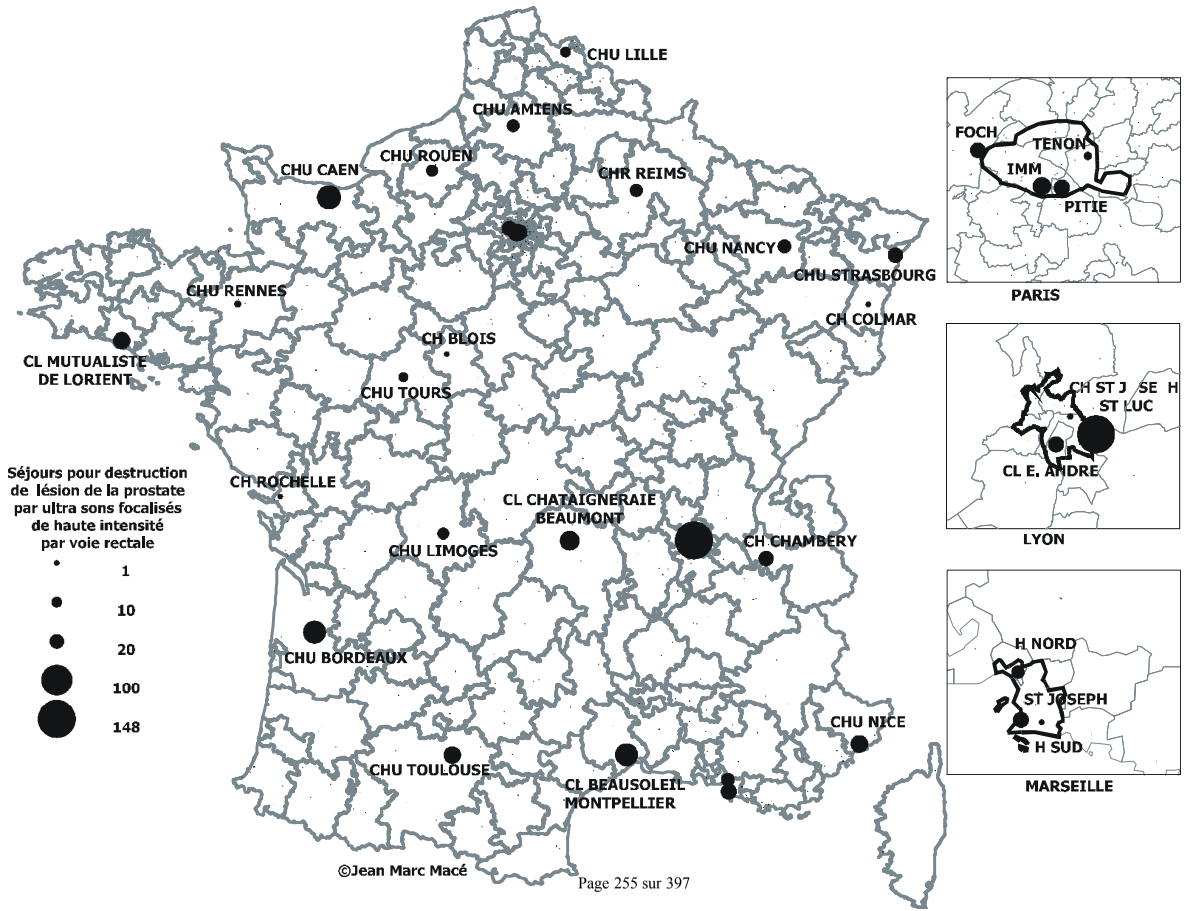
La prise en charge des hospitalisations chirurgicales pour cancer de la prostate au niveau de chaque bassin de santé est également hétérogène sur l'ensemble du pays. En effet, les taux d'autarcie de certains bassins de santé sont très bas. Cela signifie que certains établissements composant l'offre de soins hospitalière d'un bassin de santé donné ne captent pas correctement les séjours de chirurgie domiciliés dans leur propre bassin. Par conséquent, les patients autochtones à bassin, migrent et trouvent des solutions ailleurs pour envisager une intervention chirurgicale liée au cancer de la prostate.

Cette situation est particulièrement critique dans les bassins de « Jonzac » et de « Dourdan » qui retiennent moins de 10 % des hospitalisés. Pour 11 autres bassins le taux d'autarcie est inférieur à 25 % (Martigues, Paris 10, Istres, Gif sur Yvette, Montargis, Saint Maur des Fossés, Vitry le François, Sainte Foy les Lyon, Aubervilliers, Paris 18 et Fontenay le comte).

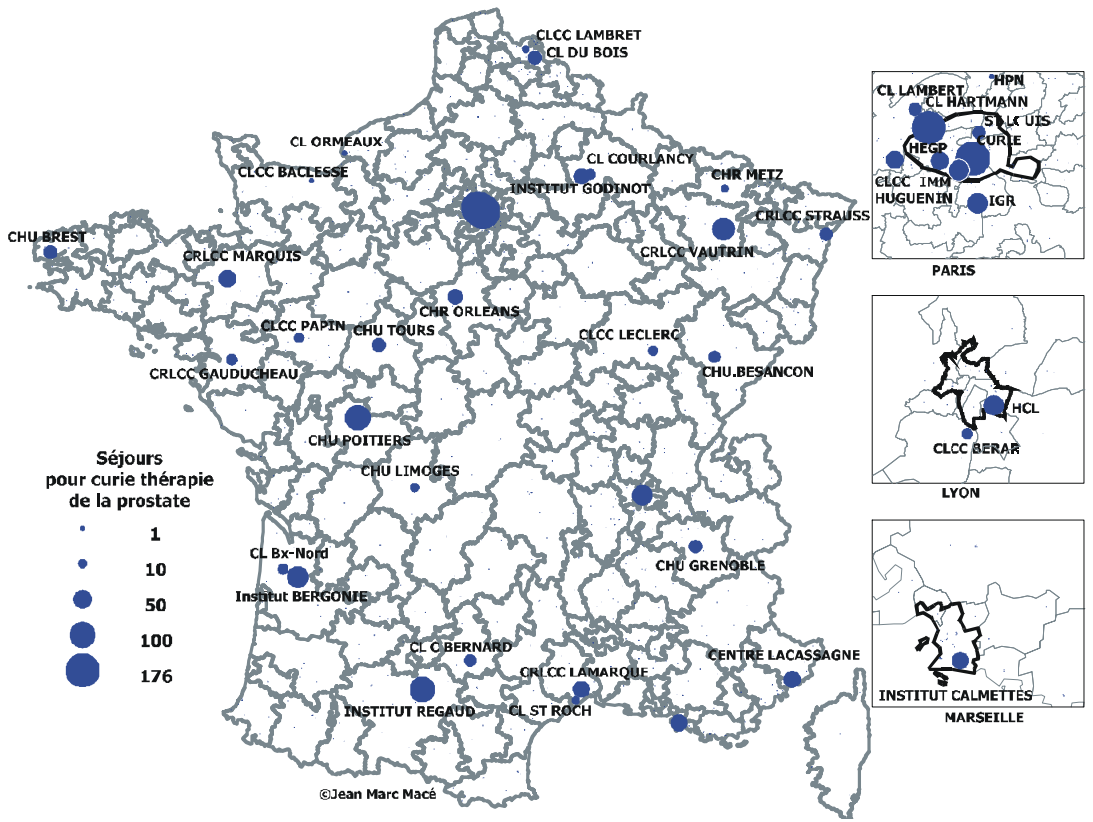
Taux d'autarcie des séjours de chirurgie selon les bassins de santé pour cancer de la prostate en 2007



Répartition des 830 séjours pour « Ablatherm » par établissement en 2007



Répartirion des 1585 séjours pour curiethérapie par établissement en 2007



Qualité de vie et morbidité des traitements

Qualité de vie et cancer de la prostate : dépistage individuel et traitement initial

Messages forts :

- La mesure de la qualité de vie doit être claire et fiable d'où la nécessité d'utiliser des questionnaires « validés » c'est à dire répondant à une charte qualité méthodologique.
- La mesure de la qualité de vie ne peut pas se faire uniquement par des questionnaires validés de qualité de vie. Doivent être connus le contexte du patient : caractéristiques socio-démographiques, ethniques, comorbidités, niveau scolaire, statut familial (marié, enfants…) et éventuellement ses connaissances de sa situation médicale (étant donné le rôle actif des patients dans les prises de décision).
- Une évaluation initiale minimum de la qualité de vie est nécessaire avant toute prise en charge.
- Le dépistage du cancer de la prostate peut modifier la qualité de vie et déclencher une anxiété chez le candidat au dépistage. Les personnalités anxieuses ou les individus ayant expérimenté le cancer dans la famille devraient être identifiées afin de leur apporter un soutien particulier
- Le rôle du médecin traitant est un point clé lors d'un dépistage, il faut optimiser la relation « médecin traitant – spécialiste »
- Aucune étude ne permettra réellement de répondre une fois pour toute à la question trop réductrice « quel est le meilleur traitement d'un point de vue carcinologique ayant l'impact sur la qualité de vie le plus faible ? » En revanche, les patients sont en droit de savoir quels sont les effets secondaires de tel ou tel traitement et ce en quelles proportions d'où l'importance d'un mode d'évaluation homogène et représentatif des pratiques françaises.
- La récidive est plus mal vécue sur le plan émotionnel de la qualité de vie que la découverte du cancer par le couple même si la qualité de vie physique n'est pas modifiée.
- Les patients doivent avoir accès à un support pédagogique clair « démystifiant » les idées préconçues et éviter un « nomadisme de l'information » souvent délétère.

Pistes d'amélioration de l'impact sur la qualité de vie des situations de dépistage et de prise en charge du cancer localisé de la prostate :

- Identifier les personnalités anxieuses lors des premières consultations, pour leur apporter une aide préventivement.
- Améliorer la connexion urologue-médecin traitant (ce dernier connaissant le mieux le patient).
- Diminuer le temps d'attente avant la communication des résultats.
- Les données suggèrent la nécessité de programmes de soins différents selon qu'il s'agit ou d'une récidive.
  - Dans le cas d'un nouveau diagnostic, les patients sont généralement confiants sur leurs chances de guérison ; l'attention doit être portée sur la maladie mais surtout sur l'aide au choix thérapeutique et des effets secondaires qui vont en découler.
  - Dans le cas d'une récidive, les couples ont généralement besoin de parler de leur maladie ; le maintien de la confiance en soi et l'aptitude à faire face (self efficacy) seront au centre de l'aide.
- Améliorer la connaissance médicale des patients, tout en encadrant le nomadisme médical et sur Internet.
- Evaluer l'anxiété déclenchée par le choix thérapeutique, et jusqu'où il est possible d'aller dans ce libre choix pour ce patient ?

Actions d'amélioration et d'évaluation des pratiques

Guide ALD n°30

L'objectif de ce guide élaboré en Septembre 2008 par l'INCa, la HAS, les sociétés savantes et les associations de patients est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD pour cancer de la prostate. Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée. Le contenu de ce guide a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique (RPC) ou les conférences de consensus (CDC) disponibles datant de moins de 5 ans, secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données étaient manquantes.

Programme Pilote Cancer localisé HAS-AFU

De 1995 à 2008, de nombreuses recommandations de bonne pratiques cliniques ont été publiées et actualisées en France et à l'étranger (Europe et USA notamment) sur les modalités du diagnostic, les indications et les conditions de réalisation des différentes prises en charge thérapeutiques du cancer de la prostate. Cependant ces publications ne permettent pas de décrire les pratiques réelles et donc de proposer des stratégies d'amélioration pertinentes dans ce domaine.

La discussion sur la prise en charge du cancer localisé de la prostate est alimentée par le constat de l'hétérogénéité des pratiques. Celle ci résulte de plusieurs éléments, la décision partagée avec le patient tenant compte du rapport bénéfice/risque, l'existence d'alternatives thérapeutiques apportant un contrôle de la maladie similaire mais au prix de profils de risque différents, la possibilité de différer le traitement dans certains cas sélectionnés.

Le référentiel réalisé en collaboration entre l'AFU et la HAS décrit les pratiques des biopsies de la prostate et des prostatectomies totales. Ce choix était justifié par:

- la fréquence importante (62 000 nouveaux cas estimés en 2005) et la gravité potentielle du cancer de la prostate (9 200 décès par an) qui en font une priorité de santé publique.
- la fréquence accrue de réalisation des tests de dépistage et des actes diagnostiques (3 6000 000 dosages de PSA total en France en 2007, nombre de biopsies non connu précisément mais estimé à plus de 150 000 par an),

- le nombre important de prostatectomies totales réalisées (plus de 26 000 en 2006),
- la variabilité des pratiques diagnostiques et thérapeutiques rapportée par certaines enquêtes (études de haute résolution Francim 1995 2001, Données Observa-PUr 2008).

L'analyse des références professionnelles actualisées et des dysfonctionnements connus a été réalisée par le Service Évaluation des Pratiques de la HAS et le comité d'Évaluation de l'AFU dans un groupe de travail pluri-professionnel et multidisciplinaire, exerçant en secteur public et privé et d'origines géographiques variées, selon une approche EBM. La prise en charge est décrite selon 3 séquences préopératoire, opératoire et postopératoire.

Chacune fait l'objet d'une représentation sous forme de logigramme. Leur découpage en segments n'est donné qu'à titre d'exemple. Il peut varier d'un établissement à l'autre afin de prendre en compte ses spécificités.

Certains critères ont fait l'objet d'un consensus professionnel en l'absence de recommandations.

Figure 49. : Processus de prise en charge diagnostique du cancer localisé de la prostate et traitement par prostatectomie totale

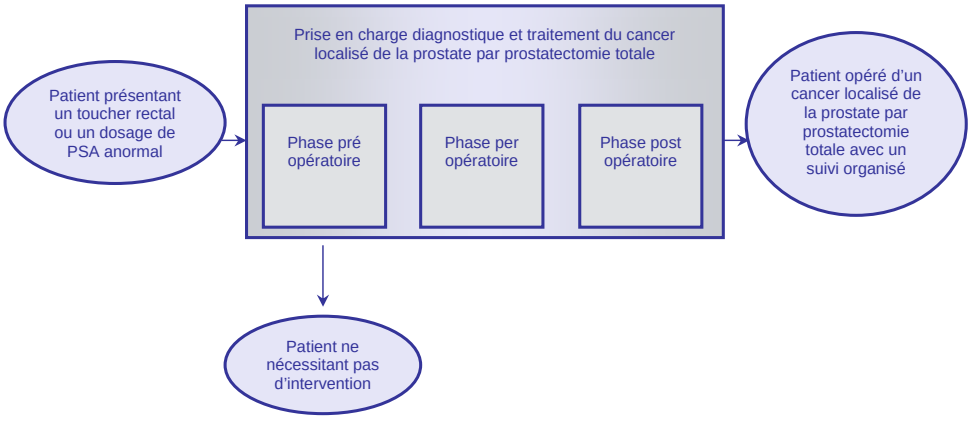


Figure 50. : Logigramme de découpage du segment préopératoire

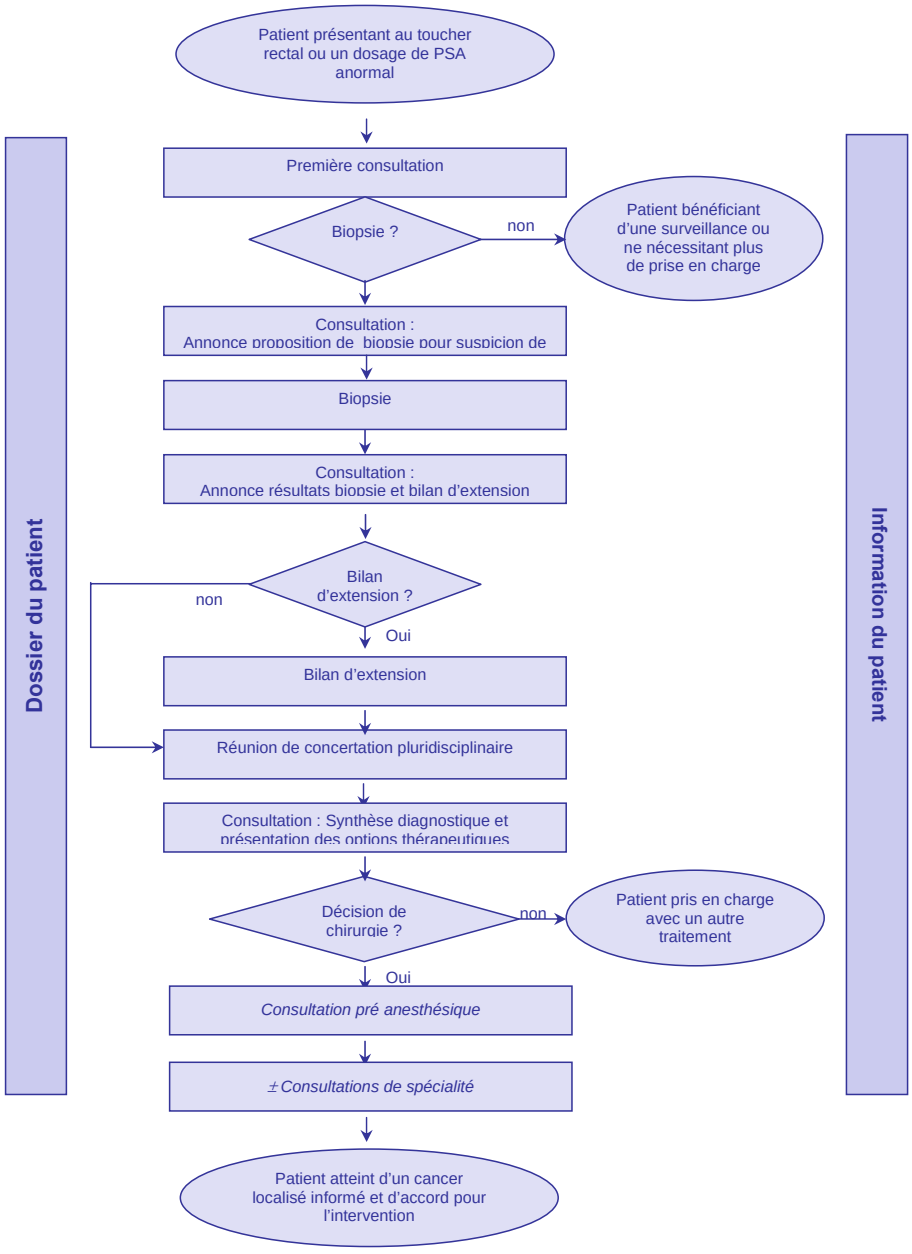


Figure 51. Logigramme présentant la prise en charge opératoire

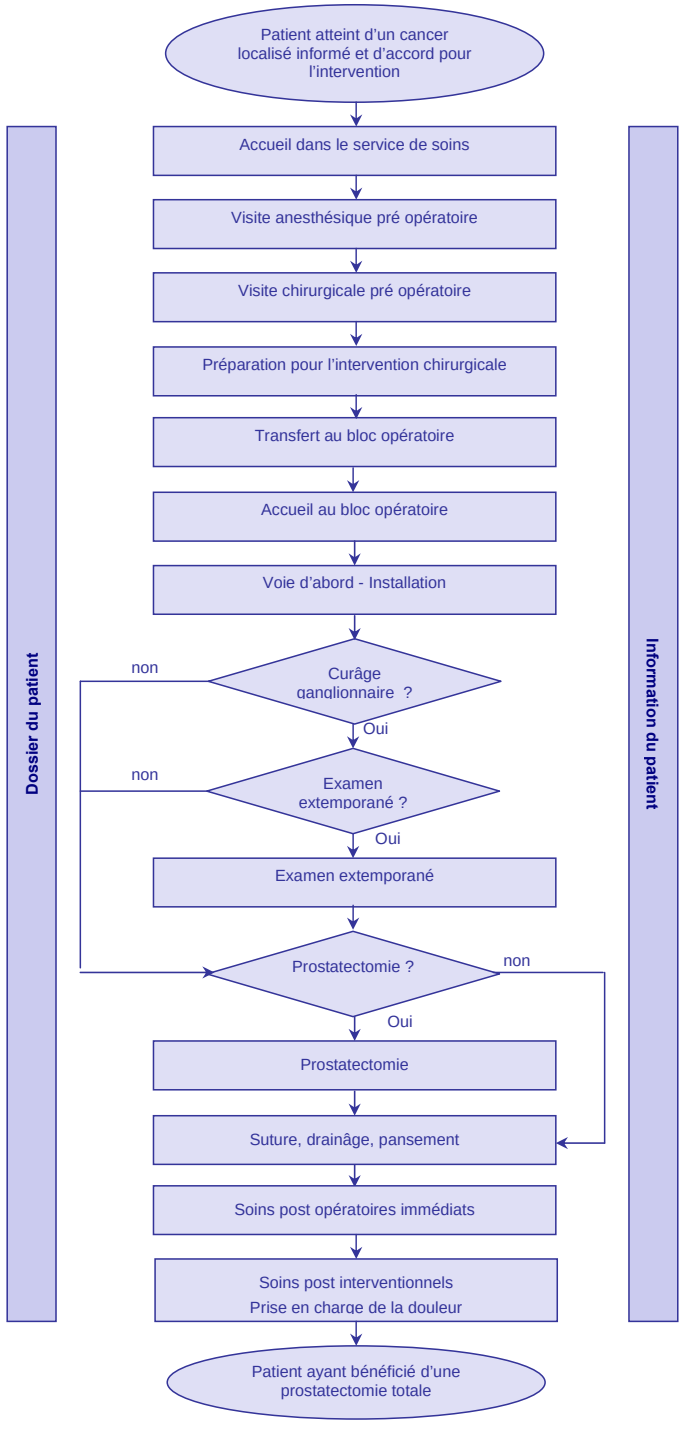
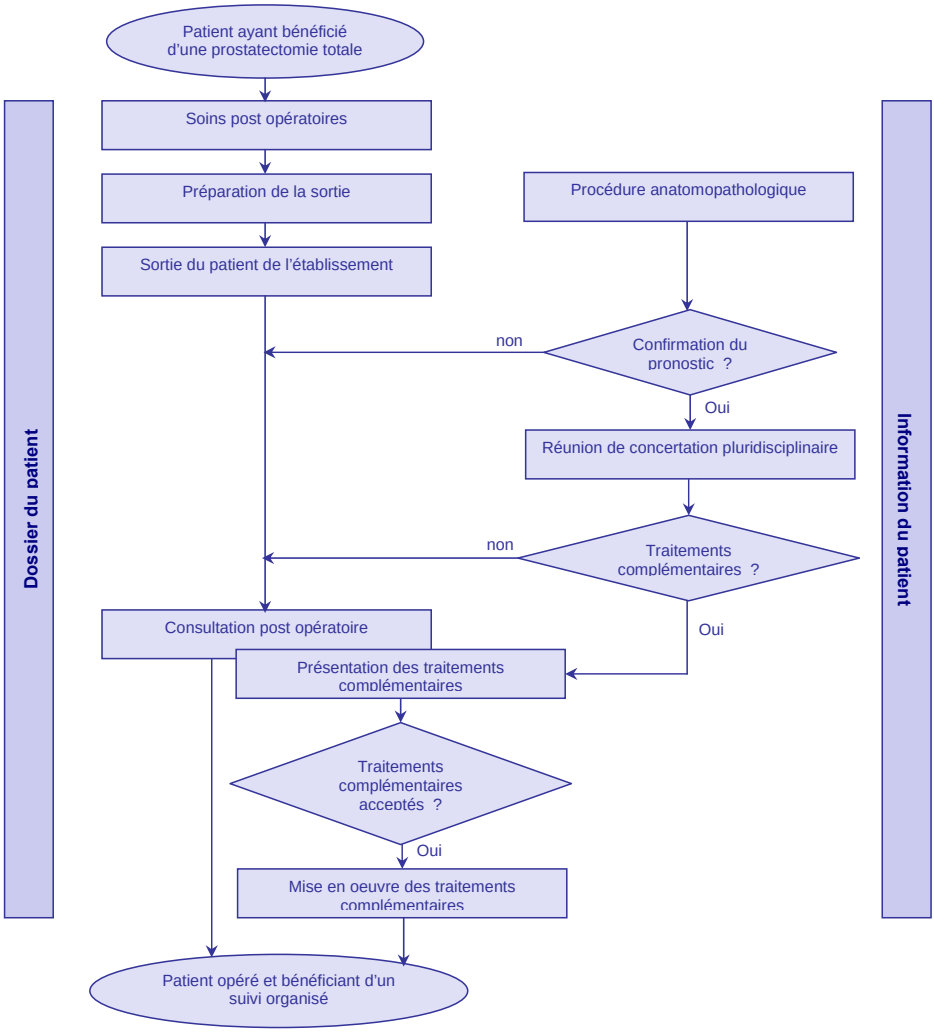


Figure 52. **:** Logigramme présentant la prise en charge post opératoire



Conclusion

Ce guide (accessible OPEPS 1.15) décrit du premier rendez-vous au suivi des patients opérés, le parcours de soins des patients et les points clés de la prise en charge. Il s'adresse aux professionnels des établissements de santé, médecins et soignants, qui souhaitent analyser leurs prises en charge diagnostiques et thérapeutiques.

Les indicateurs de bonne pratique

Pour faciliter la mise en œuvre des recommandations et évaluer les prises en charge du cancer localisé de la prostate l'AFU et la HAS se sont associés pour réaliser un programme pilote. L'AFU, associée à l'Unité Programme Pilote de la HAS, a déterminé un socle d'indicateurs de bonne pratique sur l'ensemble du parcours du patient, de la suspicion de cancer jusqu'au suivi en consultation après traitement d'un cancer localisé de la prostate.

Ce groupe de travail propose donc d'intégrer un nombre limité d'indicateurs pour suivre l'amélioration des pratiques dans son domaine. Chaque équipe ou discipline conserve, par ailleurs, la possibilité de créer et de recueillir d'autres critères, mieux adaptés à ses objectifs ou à sa réalité d'exercice.

Ce socle commun d'indicateurs (items invariants) permet aux professionnels qui souhaitent travailler sur la prise en charge du cancer localisé de la prostate de comparer leurs résultats et leurs modes de prise en charge, démarche dite de benchmarking. Cette comparaison peut être utilement enrichie par la caractérisation des populations étudiées au travers de la constitution de bases de données communes permettant la comparaison des pratiques entre elles et par rapport aux référentiels validés et des retours d'informations sous forme de tableaux de bord. Les échanges et comparaisons entre pairs améliorent la qualité des pratiques professionnelles et le service médical rendu au patient.

Tableau 54: Liste des indicateurs proposé

Phase diagnostique
Indicateurs résultant de l'intervention des acteurs du diagnostic
1. Taux de positivité des biopsies de la prostate
2. Taux de repérage des comorbidités compétitives
3. Taux de classement en groupes de D'Amico
4. Taux de documentation de la positivité zonale des biopsies
5. Taux d'estimation du volume prostatique
Phase opératoire hospitalière et sortie
6. Taux de prostatectomie totale
7. Taux de préservation des bandelettes
8. Taux de patients transfusés
9. Taux de marges positives après prostatectomie totale

Phase de suivi post interventionnel jusqu'à la fin de la première année

10. Taux de PSA indosables 3 mois après prostatectomie totale
11. Taux de fonction érectile préservée
12. Taux de continence

Tableau récapitulatif

	EpidémiologieFRANCIM (OPEPS 1.1)	Cohorte FRANCIM 2001 (OPEPS 3.1)	Observa-PUR (OPEPS6.1)	Parcours de soins HAS (OPEPS 1.15)	Autres
n	2005 : 62245 nouveaux cas, 9202 décès spécifiques	n=2181	En 2004 : PMSI : 19 532 542 séjours, SNIIRAM 52 millions de français		
Particularités de la population pour laquelle un cancer de la prostate est diagnostiqué					
	2/3 ont moins de 75 ans, un homme né en 1940 a un risque de 18.6% d'avoir un Cancer de la prostate < 75 ans Fortes variations régionales des taux standardisés (8.9 à 17.9/100.000)	Âge moyen 71.2 ans, 64.3% <75 ans 84.3% de formes localisées, 10.2% métastatiques PSA<4 ng/ml : 5.1% PSA 4-10 : 30.6% PSA 10-20 : 26.3% PSA>20 : 32.6% Groupe à risque (T1/T2) Bon : 13% Intermédiaire: 45.7% Elevé 40.8% Charlson 0 : 62.8% 1-2 : 28.3% ≥3 : 8.9%	Augmentation de 20% des PSA de 2004 à 2007, alors que la population d'hommes de plus de 50 ans s'accroissait de 1,2 %.		SIAM-LR (OPEPS 6.2) 334 cas dans les 31 mois sur 9569 dosages hors ALD30 réalisés en 1/2006 75% des cas <75ans
Bilan des stratégies de traitement mises en oeuvre					
Options thérapeutiques		Prostatectomie : 27.7% RTE : 20.2% Curiethérapie : 3.6% Hormonal : 30% Abstention :18.5%	En 2004 :		SIAM-LR (OPEPS 6.2) Prostatectomie : 30% RTE :15% ERSPC Tarn Hérault : prises en charge similaires dans le groupe dépisté et dans le groupe témoin

					(68% de prostatectomies et 20% de radiothérapies)
Critères de choix		Prostatectomie chez 70% des patients <60ans et 4%après 75 ans Tt hormonal chez 42% de 75à79ans et 69% après 80 ans % Prostatectomie selon Charlson 0 : 38% 1-2 : 20% ≥3 : 16%	Âges moyens : Prostatectomie : 64 ans Radiothérapie : 69 ans Tt hormonal : 77 ans		SIAM-LR (OPEPS 6.2) cohorte PSA Janvier 2006 Après 75 ans, 60% des Cancer de la prostate ont un Tt hormonal
Sources d'information				MG : Guide ALD 30 Chirurgie : Programme-Pilote HAS-AFU	SOR « savoir patient » www.sor-cancer.fr
Parcours de soins					
Fréquence des actes médicaux		TDM : 49% (N^{al}:86%) IRM : 6.9% (N^{al}:67%) Scinti: 67.8% (N^{al}:84%)			
Influence des comorbidités					

PARTIE III – ÉVALUATION DES COÛTS DE DÉPISTAGE ET DE TRAITEMENT

Contenu défini dans l'article 3 du cahier des clauses particulières du marché 2007-OPEPS-01

PARTIE III– Évaluation des coûts de dépistage et de traitement

Cette partie de l'étude s'attachera à mettre en œuvre une modélisation aussi réaliste que possible des coûts de dépistage et de traitement du cancer de la prostate.

L'étude s'attachera à :

1. Élaborer un modèle représentatif des coûts au stade du dépistage, du diagnostic et de chaque traitement :

- les coûts de dépistage intégreront le coût d'un dépistage régulier des patients ;
- les coûts de diagnostic incorporeront les coûts des examens en tenant compte des différentes modalités existantes (hospitalisation de jour, ...) ;
- les coûts de chaque traitement seront pris en compte sur toute la durée de vie des patients et seront actualisés. Ils seront établis selon une méthodologie homogène.

2. Consolider les données de coûts de prise en charge médicale :

- établir un coût moyen de dépistage et de traitement pour un patient ;
- calculer l'ensemble des coûts pour une population de 100 000 hommes de la même classe d'âge (50 ans) ;
- calculer l'ensemble des coûts pour une population d'un million d'hommes de plus de 45 ans (intégrant le dépistage non programmé d'une partie des patients âgés)

3. Étudier d'un point de vue économétrique la relation entre le nombre de dosages de PSA et les thérapeutiques effectivement mis en oeuvre.

Focus sur les informations concernant le cancer de la prostate du rapport de l'INCA « Analyse économique des coûts du cancer en France » publié en mars 2007. Action OPEPS 7.13

- Le coût des soins pour un cancer des organes génitaux masculins (prostate y compris) est estimé à 965 millions d'euros du point de vue de l'Assurance Maladie, et représente par conséquent environ 9% des coûts totaux des soins pour le cancer en France en 2004.
- En matière de dépistage, les coûts induits par le dépistage individuel du cancer de la prostate mériteraient un développement spécifique.
- Les conséquences économiques de l'impact du cancer de la prostate sur l'offre du travail oscillent entre environ 21 millions d'euros (soit 4% des coûts totaux dits « de friction ») et 270 millions d'euros (soit 2% des pertes de productions totales). Malgré son incidence élevée, le cancer de la prostate n'est pas à l'origine des pertes de production les plus importantes (dans la sphère marchande chez l'homme) car il se déclenche tardivement et chez des hommes qui ne sont plus majoritairement en activité.
- Le nombre d'années potentielles de vie perdues dû au cancer de la prostate est relativement réduit par rapport à celui dû à d'autres cancers pourtant moins fréquents. Ceci est le résultat de la conjugaison de deux caractéristiques : un taux de survie parmi les plus élevés et une apparition plutôt tardive. Environ 4% du coût de la perte d'utilité sociale due à la mortalité par cancer estimé dans le rapport INCA serait imputable au cancer de la prostate.

A.- Évaluation des coûts du dépistage et de la prise en charge diagnostique du cancer de la prostate en France

1. Introduction

On dénombre aujourd'hui plus de 60 000 cas de cancers de la prostate en France. Ce nombre n'a cessé de croître depuis des années avec l'incitation des médecins généralistes au dépistage individuel opportuniste pour pouvoir détecter un cancer le plus précocement possible. Cependant, l'intérêt du dépistage est controversé (1), la question du bénéfice et du coût pouvant se poser.

Dans le cadre d'un dépistage individuel non organisé en population du cancer de la prostate, il est difficile de connaître le coût global du diagnostic du cancer de la prostate. En effet, ce dépistage s'effectue en grande majorité chez les médecins généralistes où l'information est moins facilement abordable que dans les institutions publiques. Dans la première partie de cet axe, nous nous attacherons à faire le bilan des connaissances que nous avons en termes de pratiques diagnostiques du cancer de la prostate afin d'en déduire un coût.

Pour cela, nous définissons le diagnostic du cancer de la prostate comme la succession d'étapes permettant de définir le stade clinique de la maladie. Celui-ci va ensuite déterminer le choix thérapeutique. Le diagnostic s'étend donc de la première consultation chez le médecin généraliste à la veille du démarrage du traitement. Nous nous plaçons en pratique courante c'est à dire dans le cadre du dépistage individuel opportuniste par opposition au dépistage de masse. Devant le manque d'études avec données individuelles, spécifiques au diagnostic du cancer de la prostate, nous avons proposé de faire une revue de la littérature sur les pratiques courantes des médecins en comparant les différentes recommandations disponibles (française et internationale). Nous avons utilisé pour cela la méthodologie des arbres de décisions. Nous proposons ensuite sur la base de ce schéma d'estimer les coûts dans chaque situation.

1. Arbres de décision

L'utilisation d'arbre de décisions permet de représenter les différentes trajectoires possibles dans le diagnostic du cancer de la prostate. L'horizon temporel s'étend du jour où le médecin généraliste va lui proposer le dépistage, jusqu'au jour du choix de la prise en charge thérapeutique si le dépistage est positif. Les arbres résument donc plusieurs étapes :

- Le dépistage individuel opportuniste,
- Les examens associés au diagnostic,
- La discussion sur le type de prise en charge envisagée.

Le dépistage individuel opportuniste du cancer de la prostate se distingue des autres étapes de diagnostic, en effet celui-ci est majoritairement pris en charge par des médecins généralistes contrairement aux autres étapes qui concernent plutôt les urologues.

Nous avons réalisé trois arbres de décisions. Le premier concerne la pratique des médecins généralistes à partir décrite par une étude déclarative en Auvergne. Ensuite, nous avons considéré les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU), ainsi que celles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Les recommandations de l'AFU devraient correspondre globalement aux pratiques actuelles des urologues en France. Celles du NCCN représentent des pratiques anglo-saxonnes qui pourraient peu à peu se mettre en place lorsque le dépistage individuel opportuniste très précoce du cancer de la prostate sera généralisé et organisé.

2.1. Pratiques des médecins généralistes

Le dépistage individuel opportuniste du cancer de la prostate n'est pas encore réalisé en routine en France, et est encore très médecin-dépendant. Une

étude déclarative des médecins généralistes libéraux d'Auvergne (2) nous a permis de construire le premier arbre de décision (Figure 1). Le questionnaire utilisé dans cette étude est donné en annexe (annexe 1). Il s'agit d'une enquête anonyme envoyée aux 1339 médecins généralistes libéraux d'Auvergne recensés en janvier 2006. 49.1% d'entre eux ont répondu à cette enquête. Parmi les répondants, 98.3% déclaraient pratiquer le dépistage individuel opportuniste du cancer de la prostate. Dans une grande majorité des cas (72%) les médecins généralistes déclarent proposer le dépistage individuel opportuniste du cancer de la prostate à des hommes âgés de 50 à 75 ans. Cependant, les pratiques diffèrent en termes de diagnostic selon les médecins. En effet,

- 39% déclaraient utiliser le toucher rectal (TR) et le dosage de PSA total associé à des examens complémentaires (échographie endorectale, dosage de PSA libre, contrôle du PSA total…),
- 36% déclaraient n'utiliser que le TR et le dosage de PSA total,
- 18% déclaraient utiliser le dosage de PSA total associé ou non à des examens complémentaires,
- 7% déclaraient utiliser d'autres examens.

Le type de prise en charge consécutif à un dépistage suspect, lui aussi, était très variable : parmi les médecins qui déclaraient proposer le dépistage :

- 32% déclaraient envoyer directement chez un urologue leurs patients ayant un test de dépistage suspect,
- 35,4% déclaraient envoyer leurs patients ayant un test de dépistage suspect chez un urologue après avoir demandé des examens complémentaires pour confirmer leur diagnostic,
- 32,6% déclaraient poursuivre eux même la démarche diagnostique.

Enfin le type de suivi après un dépistage négatif était différent selon les médecins. Parmi ceux qui déclaraient proposer le dépistage :

- 54,3 % déclaraient contrôler le TR et le dosage du PSA total une fois par an, voire moins souvent,
- 27,5 % d'entre eux déclaraient ne contrôler que le PSA total une fois par an, voire moins souvent.

La figure 1 propose une représentation des déclarations de ces pratiques. Cependant, nous n'avons pas pu ajouter les proportions associées à chacune des branches. En effet, ne disposant pas des données individuelles, les données disponibles dans l'article n'étaient pas assez précises. C'est le cas notamment des dernières branches qui sont conditionnées par tout le passé.

2.2. Recommandations de l'AFU

Sur le même principe, dans le cadre des recommandations de l'AFU, un arbre de décision a été construit afin d'identifier les différentes trajectoires de

diagnostic qui devraient être appliquées en France. Ces recommandations concernent les hommes de 50 à 75 ans et sont présentées dans la figure 2.

Les recommandations sont éditées par l'AFU afin de guider les thérapeutes dans leur choix. Une revue de la littérature a été réalisée afin de connaître la fréquence de survenue des différentes séquences cliniques pouvant se présenter en France.

D'après Perez-Niddam (3), la proportion de dosage de PSA anormal (supérieur ou égal à 4ng/ml) varie entre 9,7% et 17%. Lorsque le PSA est normal, le risque d'avoir un toucher rectal anormal est de 10,5%. Par contre lorsque le PSA est anormal le risque d'avoir un toucher rectal anormal varie de 12,9% à 21,6%.

En ce qui concerne le diagnostic du cancer de la prostate :

- la probabilité d'avoir une biopsie positive lorsque le PSA et le TR sont anormaux varie de 46,6% à 90,9%.
- lorsque seul le PSA est anormal, cette probabilité est au minimum de 23,3% et s'élève avec la valeur du PSA.
- 14,6% des cancers ont une valeur du PSA normale.

Thompson et al. (4) ont déterminé que lorsque le PSA et le TR étaient normaux, la proportion de PSA inférieur à 1 ng/ml était de 45%. Nous avons considéré qu'une anomalie ASAP (atypical small acinar prolifération) était retrouvée dans 5,5% des biopsies et dans 4,26% pour les néoplasies intra-épithéliales (PIN) de haut grade (5). Dès lors qu'une de ces anomalies était retrouvée nous avons supposé que le risque de retrouver un cancer lors d'une nouvelle biopsie était de 36% pour les patients avec un ASAP et de 4,5% pour ceux avec un PIN de haut grade (6).

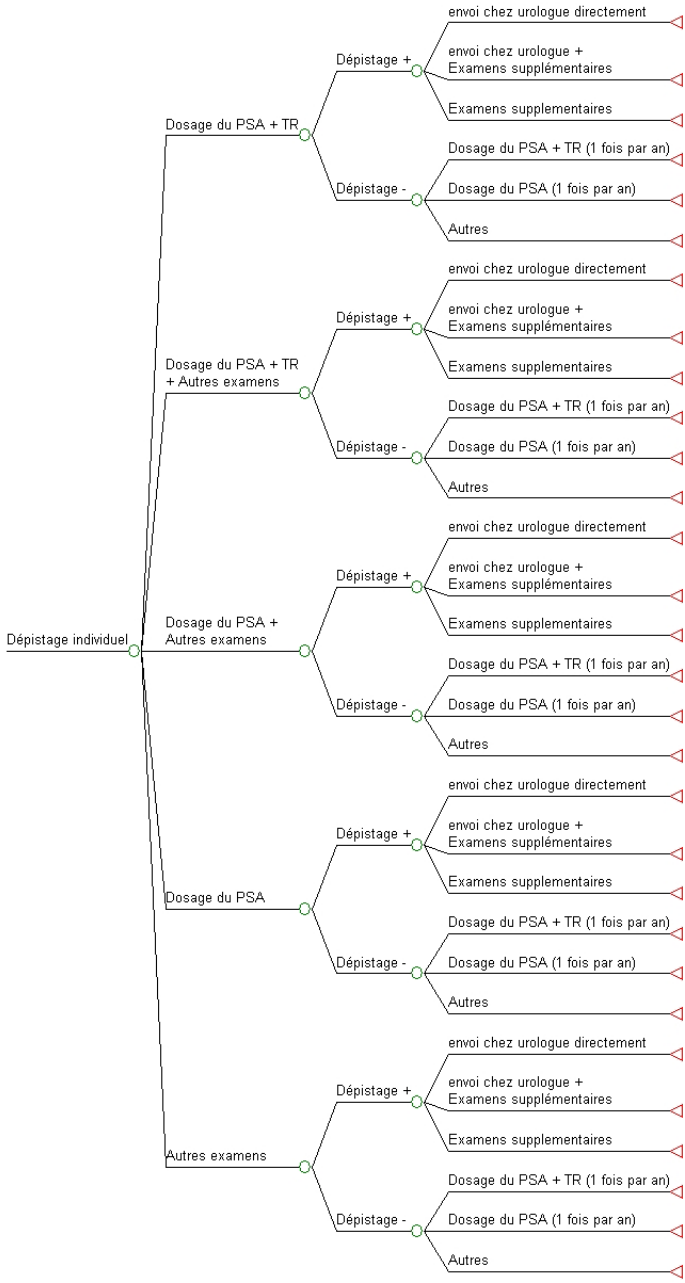
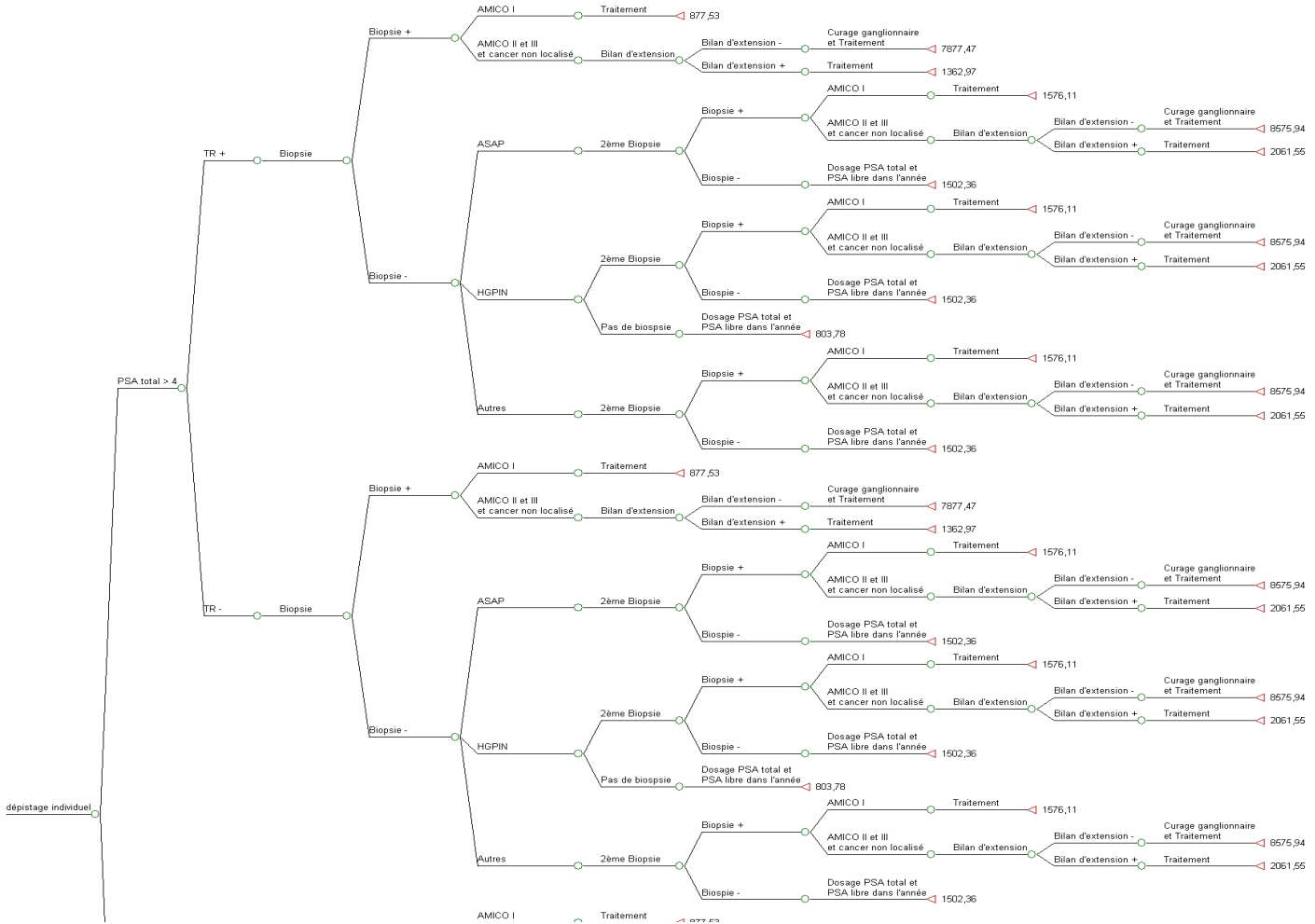


Figure 1: Arbre décisionnel des pratiques des généralistes


dépistage individuel
PSA total > 4
TR +
Biopsie
Biopsie +
AMICO I
Traitement
877,53
AMICO II et III
et cancer non localisé
Bilan d'extension
Bilan d'extension -
Curage ganglionnaire
et Traitement
7877,47
Bilan d'extension +
Traitement
1362,97
Biopsie -
ASAP
2ème Biopsie
Biopsie +
AMICO I
Traitement
1576,11
AMICO II et III
et cancer non localisé
Bilan d'extension
Bilan d'extension -
Curage ganglionnaire
et Traitement
8575,94
Bilan d'extension +
Traitement
2061,55
Biospie -
Dosage PSA total et
PSA libre dans l'année
1502,36
HGPIN
2ème Biopsie
Biopsie +
AMICO I
Traitement
1576,11
AMICO II et III
et cancer non localisé
Bilan d'extension
Bilan d'extension -
Curage ganglionnaire
et Traitement
8575,94
Bilan d'extension +
Traitement
2061,55
Biospie -
Dosage PSA total et
PSA libre dans l'année
1502,36
Pas de biospsie
Dosage PSA total et
PSA libre dans l'année
803,78
Autres
2ème Biopsie
Biopsie +
AMICO I
Traitement
1576,11
AMICO II et III
et cancer non localisé
Bilan d'extension
Bilan d'extension -
Curage ganglionnaire
et Traitement
8575,94
Bilan d'extension +
Traitement
2061,55
Biospie -
Dosage PSA total et
PSA libre dans l'année
1502,36
TR -
Biopsie
Biopsie +
AMICO I
Traitement
877,53
AMICO II et III
et cancer non localisé
Bilan d'extension
Bilan d'extension -
Curage ganglionnaire
et Traitement
7877,47
Bilan d'extension +
Traitement
1362,97
Biopsie -
ASAP
2ème Biopsie
Biopsie +
AMICO I
Traitement
1576,11
AMICO II et III
et cancer non localisé
Bilan d'extension
Bilan d'extension -
Curage ganglionnaire
et Traitement
8575,94
Bilan d'extension +
Traitement
2061,55
Biospie -
Dosage PSA total et
PSA libre dans l'année
1502,36
HGPIN
2ème Biopsie
Biopsie +
AMICO I
Traitement
1576,11
AMICO II et III
et cancer non localisé
Bilan d'extension
Bilan d'extension -
Curage ganglionnaire
et Traitement
8575,94
Bilan d'extension +
Traitement
2061,55
Biospie -
Dosage PSA total et
PSA libre dans l'année
1502,36
Pas de biospsie
Dosage PSA total et
PSA libre dans l'année
803,78
Autres
2ème Biopsie
Biopsie +
AMICO I
Traitement
1576,11
AMICO II et III
et cancer non localisé
Bilan d'extension
Bilan d'extension -
Curage ganglionnaire
et Traitement
8575,94
Bilan d'extension +
Traitement
2061,55
Biospie -
Dosage PSA total et
PSA libre dans l'année
1502,36
AMICO I
Traitement
877,53

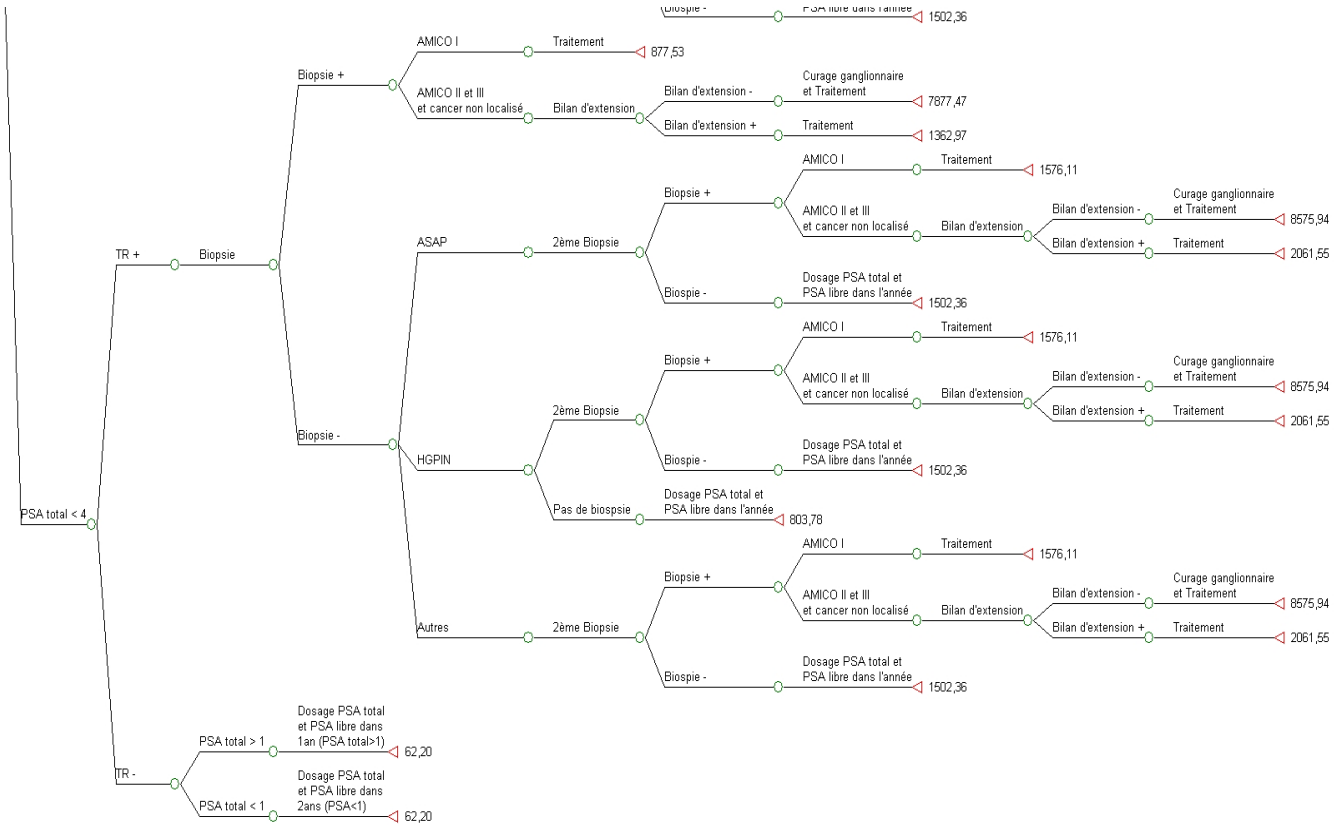


Figure 2 : Représentation des trajectoires de diagnostic selon les recommandations de l'AFU

Nous n'avons pu recenser l'ensemble des probabilités permettant d'affecter les patients aux branches de l'arbre, et cela pour de multiples raisons. La difficulté majeure de cette recherche provenait du fait que nous avions besoin de probabilités conditionnées par des événements en amont. Par exemple, nous connaissions la répartition associée à chaque groupe à risque de d'AMICO:

- Groupe I de d'Amico, risque faible : 9,70%
- Groupe II de d'Amico, risque intermédiaire : 61,60%
- Groupes III de d'Amico, risque élevé : 28,70%

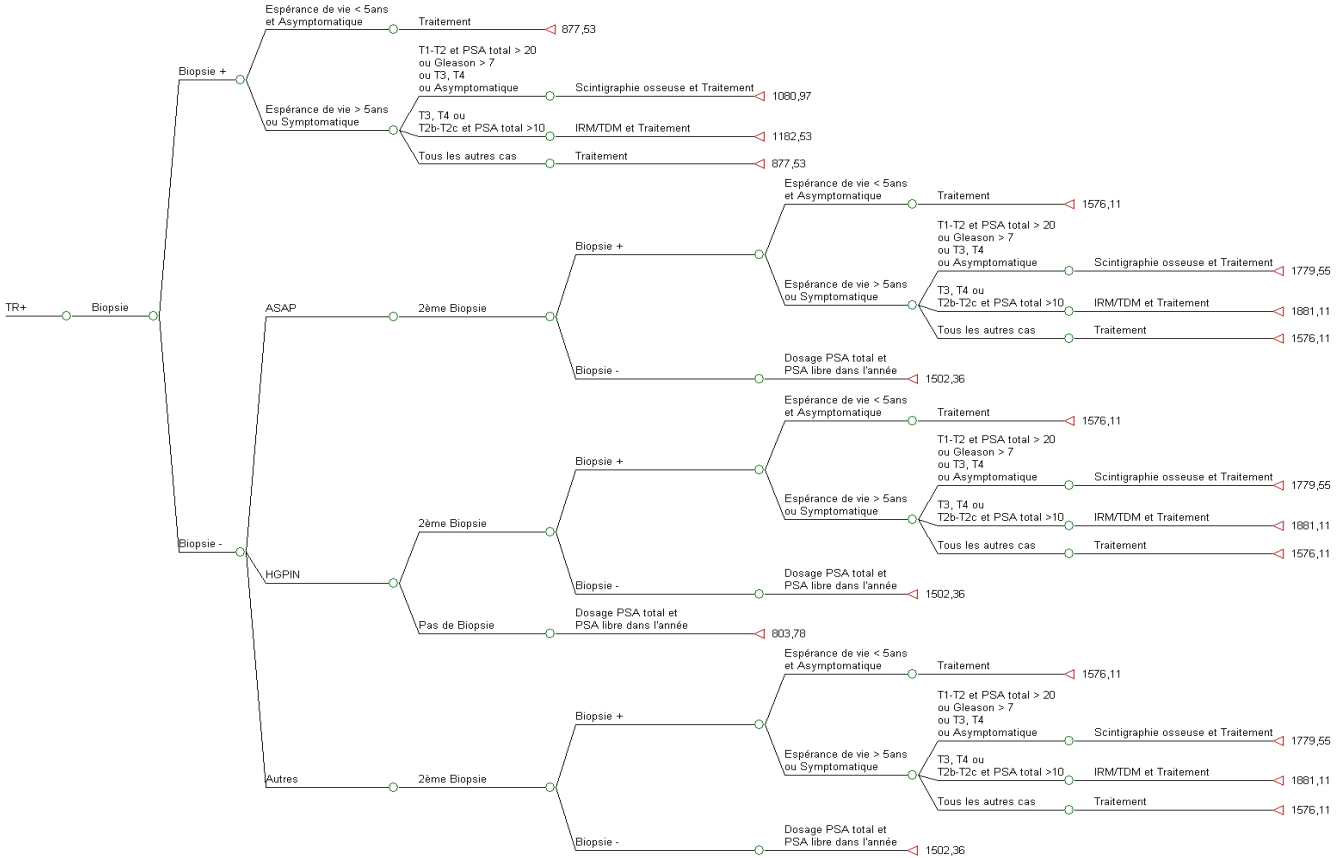
Par contre nous n'avons pas pu obtenir la probabilité d'appartenir au groupe d'Amico I lorsque le PSA et le TR étaient anormaux. De plus, le type d'étude à partir desquelles nous avons extrait les probabilités était très hétérogène ; il s'agissait d'études observationnelles, prospectives ou encore de méta-analyses. Enfin, les écarts entre les dates de recueil des données étaient très importants, en effet ils s'étalent sur 15 ans : de 1993 à 2008. Le manque d'information ne nous a pas permis de renseigner complètement l'arbre de décision des recommandations de l'AFU. Par contre, nous avons pu affecter à chacune des feuilles l'arbre un coût, dont la méthodologie est explicitée dans la section 3.

2.3. Recommandations du NCCN (2007)

La particularité du NCCN provient du fait que cette association recommande un dépistage très précoce des hommes (à partir de 40 ans). Les recommandations concernant les hommes de 50 à 80 ans ressemblent sensiblement à celle de l'AFU. Les différences majeures proviennent des seuils de PSA total (3 seuils : inférieur à 4 ng/ml, de 4 à 10 ng/ml et supérieur à 10 ng/ml) et de l'utilisation explicite du dosage de PSA libre pour confirmer l'emploi de la biopsie.

Les recommandations du NCCN sont illustrées dans l'arbre présenté dans la figure 3. Cet arbre des recommandations du NCCN est partagé en 4 parties pour des raisons de lisibilité, étant donné la multiplicité des possibilités. Cet arbre représente l'ensemble des trajectoires possibles après un dépistage individuel opportuniste : Dans la première partie de l'arbre les patients ont un TR positif (figure 3a). Dans la deuxième partie de l'arbre les patients ont un TR négatif et un PSA < 4ng/ml (figure 3b). Dans la troisième partie de l'arbre les patients ont un TR négatif et un PSA compris entre 4 et 10 ng/ml (figure 3c)Dans la dernière partie de l'arbre les patients ont un TR négatif et un PSA >10 ng/ml (figure 3d).

Nous avons été confrontés aux mêmes problèmes que précédemment pour la détermination des probabilités de chacune des branches de l'arbre.



Fig

3a : Représentation des trajectoires de diagnostic selon les recommandations du NCCN

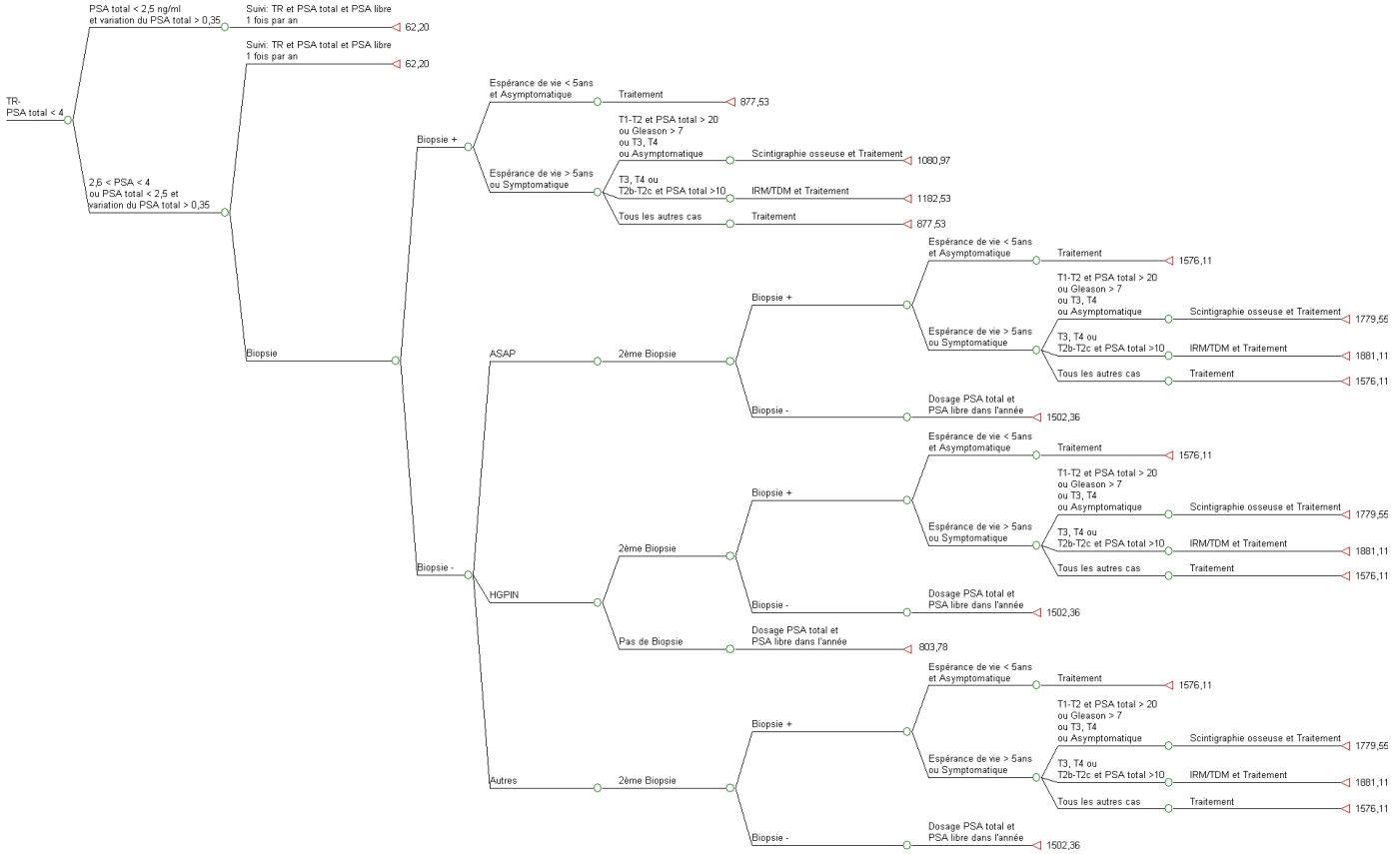


Figure 3b : Représentation des trajectoires de diagnostic selon les recommandations du NCCN (suite)

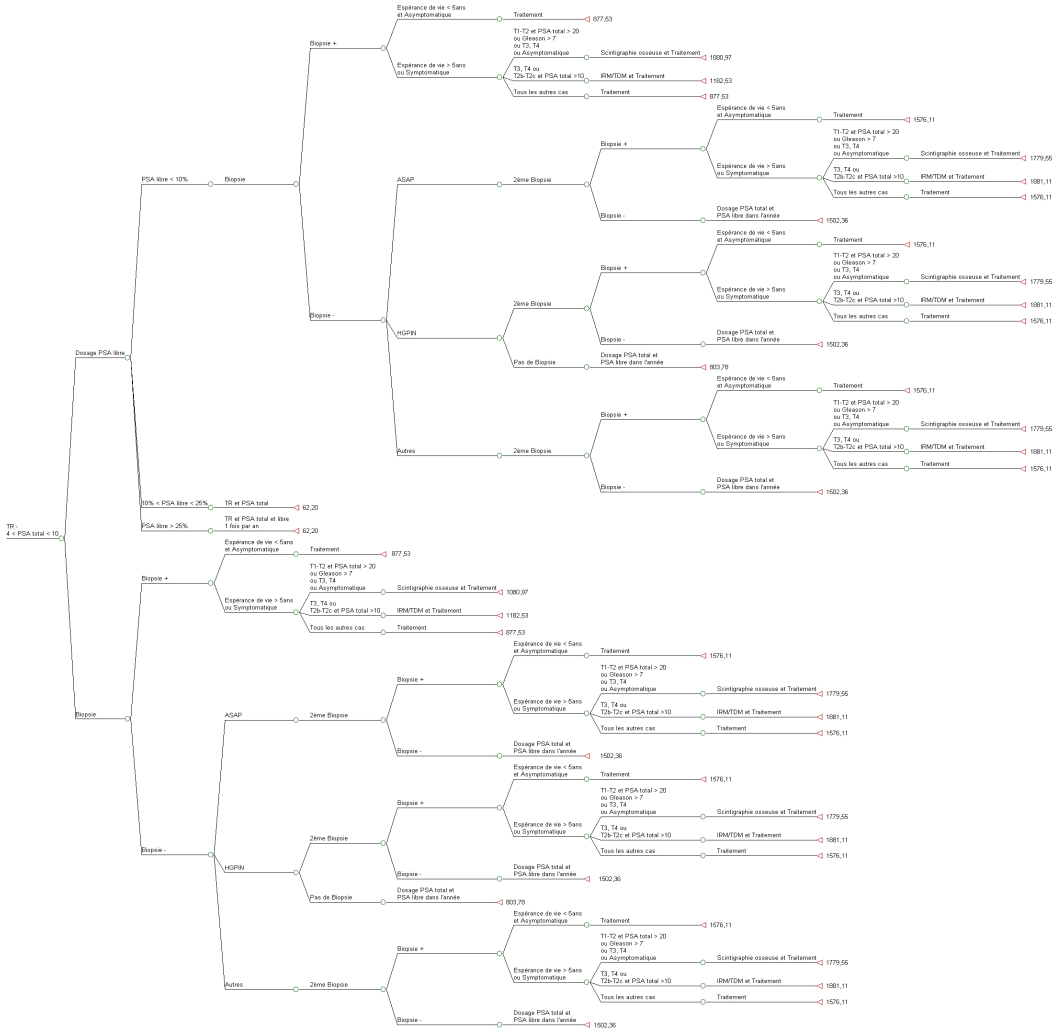


Figure 3c : Représentation des trajectoires de diagnostic selon les recommandations du NCCN (suite)

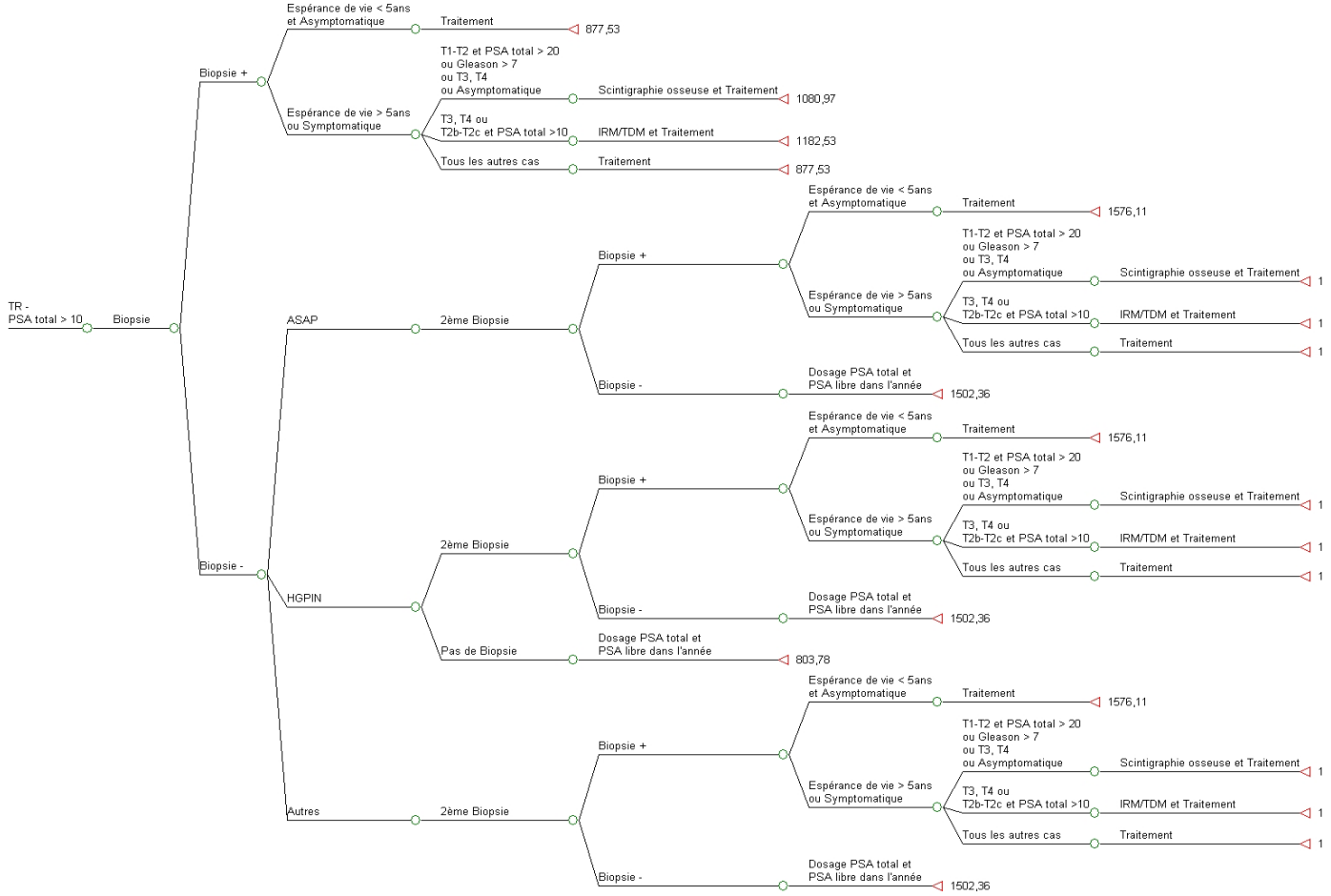


Figure IIIe : Représentation des trajectoires de diagnostic selon les recommandations du NCCN (fin)

3. Valorisation des coûts

Les arbres de décision ont permis de décrire les différentes pratiques de diagnostic dans la détection du cancer de la prostate. A chacune des feuilles des trois arbres présentés précédemment, un coût a été associé. L'évaluation de ces coûts a commencé par l'interrogation des experts sur le nombre de consultations à chaque étape du diagnostic, de l'ensemble des examens et actes médicaux prescrits. Ne disposant pas de données individuelles, nous avons considéré que le dépistage individuel opportuniste du cancer de la prostate était proposé par le médecin généraliste et que ce dernier respectait les recommandations de l'AFU, c'est à dire qu'il envoyait directement le patient chez l'urologue dès que le test de dépistage était positif. Dans les branches où un suivi est répété annuellement, dans le cas de dépistage négatif, seul le coût du premier examen a été pris en compte.

L'évaluation des coûts a été réalisée du point de vue du payeur, sur la base de la tarification de l'Assurance Maladie appliquée à ce jour. Les coûts pris en compte ont été les coûts directs médicaux.

Les séjours hospitaliers motivés par la réalisation d'une biopsie de prostate ont été valorisés grâce aux Groupes Homogènes de Séjours (GHS) correspondant aux prises en charge hospitalières. Les derniers GHS connus à ce jour ont été retenus.

Les GHM correspondant aux séjours hospitaliers, ainsi que leur répartition entre secteur public et du secteur privé, ont été identifiés à partir de la base nationale de Résumés de Sortie Anonymes (RSA) (7).

Les coûts des soins ambulatoires, c'est-à-dire réalisés en dehors d'une hospitalisation, ont été valorisés sur la base de la tarification de l'Assurance Maladie appliquée à ce jour. Les coûts sont exprimés en € 2008.

Les experts ont permis d'identifier 5 étapes et 5 coûts y sont associés. A partir de ces 5 étapes de coût nous avons valorisé le coût de chacune des trajectoires de diagnostic. Les cinq étapes sont les suivantes :

- le test de dépistage (positif ou négatif)
- la biopsie
- le bilan d'extension
- le curage ganglionnaire
- la démarche de choix de traitement

Pour chacune de ces 5 étapes nous avons déterminé le nombre de consultations, le type d'actes médicaux ainsi que leurs fréquences de prescription. Ces indications ont permis ensuite de calculer un coût moyen par patient.

3.1. Le test de dépistage

Le dépistage du cancer de la prostate est proposé en premier lieu par un dosage du PSA, prescrit lors d'une première visite chez le généraliste. Les résultats sont annoncés aux patients lors d'une deuxième visite. Lorsque ce test est positif, le médecin généraliste envoie le patient chez un urologue. En revanche, en cas de test

négatif, c'est le généraliste qui organise le suivi. Le détail des tarifs des actes et des consultations associé à cette étape est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1: Tarifs des actes médicaux et des consultations du dépistage du cancer de la prostate (recommandations AFU)

	Tarifs (€)	**Clé CCAM**
Test de dépistage individuel opportuniste :		
- 1ère Consultation médecin généraliste	22,00	C
- Dosage du PSA total	16,20	B60
Annonce des résultats (dépistage négatif):		
- 2ème Consultation médecin généraliste	22,00	C
Annonce des résultats (dépistage positif):		
- 2ème Consultation médecin généraliste	22,00	C
- 1ère Consultation médecin urologue	23,00	CS
Total : test de dépistage (négatif)	**60,20**	
Total : test de dépistage (positif)	**105,20**	

Dans son article sur les pratiques des médecins généralistes (2), L. Guy montre que la pratique des généralistes est en fait très différente de la théorie. En effet, seulement 10,5% des médecins généralistes déclarent envoyer directement leurs patients chez un urologue en cas d'anomalie retrouvée au TR ou du PSA total, les autres (89,5%) proposent d'abord des examens complémentaires (échographie endorectale, dosage du PSA libre, contrôle du PSA total).

Le coût moyen par patient est donc modifié dans ce cas (tableau 2). Lorsque les médecins généralistes ne suivent pas les recommandations de l'AFU, le coût du dépistage du cancer de la prostate est doublé et passe de 105,20€ à 210,50€ dans le cas d'un dépistage positif. Ce surcoût est dû à la multiplication d'examens complémentaires. Une partie de ces examens aurait été réalisés par les urologues s'ils n'avaient pas été prescrits par les généralistes. Il s'agit donc en partie d'un transfert de dépenses de l'urologue vers le généraliste. Cependant, une quantité d'examens, difficilement estimable à moins d'étudier tous les cas au détail, n'auraient pas été prescrits par l'urologue si le généraliste avait envoyé directement le patient chez le spécialiste après anomalie au PSA et TR, selon les recommandations de l'AFU. En restant le plus conservateur possible on considère donc la différence de coûts maximale de 105 €.

Tableau 2: Tarifs des actes et des consultations du dépistage du cancer de la prostate (en pratique courante)

	Tarifs (€)	Clé CCAM
Test de dépistage individuel opportuniste :		
- Consultation médecin généraliste	22,00	C
- Dosage du PSA total	16,20	B60
Annonce des résultats (dépistage négatif):		
- Consultation médecin généraliste	22,00	C
Annonce des résultats (dépistage positif):		
- Consultation médecin généraliste	22,00	C
- Echographie endorectale	56,70	JDQJ003
- Dosage de PSA total	16,20	B60
- Contrôle du PSA libre	32,40	B120
- Consultation médecin urologue	23,00	CS
Coût du test de dépistage (négatif)	**60,20**	
Coût du test de dépistage (positif)	**210,50**	

Évolution du nombre et du coût des prescriptions de PSA en France. Action OPEPS 7.3

Base SFRL (www.sfrl.fr)

Les données du SFRL représentent l'importance du marché du PSA. Elles englobent tous les tests vendus (au public, au privé et à la recherche).
Le prix moyen du PSA total va de 1,25 à 1,70 € le test et du PSA libre de 1,45 à 2,72 € le test.
Les données statistiques du SFRL pour le marché français montre un chiffre d'affaire en 2007 pour le PSA total de 17,5 M€ avec une décroissance de -6,3% et pour le PSA libre (ou complexé) de 5,3 M€ en croissance de +3,8%, par rapport à 2006.
En 2001 le marché du PSA total équivalait à 9,4 M€ avec une croissance de +13% par rapport à 2000.
En 2006 le marché du dosage du PSA total est de 17,5 M€ soit +4,2% par rapport à 2005 et pour le PSA libre de 3,39 M€ soit +24,5% par rapport à 2005

Tableau : évolution du marché du PSA total et libre de 2001 à 2008

Données ventes SFRL	2001	2006	**2008**
PSA total	9,4 M€	17,5M€	**17,30 M€**
Évolution	+13%/2000	+4,2% / 2005	**Décroissance - 6,3% / 2007**
PSA libre (et complexé)		3,39 M€	**5,31 M€**
Évolution		+24,5% /2005	**Croissance +3,8% / 2007**

Les clés de répartition globalement sont : 43,52 % pour le Privé, 26,64 % pour l'Hôpital, le reste pour les centres particuliers comme le CTS et les Répartiteurs (qui ne sont pas consommateurs de PSA) : d'où 62 % de CA pour le Privé et 38 % de CA pour l'Hôpital

(43,52 / (43,52 + 26,64) = 62% pour le Privé et 26,64 / (43,52+26,64) = 38% pour le Public).
Le nombre de tests PSA réalisés en France par les laboratoires privés est d'environ 5 M pour tout le régime général, soit en gros 62 % du marché de la biologie pour le PSA d'après les clés de répartition globale du SFRL. Ce qui ferait un besoin total estimé à 8 M de tests.

Comparaison des données SNIIRAM, BIOLAM et SFRL
On peut noter que les chiffres d'affaire (CA) du marché du PSA sont à la baisse entre 2006 et 2007 et

pourtant le nombre de PSA dosé est en augmentation de 7% pour le PSA total et de 15% pour le PSA libre d'après les données Biolam.
On note que l'érosion des prix observée ces deux dernières années est compensée par une croissance encore constante des volumes des tests. Sur la base d'un prix moyen à 1,70€ pour le PSA total, le nombre de tests PSA total utilisés est estimé en 2007 à environ 10 M de tests, et sur la base d'un prix moyen à 2,0 € pour le PSA libre, le nombre de tests PSA libre utilisés est estimé à environ 2,6 M de tests.
Le prix moyen est variable car il faut pondérer le fait qu'un grand nombre de petits laboratoires réalisent les dosages du PSA sur Vidas à un coût très élevé, alors que les gros volumes sur automates à grande capacité bénéficient d'un prix plus bas. En moyenne, le nombre de tests PSA total utilisés en 2007 est estimé à 10 M d'après le CA.

Tableau : Comparaison des données BIOLAM, SNIIRAM et SFRL

		Données SFRL				
Marché PSA	**Test**	**2 001**	**2 005**	**2 006**	**2 007**	**2008 estimé**
CA en millions d'euros	PSA total	9,4	18,7	18,8	17,8	17,3
CA en millions d'euros	PSA libre		4,5	4,6	5,1	5,3
Evolution sur l'année précédente	**PSA total**			**0,5%**	**-5,3%**	**-2,8%**
Evolution sur l'année précédente	**PSA libre**			**2,2%**	**10,9%**	**3,9%**

		Données SNIIRAM			
Consommation PSA	**Test**		**2 005**	**2 006**	**2 007**
PSA total et libre en millions de tests	Régime général		4,3	4,6	5,0
PSA total et libre en millions de tests	Tous régimes		5,4	5,8	6,2
Evolution sur l'année précédente	**Général**			**7,0%**	**8,7%**
Evolution sur l'année précédente	**Tous régimes**			**7,4%**	**6,9%**

Nombre de tests remboursés		**Données BIOLAM**			
		2 001	**2 005**	**2 006**	**2 007**
Code 7320	PSA total	1 286 708	2 929 752	3 136 408	3 340 050
Code 7318	PSA libre	194 134	576 000	667 143	770 065
Evolution sur l'année précédente	**PSA total**			**7,1%**	**6,5%**
Evolution sur l'année précédente	**PSA libre**			**15,8%**	**15,4%**

Estimation pour les nouveaux marqueurs
Les nouveaux marqueurs prometteurs sont en cours d'évaluation pour leur efficacité clinique. Les espoirs sont focalisés sur le test PCA3, qui est pour l'instant réalisé par un très faible nombre de laboratoires et facturé 300 euros sans remboursement car non codifié à la nomenclature. Il est à prévoir que si le marché de ces tests augmente, leurs prix seraient revus à la baisse.
Les autres tests décrits (les isoformes du PSA) apportent peu en termes de supplément d'efficacité de détection du cancer de la prostate et ne sont pas recommandés au dépistage. Ils ne sont par ailleurs pas codifiés à la nomenclature.
Par contre toute amélioration de l'utilisation rationnelle du PSA dynamique ou d'un algorithme de calcul de probabilité de cancer associant données cliniques et biologiques contribuerait à une meilleure efficience à moindre coût.

3.2. Biopsies de la prostate

La biopsie prostatique permet de définir le diagnostic et de déterminer le stade du cancer de la prostate. Cet examen est , mais on constate aussi que les

pratiques peuvent varier selon les types de prise en charge (consultation externes ou hospitalisations) ou encore le secteur (privé ou public).

Nous définissons le coût de biopsie comme étant le coût de la biopsie et tout ce qui englobe l'acte c'est à dire les examens et les consultations associés:

- le bilan complémentaire comme aide à la décision,
- le bilan pré-biopsique,
- le bilan anesthésique,
- et l'annonce du résultat.

3.2.1. Le bilan complémentaire

Ce bilan complémentaire n'intervient pas pour toutes les biopsies. Il est demandé par les urologues dans certains cas : lorsque le patient est âgé, si le PSA total est peu élevé ou encore si le volume prostatique est important. La biopsie étant un acte relativement invasif, elle n'est pas proposée d'emblée à tous les patients. En effet, pour ces patients, le traitement curatif n'est pas forcément la meilleure option thérapeutique, les urologues demandent donc un bilan complémentaire pour confirmer l'utilité de la biopsie.

Ce bilan complémentaire se compose d'examens et de consultations associés à ce bilan.

- Contrôle du PSA total (le PSA ayant une valeur très fluctuante, ce contrôle permet de vérifier que le premier dosage mesurait bien une élévation anormale du PSA),
- Dosage du PSA libre (pour justifier la biopsie),
- Echographie endorectale (même s'il est déconseillé par l'AFU, cet examen reste dans les pratiques courantes des urologues),
- Consultation d'annonce du résultat.

On considère que ce bilan est demandé par les urologues dans 50% des cas. Le détail des tarifs de chacun de ces actes sur la base de la tarification de l'Assurance Maladie appliquée à ce jour est présenté dans le tableau 3. Le coût moyen d'un bilan complémentaire s'élève à 128,30 €.

Tableau 3: Tarifs des actes et des consultations du bilan complémentaire

	Tarifs (€)	**Clé CCAM**
Bilan complémentaire	128,30	
- Dosage PSA total	16,20	B60
- Dosage PSA libre	32,40	B120
- Echographie endorectale	56,70	JDQJ003
- Consultation urologue	23,00	CS
Coût moyen par patient	**64,15**	

3.2.2. Le bilan pré-biopsique

Dans certains cas, les urologues peuvent demander un bilan pré-biopsie afin :

- de rechercher la présence d'une infection urinaire par un examen cytobactériologique des urines (ECBU),
- d'évaluer la coagulation du sang du patient par :
- une exploration de base de l'hémostase pré-opératoire (TP + TCA + Plaquettes),
- une étude isolée des plaquettes.

Nous avons utilisé les résultats d'une enquête réalisée en 2007 par l'AFU sur les biopsies de prostate (8). Cette enquête était adressée à l'ensemble de ses membres AFU (soit 95% des urologues en France). 342 urologues ont répondu à cette enquête (sur 1080). Parmi ces réponses, 334 déclaraient réaliser des biopsies prostatiques. On notait également que 69% ne recherchaient pas de présence d'infection urinaire et 31% le faisaient par l'intermédiaire d'un interrogatoire. L'ECBU était pratiqué par 53,5% des urologues. Concernant l'évaluation de la coagulation, 33% d'entre eux réalisaient des tests systématiques, les autres évaluaient la coagulation grâce à l'interrogatoire, complété environ une fois sur 10 par un bilan biologique (TP/TCA et plaquettes) soit 6,6% des cas selon les experts.

Ces informations ont permis d'estimer un coût moyen du bilan pré-biopsique. Le tableau 4 présente le détail des tarifs.

Tableau 4: Valorisation du coût moyen par patient, du bilan pré-biopsique en fonction de la fréquence d'utilisation des examens

	Tarifs (€)	Clé	Proportion
Bilan pré-biopsique			
- ECBU	18,90	B70	53,5%
- TP TCA	16,20	B60	39,6%
- Plaquettes	5,40	B20	39,6%
Coût moyen par patient	**18,70**		

3.2.3. L'anesthésie

Dans les recommandations de l'AFU (2007), il est précisé que les biopsies doivent être effectuées si possible en consultation externe et sans anesthésie générale. Pourtant dans une étude de la CRAM de la région centre (9), on constate que près 50 % des biopsies sont effectuées sous anesthésie générale, alors que dans l'enquête déclarative de l'AFU en 2007 (8), cette proportion était de 30%.

Des examens supplémentaires et en particulier des examens cardiaques, sont nécessaires quand la biopsie est pratiquée sous anesthésie générale. En effet, l'anesthésiste demande tout d'abord à l'ensemble des patients un bilan sanguin et selon l'état de santé global du patient (classification des patients dans des groupes : ASA I à V, cf. annexe), il peut demander un bilan complémentaire. Seuls les patients des groupes ASA I et II ne nécessitent pas de bilan cardiaque. Nous avons considéré que les patients susceptibles d'avoir une biopsie appartenaient très majoritairement aux groupes ASA I et II.

Les biopsies chez les patients ASA III sont très rares. Dans ce cas, nous n'avons pas considéré le coût d'un bilan cardiaque dans le coût total de la biopsie puisqu'elle n'est pas réalisée.

Par contre, le bilan sanguin est le plus souvent prescrit par les anesthésistes. Les experts sollicités nous ont permis de définir un bilan sanguin type et donc d'obtenir le tarif associé. Ainsi, toutes ces indications ont permis d'établir un tarif du bilan anesthésique associé à la biopsie (tableau 5).

Tableau 5: Valorisation du coût moyen par patient du bilan sanguin

	Tarifs (€)	Clé CCAM
Consultation anesthésiste	23,00	CS
Bilan sanguin	37,80	
- clairance créatinine	8,10	B30
- ionogramme complet	10,80	B40
- hémogramme	9,45	B35
- groupage sanguin (ABO, Rh)	9,45	B35
Coût moyen par patient	**30,40**	

3.2.4. Coût biopsie

Les biopsies sont les actes médicaux de cette étude pour lesquels nous observons les plus grands écarts entre les coûts, en effet, ils peuvent varier selon le type de prise en charge (consultation externe ou hospitalisation) ou encore le secteur (privé ou public).

Nous avons considéré qu'une biopsie de prostate était réalisée dans un établissement du secteur public dans 25% des cas, et dans un établissement du secteur privé dans 75% des cas (9). Dès lors qu'un patient est pris en charge dans un établissement du secteur public, nous avons supposé que la biopsie de prostate était réalisée en soins externes dans 53% des cas et en hospitalisation dans 47% des cas (avec une hospitalisation de jour dans 58% cas et une hospitalisation complète dans 42% des cas) (9). Lorsqu'un patient est pris en charge dans un établissement de soins du secteur privé, nous avons fait l'hypothèse que la biopsie était réalisée en soins externes dans 30% des cas et que le patient était hospitalisé dans 70% des cas (avec une hospitalisation de jour dans 73% des cas et une hospitalisation complète dans 27% des cas) (9).

Ces informations sont résumées dans le diagramme de la figure 4.

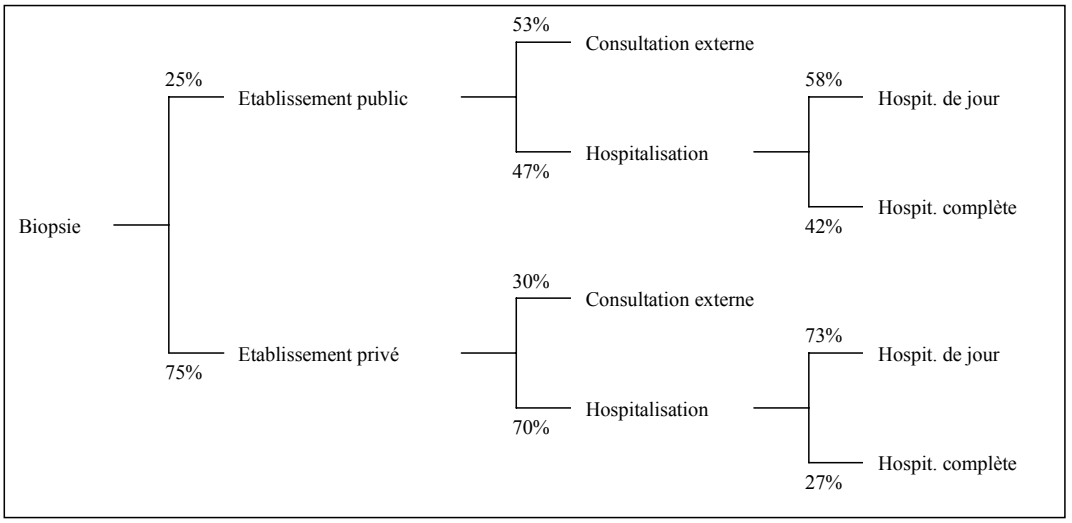


Figure 4: Fréquence des différents modes d'organisation pour la réalisation de la biopsie

Les séjours hospitaliers motivés par la réalisation d'une biopsie de prostate ont été valorisés avec les Groupes Homogènes de Séjours (GHS) correspondant aux prises en charge hospitalières. Les GHM correspondant aux séjours hospitaliers,

ainsi que leur répartition entre secteur public et du secteur privé, ont été identifiés à partir de la base nationale de Résumés de Sortie Anonymes (RSA) (7).

Les coûts des soins ambulatoires, ont été valorisés sur la base de la tarification de l'Assurance Maladie appliquée à ce jour, soit le tarif d'une biopsie (76,80 €) et celui de l'antibioprophylaxie (10,21 €, cf. action OPEPS 7.5).

Le GHM « 17M04Z : Antécédents ou suspicion d'affections tumorales, sans exploration endoscopique » a été retenu pour valoriser le coût des hospitalisations complètes en secteur public (soit un coût de 2367,71 €).

Le GHM « 24M22Z : Affections de la CMD 12 : séjours de moins de 2 jours, sans acte opératoire de la CMD 12 » a été retenu pour valoriser le coût des hospitalisations de jour en secteur public (soit un coût de 504,53 €).

Les coûts des séjours en secteur privé, ont été valorisés en ajoutant au tarif de la biopsie, le coût lié à l'antibioprophylaxie ainsi que les frais de consultation spécialiste. A cela, ont été ajoutés les coûts des hospitalisations pour obtenir le coût total de la biopsie. Le détail de ces données est présenté dans le tableau 6.

Tableau 6: Tarifs des actes médicaux, des consultations et des hospitalisations pour une biopsie

	Tarifs (€)
Biopsie	76,80
Antibioprophylaxie	10,21
Consultation spécialiste	23,00
Hospitalisation de jour, en secteur public	504,53
Hospitalisation complète, en secteur public	2367,71
Hospitalisation de jour en secteur privé	208,50
Hospitalisation complète, en secteur privé	1751,70

Le tableau 7 renseigne le coût total d'une biopsie selon la prise en charge possible obtenu en appliquant les règles de calcul décrites précédemment. Les proportions de la colonne « observées » sont celles obtenues dans l'étude commandée par la CRAM centre sur les pratiques des biopsies (9). Les proportions de la colonne « déclaratif (AFU) » proviennent de l'enquête de l'AFU de 2007 (8), le coût moyen calculé avec ces proportions n'est donné qu'à titre indicatif, nous n'utiliserons par la suite que le coût moyen calculé à partir des proportions observées.

Tableau 7 : Valorisation du coût moyen d'une biopsie

Biopsie	Coûts (€)	Proportions observées	Proportions déclarées (AFU)
Consultations externes	87,01	36%	60,50%
Hospitalisation de jour, secteur public	504,53	7%	9,5%*
Hospitalisation de jour, secteur privé	307,01	38%	29,5%*
Hospitalisation complète, secteur public	2367,71	5%	0,1%*
Hospitalisation complète, secteur privé	1861,71	14%	0,4%*
Coût moyen par patient		**562,33** (observé)	**200,95 (déclaré)**

** L'étude déclarative AFU (8) note que 39% des biopsies sont réalisées en hôpital de jour sans mentionner s'il s'agit d'une structure privée ou publique. En utilisant comme proportion celle observée par le Dr. Cros dans l'étude de la CRAM en 2001, les urologues privés réalisant 75% des biopsies, on peut répartir en fonction du secteur privé ou public, les biopsies effectuées en hospitalisation de jour et en hospitalisation complète, tel que déclaré dans l'enquête AFU 2007.*

3.2.5. Coût total d'une biopsie

On estime entre 200 et 250 000 le nombre de biopsie réalisées en France par an, depuis 2005.

Le tableau 8 permet de résumer tous les actes possibles pour la réalisation d'une biopsie et d'estimer un coût moyen total de biopsie à environ 700 €.

Tableau 8: Valorisation du coût de la biopsie

	Coûts moyens (€)
Bilan complémentaire	64,15
Bilan pré-biopsique	18,70
Anesthésie	30,40
Biopsie	562,33
Consultation urologue	23,00
Coût moyen	**698,58**

A ceci doit être rajouté le cout de l'examen pathologiquequi est coté P220 + P50 (75,60 €) en l'absence de cancer et P220 + P100 (89,60 €) en cas de cancer.

Coût biopsie urologue. Action OPEPS 7.5

Le prix de revient d'une biopsie de prostate varie en fonction de plusieurs paramètres : le type de matériel (échographe) le salaire du personnel, les locaux utilisés, le nombre de biopsies réalisées … On ne peut donc donner qu'un coût moyen

Celui-ci se situe entre **110 et 150 Euros** sans tenir compte des frais d'ouverture de dossier et de mise à disposition d'une salle dédiée

(Il est possible d'affiner cette évaluation)

Les ressources allouées actuellement sont :

- Le forfait SE 3 (arrêté du 27 février 2007) de 40 € dans le secteur privé dans le cadre de soin externes

- En hospitalisation ambulatoire ou complète GHS 8317
    - Dans le secteur privé : 320,97 €
    - Dans le secteur public : 795,50 € (prix mars 2007)

Cette allocation oblige implicitement à réaliser cet acte en hospitalisation

LES BONNES PRATIQUES

Les recommandations de bonne pratique ont été rédigées par le comité de cancérologie de l'AFU en 2004 (Villers Progr Urol 04) et par les comités de Cancérologie, d'Infectiologie et des Pratiques Professionnelles de l'AFU en 2009 (Coloby Progr urol à paraître 2009). Ces recommandations détaillent les différents temps indispensables à la réalisation de la biopsie selon le principe du chemin clinique. Un guide d'évaluation des pratiques professionnelles a été réalisé avec la HAS pour permettre les actions d'évaluation individuelle des pratiques (EPP) à partir d'une grille d'analyse des différents temps de réalisation de la PBP à tester sur un certain nombre de dossiers de chaque urologue engagé dans cette action.

CAROTTES BIOPSIQUES

Le standard actuel reste la biopsie dite « en sexant ». Elle comprenait 3 prélèvements dans chaque lobe jusqu'à ces dernières années. Un nombre de 10 à 12 carottes est aujourd'hui recommandé, ce qui permet d'augmenter le taux de détection et ainsi de diminuer les nécessités de re-biopsies lorsque persiste un élément de suspicion clinique fort dans la surveillance. Cette multiplication du nombre de fragments biopsiques n'est pas sans poser également des problèmes de coût aux pathologistes pour techniquer les prélèvements et accentue le temps de lecture des lames.

ANTIBIOPROPHYLAXIE ET PRÉPARATION RECTALE

Une prophylaxie antibiotique est nécessaire avant la biopsie, en règle par une fluoroquinolone (SFAR)

Coût moyen 10,21 € (monoflocet)

Un lavement évacuateur est optionnel (normacol 2,09€)

ANESTHESIE

Dans la majorité des cas, les biopsies de prostate peuvent être réalisées sous anesthésie locale Celle-ci peut se faire

- Eventuellement par du gel de xylocaïne en intra rectal lorsque le nombre de prélèvement est limité
- Dans la majorité des cas par l'injection de xylocaïne en péri prostatique
- Pour certains par l'utilisation de NO^2 gazeux

L'anesthésie générale est nécessaire dans certains cas, estimés à 10 % par le comité de Cancérologie de l'AFU, à la demande du patient, parfois d'emblée ou pour des séries itératives de biopsies, pour des problèmes locaux de sclérose anale ou hémorroïdes, etc…

L'ENVIRONNEMENT

Il n'est pas nécessaire d'avoir une salle ventilée (salle d'opération) Une salle dédiée, propre permettant de faire face aux incidents possibles (allergies, chute de TA) est suffisante

Par contre s'agissant d'un geste invasif une surveillance de quelques heures en nécessaire après le geste. Dans quelques cas particuliers, une hospitalisation ambulatoire ou même complète est à prévoir.

MATERIEL

La biopsie se fait à l'aide d'un boîtier automatique de prélèvement et d'une aiguille à ponction à usage unique de 18 Gauge.

Le coût d'une aiguille est de 23,36 Euros.

Ce boîtier permet un prélèvement standardisé de carottes de bonne qualité en un temps très minime.

Le coût du boîtier est de 182 Euros ttc et permet 500 biopsies environ.

Il existe également un ensemble boîtier et aiguille montée, à usage unique dont le coût final est inférieur (11,44€ HT).

Ce boîtier automatique permet

- des prélèvements lisibles ce qui est essentiel pour l'anatomo-pathologiste
- Des prélèvements sans anesthésie s'il sont peu nombreux (jusqu'à 6 carottes)

L'ECHOGRAPHE

L'échographe est indispensable à la réalisation d'une biopsie.

Le coût d'un échographe de gamme moyenne, avec la sonde endo-rectale est de 30500 Euros. Il en existe bien sur de plus performants à prix supérieur.

Cet échographe est cependant à usage multiple est ne sert pas qu'à la biopsie de prostate, en dehors de quelques centres qui ont un échographe entièrement dédié aux biopsies. La majorité des urologues libéraux utilisent en consultation ou en hospitalisation leur échographe, pour des examens autres que la biopsie. On peut retenir une utilisation moyenne minimale à 5O% pour les biopsies de prostate (enquête CUP 2002).

La nouvelle organisation des soins autour de la biopsie rapprochant le lieu de la biopsie des plateaux techniques de désinfection/stérilisation impose parfois de disposer d'un échographe dédié pour les biopsies puisque le lieu de consultation se trouve à distance du site où se déroulent les biopsies.

La durée de vie d'un échographe et de 5 à 7 ans Il est donc logique de prendre une durée d'amortissement de 5 ans (qui est d'ailleurs la durée d'amortissement fiscal)

LA SONDE D'ÉCHOGRAPHIE

Il est nécessaire d'utiliser une sonde endo-rectale de haute fréquence (de 7 à 10 MHZ) et un guide à ponction.

Les précautions relatives au risque de transmission du prion imposent pour le guide :

- soit un guide à usage unique, qu'il faut privilégier (circulaire 138,, du 14 mars 2001)
- soit une stérilisation

Le coût du guide à usage unique est de 15€ ttc.

La sonde endorectale doit subir une désinfection de niveau intermédiaire (Circulaire 138, du 14 mars 2001 et Circulaire 591, du 17 décembre 2003).

Les temps incompressibles de désinfection/stérilisation imposent, pour pouvoir enchaîner les actes dans des délais d'attente raisonnables pour l'urologue et les patients, l'acquisition de plusieurs sondes endorectales.

Il faut ne pas perdre de vue que la sonde endo-rectale est un matériel de haute technologie, fragile, et qu'il faudra la réparer ou la changer en moyenne tous les 3 ans (8000 Euros).

NB : Les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique du 14 décembre 2007 autorisent comme alternative à la désinfection de la sonde d'échographie, l'utilisation d'une gaine de protection spécifique. Dans ce cas, un simple nettoyage avec un détergent désinfectant est suffisant sous réserve de vérifier l'intégrité de la gaine après l'examen. Le coût de cette procédure est nettement inférieur au coût d'une désinfection.

ANESTHESIE LOCALE

Elle se fait par injection de 10 à 20 cc de xylocaïne à 1 % à la base et l'apex de la prostate repérés par l'échographie. Elle nécessite une aiguille spécifique longue et fine de 22 G.

PERSONNEL

Outre le personnel nécessaire à la désinfection ou la stérilisation du matériel selon les normes actuelles (sonde et guide à ponction), une aide est nécessaire pour effectuer une biopsie de prostate. En effet chaque carotte biopsique doit pouvoir être identifiée en fonction de son site de prélèvement par le pathologiste. Elle doit donc être conditionnée immédiatement et séparément par l'aide, dans une cassette ou dans un flacon, Il est parfois nécessaire que l'aide marque à l'encre l'extrémité d'une biopsie afin de pourvoir en repérer l'orientation.

Le temps nécessaire pour pratiquer une biopsie est fonction du nombre de carottes. Pour le standard de 10 à 12 carottes, il est d'environ 30 à 40 mn. Le nettoyage de la salle avant de pouvoir accueillir un nouveau patient ajoute à ce temps.

Les experts lors de construction de La CCAM avaient retenu une durée de 40 mn .

COUT DU CONSOMMABLE
Le coût du consommable est rapporté dans le tableau 1.

Tableau 1 : coût du consommables pour biopsie de la prostate

	PRIX	TVA	TVA	TTC (Euros)
Boîtier + aiguille à biopsie	11,44	19,6	2,24224	13,68
Gaine	0,57	19,6	0,11172	0,68
Doigtier	0,014	19,6	0,002744	0,02
Gel de xylocaïne	1,42	2,1	0,02982	1,45
Aiguille IM	0,014	19,6	0,002744	0,02
Aiguille de Chiba	15,92	19,6	3,12032	19,04
Flacon de xylocaïne	0,6	2,1	0,0126	0,61
Seringue 10cc	0,03	19,6	0,00588	0,04
Gants stériles	0,66	19,6	0,12936	0,79
Total				**36,33 €**

AMORTISSEMENT DE L'ECHOGRAPHE

Nombre moyen de biopsies par urologue	100 / an
Coût moyen d'un échographe	30500 €
Utilisation moyenne	50 %
Soit	15250 €
Maintenance de la sonde	8000 €
Soit sur 5 ans	23 250 €
Amortissement 5 ans =	4650 € par an
Soit 4600 / 100 = par biopsie :	46 EUROS de coût d'amortissement de l'échographe par biopsie

Ce coût d'amortissement de l'échographe calculé à 46 € en cas d'utilisation partagée (50%) entre consultation et actes de biopsie prostatique, passe à 76 € en cas d'utilisation exclusive de l'échographe pour les biopsies.

COUT DE LA DESINFECTION
1- CONSOMMABLES

		UNITE	TTC
salvanios*	23,63		
eau*	117	2,8	
gants		0,042	
gants steriles		0,66	
eau stérile		3,12	
masque		0,069	
anioxyde		3,2	
écouvillon		0,5	
TOTAL		10,43	12,51

** le flacon de salvanios et eau permet de faire 50 procédures.*

PERSONNEL
Il faut compter 40 mn de disponibilité totale de l'aide pour la procédure et sa préparation, soit environ 15 €

à 30 € (très variable selon les établissements)

RECAPITULATIF

	Fourchette Haute	**Fourchette basse**
Prophylaxie		
Consommable	36	36
Désinfection	12,5	12,5
Personnel	30	15
Amortissement	76	46
Total	154,5 €	109,5 €

NB : Ces coûts ne tiennent pas compte de la mise à disposition de la salle, de son nettoyage, du temps de secrétariat pour la constitution d'un dossier, etc. …

LES RECETTES
Les ressources allouées actuellement sont :

- Le forfait SE 3 (arrêté du 27 février 2007) de 40 € alloué actuellement pour cet acte dans le secteur privé dans le cadre de soin externes.
- En hospitalisation ambulatoire ou complète GHS 8317
  - Dans le secteur privé : 320,97 €
  - Dans le secteur public : 795,50 € (prix mars 2007)

Coût biopsie pathologiste. Action OPEPS 7.6

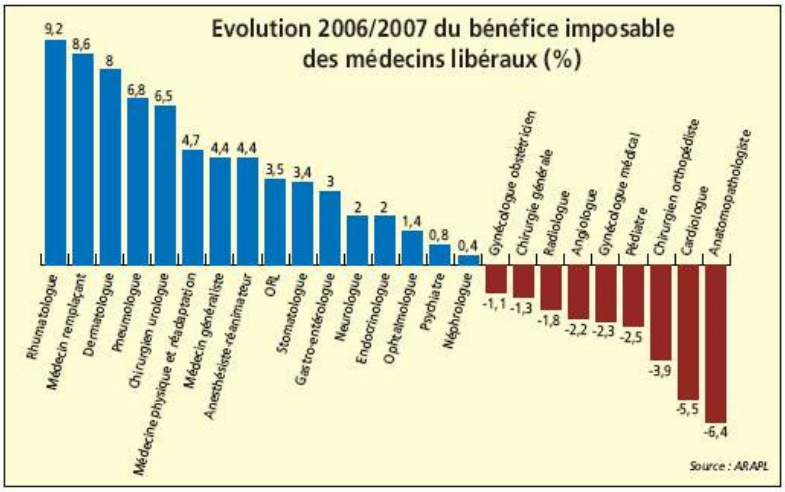
Prise en charge des biopsies prostatiques par les pathologistes. Enquête du Club d'Uropathologie de la SFP pour l'OPEPS.

La prise en charge des biopsies prostatiques par les pathologistes reste indispensable au diagnostic. Grâce aux informations précises communiquées par l'interprétation des biopsies l'urologue, à l'issue de la coordination pluridisciplinaire, peut proposer le traitement optimal au patient. La réalisation des biopsies par les urologues et la prise en charge des biopsies par les pathologistes sont loin d'être uniformes et mériteraient d'être optimisée. Les recommandations de l'INCa doivent pouvoir devenir la référence : 12 biopsies dans 6 pots avec 6 lames, ce qui limiterait le coût réel des biopsies à 97,32 €, hors étude immuno-histochimique. Ce coût réel restant à ce jour inférieur au taux de remboursement par la CNAM qui s'établit à P220 + P50 (75,60 €) en l'absence de cancer et P220 + P100 (89,60 €) en cas de cancer. Il est par ailleurs temps que les tutelles prennent en compte les remboursements des actes de pathologie à leur juste prix. En l'absence de modifications tarifaires, les pathologistes seront contraints de réduire le nombre de flacons reçus.

Seule l'analyse histologique des biopsies prostatiques permet d'affirmer la présence d'un cancer de prostate. La réalisation de biopsies prostatiques reste l'examen standard pour permettre d'établir le diagnostic de cancer de la prostate (cf texte des recommandations AFU-SFRO-GETUG-AFP diffusé dans Progrès en Urologie et Annales Pathologie) [7-9].
Le diagnostic de cancer de la prostate s'effectue après coloration standard. Le diagnostic d'adénocarcinome prostatique repose sur des arguments architecturaux et cytologiques bien définis et clairement identifiables. Dans certains cas, une étude immuno-histochimique peut être nécessaire, avec utilisation des anticorps dirigés contre les cellules basales (cytokératines de haut poids moléculaire

34βE12,CK 5/6 ou p63) et/ou contre les cellules tumorales prostatiques (p504s) [7-10].
Concernant la prise en charge des pièces de prostatectomie totale, l'inclusion en totalité de la pièce opératoire a eu un impact très important sur la charge de travail des pathologistes sans pour autant être accompagnée d'une nomenclature adéquate. Cela nécessiterait une révision de la nomenclature avec prise en charge spécifique des actes de pathologie de cancérologie nécessitant un processus technique complexe [7, 11]. L'évolution des bénéfices des médecins libéraux publiés par le Quotidien du médecin du 02-09-2008 montre que la baisse de 6,4% du bénéfice imposable des pathologistes libéraux est la plus forte des différentes spécialités analysées (tableau 1). Même si ces chiffres communiqués par les AGA doivent être interprétés avec prudence, cela reflète bien les difficultés et les mutations qu'affrontent les pathologistes du fait d'une hausse des charges et du coût de la pratique non compensés par une évolution du tarif des actes. Le gel de l'évolution de la nomenclature, l'absence d'introduction de la CCAM et la pratique d'actes nouveaux s'est traduit par un effondrement de la rentabilité de cette spécialité sur la période étudiée 2006 – 2007.

Tableau 1 : Evolution du bénéfice imposable des médecins libéraux (%)



Les points à améliorer

En cas de diagnostic difficile ou exceptionnel, la prise en charge du dossier pour un second avis hospitalier, n'existe pas pour les actes de pathologie alors que cette possibilité est accordée à tout médecin des autres spécialités. Ce type d'expertise, dispendieux en moyens techniques et humains, n'est pas suffisamment valorisé, d'où des délais de réponses parfois inappropriés aboutissant quelques fois à la réalisation de nouvelles biopsies. Une deuxième lecture systématique en cas de foyer minime est cependant recommandée par le Comité de Cancérologie de l'AFU [1, 2, 7].
Le développement de la technologie numérique, en particulier avec la télétransmission de lames virtuelles, pourrait aider à progresser dans ces domaines, comme dans celui des hyperspécialisations, la finalisation d'actions déjà engagées avec les partenaires institutionnels, en particulier avec la CNAM, mais repoussées depuis plusieurs années, et par l'engagement rapide d'actions selon 4 axes : l'application de la CCAM-ACP (Classification des Actes Médicaux en ACP), l'introduction dans la CCAM-ACP des actes nouveaux validés par l'ANAES/HAS, la prise en charge de la transmission de prélèvements tissulaires afin de réduire le risque de "perte de chance" dans le cadre de la consultation de "second avis" diagnostique (ou expertale), et de demandes d'examens spécialisés de pathologie moléculaire tumorale. Il est important d'envisager de faire évoluer la CCAM-ACP afin de valoriser les actes de cancérologie pour permettre de répondre au mieux aux référentiels [2]. La mise en place de plateformes régionales (privées, hospitalières

ou mixtes) ouvertes aux examens spécialisés de pathologie moléculaire doit permettre de voire apparaître rapidement de nouveaux marqueurs pronostiques concernant l'agressivité des cancers de prostate, en particulier chez les sujets jeunes.
Les pathologistes en partenariat avec le CCAFU ont mis en place des CRFS en pathologie prostatique. Ces fiches élaborées conjointement avec les cliniciens : urologues, cancérologues, radiothérapeutes, radiologues, ont été validées par les instances de la discipline, mais faute d'un appui financier auprès des structures de pathologie, ne peuvent être mises en place. La mise en place d'un organisme ACP national de gestion de santé publique devrait permettre de combler ce retard.
Les pathologistes se sont dotés d'un organisme intervenant dans la démarche d'assurance de qualité : l'AFAQAP. Cet organisme a depuis plusieurs années mis en place des évaluations en pathologie prostatiques : analyse de cas, évaluation des techniques d'immunomarquage, ...

Cotation des biopsies prostatiques

En France, les actes de pathologie sont encore soumis au 1er décembre 2008 à la NGAP. La lettre clé est le P (0,28€). Les cartographies prostatiques (> 6 biopsies) sont cotées P220 + P50 (75,60 €) en l'absence de cancer et P220 + P100 (89,60 €) en cas de cancer, et ce quelque soit le nombre de biopsies effectuées. L'étude immunohistochimique réalisée en cas de lésion suspecte ou en cas de microfoyer(s) de cancer avec les anticorps dirigés contre les cellules prostatiques tumorales (p504s) ou pour confirmer la disparition des cellules basales avec l'un des anticorps dirigés contre les cellules basales (CK 903, CK5/6, p63) est cotée P200 (56 €) et ce quel que soit le nombre d'anticorps utilisés et le nombre de lames effectuées.

Enquête sur la pratique des biopsies prostatiques
Le club d'uropathologie, par un questionnaire adressé par mail auprès de 120 pathologistes, a mené une enquête concernant la réalisation et le coût réel des biopsies prostatiques.

Matériels et méthodes
11 centres de pathologie ont accepté de nous fournir leurs données concernant l'année 2007 quant au nombre de biopsies reçues, nombre de biopsies positives, nombre de blocs et lames par cas et nombre de cas nécessitant une analyse immuno-histochimique complémentaire.

Par ailleurs 5 des 11 centres, qui avaient pu évaluer leur coût de production (1 cabinet privé, 1 PSPH, 1 CHU et 1 CHG) nous ont également indiqué le coût réel d'un bloc et d'une lame dans leurs structures respectives.

Résultats
Au total 4564 cartographies prostatiques ont été analysées et ont permis de détecter 2 209 cancers de la prostate.
Le nombre moyen de biopsies a été de 8,21 avec des extrêmes de 6 à 21 biopsies.
Le nombre moyen de flacons reçus par cas a été de 8 variant de 6 à 21.
En moyenne, 14 lames étaient analysées avec des extrêmes de 6 à 42 lames.
Le nombre moyen de cas étudiés par pathologiste a été de 415 cas variant de 86 à 1024 cas.
Le nombre de cancers détectés sur les biopsies a été en moyenne de 200 avec des extrêmes de 34 à 545 cas.
Le % de biopsies positives a été de 48% variant de 37 à 55%, indépendamment du nombre de flacons reçus et du nombre de lames effectuées.
La réalisation d'une étude complémentaire d'immunohistochimie a été réalisée en moyenne dans 25% des cas (9 à 51%).
Le coût moyen d'un bloc a été estimé à 11,5 € et le coût moyen d'une lame (HES) a été estimé à 4,7 €. À partir de ces éléments, le coût moyen réel des biopsies a été évalué et comparé au tarif de remboursement de la CNAM. Le coût réel moyen par cas a été de 207,48€ pour un taux moyen de remboursement des biopsies de 87,10 €.

Commentaires
Les résultats de cette enquête montre une disparité flagrante entre les centres concernant tant la réalisation

des biopsies par les urologues, que leur analyse par les pathologistes.
Ces résultats montrent une forte disparité dans la pratique de la réalisation des lames de biopsies prostatiques. D'une part les urologues adressant les biopsies de façon séparée ou de façon groupée, et d'autre part les pathologistes effectuent de 1 à 4 lames par flacon.
Il n'existe pas de différence quant au % de détection entre les centres recevant 6 à 12 flacons et ceux recevant 21 flacons, ni entre les centres effectuant 6 lames par cas de ceux effectuant 42 lames par cas.
Il est nécessaire que les pathologistes puissent s'accorder sur le nombre de flacons et de lames à réaliser pour chaque cas. Peu de recommandations dans la littérature existent, nos collègues anglo-saxons sont plus pragmatiques et ont montré que la plupart des centres de pathologies n'effectuaient que 2 blocs. Nous avons montré qu'il n'existait pas de perte de chance pour l'analyse des biopsies à inclure jusqu'à 4 biopsies dans le même flacon [12]. D'après cette étude, il ne semble pas que le fait de réaliser un nombre important de lames représentant des niveaux de coupe supplémentaire soit un facteur permettant d'augmenter la détection des cancers de prostate les centres effectuant 6 lames par cas ont la même incidence de cancer que ceux étudiant 42 lames par cas. Les recommandations françaises préconisent d'étudier 3 niveaux de coupe qui sont facilement analysables sur une seule lame.
Le coût moyen de la prise en charge a été de 207,48€ pour un taux de remboursement de 87,10€. Le coût réel pour les laboratoires de pathologie a été de 855 841 € dont seulement 433 714€ remboursés par la CNAM. Il existe donc un déficit de 422 127 € imputables aux structures de pathologie. Si pour les structures hospitalières ce surcoût a pu être comptabilisé en PHN et intégré en partie dans les MIGAC, pour les structures privées cela représente une perte sèche de rémunération non négligeable. Ces résultats montrent qu'il existe une différence importante entre le coût réel des actes et le coût du remboursement effectué par les instances.
En comparaison dans la zone Euro, le remboursement des biopsies prostatiques varie de 89€ (Finlande) à 430 € (Italie). Aux Etats-Unis la prise en charge des biopsies prostatiques est de 30$ par flacon, soit 180$ (140€) pour 6 flacons, hors l'interprétation du pathologiste qui facture selon sa notoriété.

Résultats des biopsies prostatiques effectuées en 2007, dans 14 centres de pathologie

	n
Nombre de patients ayant eu des biopsies	4 564
Nombre de cancers dépistés	2 209
Nombre de blocs	37 504
Nombre de lames	65 185
Coût moyen des blocs	215,88 €
Coût moyen des lames	69,67 €
Coût total blocs	855 841,28 €
Coût total lames	177 018,88 €
Coût sécu	433 714,80 €
Coût réel (Coût bloc + lames)	855 841,28 €
Coût sécu par cas	87,10 €
Coût réel par cas	207,48 €

Coût réel et remboursement CNAM

	n
Remboursement des cancers de prostate 2409 x [(P220 + P100) x 0,28€]	21 5846,4 €
Remboursement immuno-marquage 657 x (P200 x 0,28)	23 652 €
Remboursement des biopsies négatives 2569 x [(P220 + P50) x 0,28€]	194 216,4 €
Coût Réel optimal	97,32 €
6 blocs * 11,5	69 €
6 lames * 4,72	28,32 €

3.3. Bilan d'extension

Après concertation auprès d'experts, nous avons considéré que le bilan d'extension était composé :

- d'une scintigraphie osseuse,
- d'une IRM avec injection de produit de contraste. Les recommandations de l'AFU font mention d'une indication d'IRM ou scanner. Nous avons fait le choix de ne considérer que l'IRM pour être le plus conservateur possible puisque le tarif de l'IRM est supérieur à celui du scanner (282 € contre 238,27 € avec le forfait technique).
- d'une consultation de spécialiste.

Le détail de ces tarifs ainsi que le coût total d'un bilan d'extension défini comme tel est présenté dans le tableau 9.

Tableau 9: Valorisation du coût du bilan d'extension

ACTE	Tarifs (€)
Scintigraphie osseuse	180,44
IRM avec injection de produit de contraste	282,00
Consultation urologue (résultats)	23,00
Bilan d'extension	**485,44**

Place de l'imagerie par résonance magnétique et cancer de la prostate. Action OPEPS 1.12

L'IRM du cancer de la prostate bénéficie de progrès technologiques qui élargissent de plus en plus ses indications.
Les progrès déjà disponibles concernent l'IRM fonctionnelle basée sur l'injection intra-veineuse de Gadolinium, sur l'imagerie de diffusion et sur la spectroscopie pour localiser une tumeur non diagnostiquée par une première série de biopsies et pour identifier les tumeurs de volume significatif (>0,2-0,5cc). Le couple IRM dynamique et IRM de diffusion apparaît actuellement le plus utilisé, si l'on prend comme référence la durée de l'examen. Les thérapeutiques focales du cancer sont un nouveau concept qui consiste à ne traiter que les foyers tumoraux de volume significatif. La fiabilité de l'IRM fonctionnelle pourrait compléter utilement les informations fournies par les biopsies pour localiser les foyers tumoraux et apprécier leur volume. L'IRM est appelée à s'imposer comme l'examen clé pour le diagnostic et la stadification intra-prostatique. Ces améliorations seront déterminantes dans les études à venir pour l'indication et les modalités de traitements du cancer notamment par traitement partiel ou focal dont l'objectif est l'ablation du cancer sans séquelles urinaires ou sexuelles. Ce traitement partiel ou focal est une alternative aux traitements actuels de surveillance active et de traitement radical.

En cas de cancer de volume significatif, l'IRM joue également un rôle dans le bilan d'extension local qui ne peut être fait avec une fiabilité optimale qu'avec une antenne de surface endorectale. La fiabilité du bilan ganglionnaire reste limitée compte-tour du report de l'AMM des microparticules de fer nécessaires pour réaliser une lympho-IRM. Les méthodes de détection des métastases osseuses reposent encore actuellement principalement sur la scintigraphie osseuse au Technétium (Tc) 99m (SO). L'IRM est cependant plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie. Elle estime donc mieux la véritable prévalence des métastases osseuses et permet de mesurer la réponse à leur traitement.

3.4. Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est considéré comme un acte du diagnostic lorsqu'il est effectué indépendamment de la prostatectomie. Il n'est en général effectué que pour les patients dont le groupe de d'AMICO est à haut risque de récidive ainsi qu'un bilan d'extension négatif. Il est donc en général utilisé afin de vérifier s'il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire et d'orienter le choix de traitement. C'est donc dans ce cas, un acte de stadification.

Le tarif correspondant au séjour hospitalier (GHS) est de 1201, 62 € si la durée est inférieure à 48 heures, et de 6513,07 € si la durée est supérieure à 48 heures. La base PMSI a permis de constater que tous les actes avaient nécessité une durée de séjour supérieure à 48 heures. Ainsi nous avons considéré le GHM 12C11Z (Interventions pelviennes majeures chez l'homme pour tumeurs malignes). Le tarif considéré est donc de 6513,07€. Ce tarif est très élevé par rapport aux autres coûts relatifs au diagnostic du cancer. Cependant, il est très peu employé en pratique au stade du diagnostic et donc n'affectera quasiment pas le coût moyen.

Tableau 10: Tarif du curage ganglionnaire

ACTE	Tarifs (€)
Curage ganglionnaire	**6513,07**

3.5. La démarche de choix de traitement

Le choix du type de prise en charge est une démarche partagée entre le patient, son médecin généraliste et les médecins spécialistes, ce qui peut expliquer plusieurs consultations pour la prise de décision. Les RCP (Réunions de Concertation Pluri-disciplinaire) ont récemment été introduites dans la trajectoire de soins mais ne sont pas valorisées ici. Dans certaines régions, les médecins sont rémunérés à hauteur d'une consultation par dossier présenté en RCP, et d'une demi consultation par dossier sur lequel ils donnent leur avis (dossiers transversaux).

Les experts consultés estiment que dans 25% des cas un deuxième avis est demandé, qu'il soit médicalement nécessaire ou pour conforter l'opinion du patient quant au rapport bénéfice / risque d'une option thérapeutique jugée équivalente. Le coût de ce deuxième avis est intégré dans le tableau 11.

Tableau 11: Coût moyen de la démarche du choix du traitement

	Tarifs (€)	Clé CCAM	Fréquence
Consultation d'annonce du traitement	23,00	CS	100%
Consultation médecin traitant	22,00	C	100%
Consultation 2ème avis	23,00	CS	25%
Accord du patient	23,00	CS	100%
Coût moyen par patient	**73,75**		

3.6. Synthèse

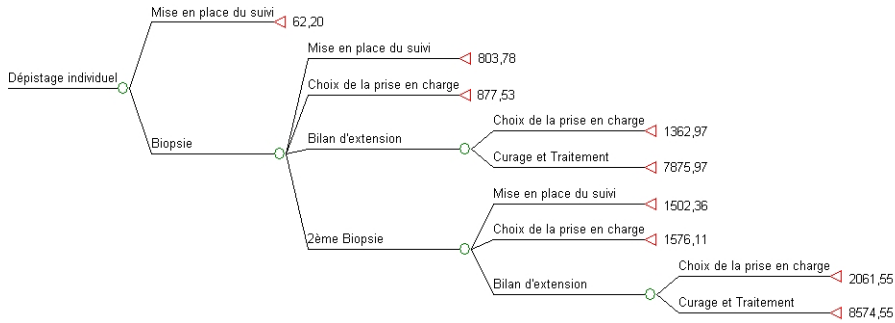
Au final, le tableau 12 permet de synthétiser l'ensemble des coûts valorisés.

Tableau 12: Synthèse des coûts moyens par patient

	Coûts (€)
Dépistage Négatif	62,20
Dépistage Positif	105,20
Biopsie	698,58
Bilan d'extension	485,44
Curage ganglionnaire	6513,07
Démarche de choix du traitement	73,75

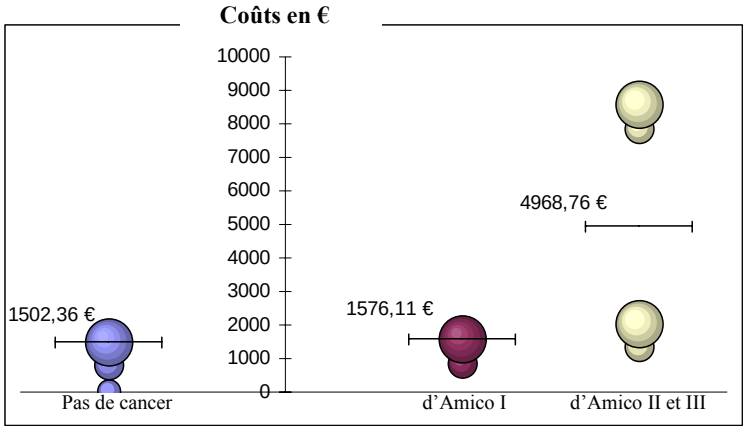
Malgré la grande diversité des trajectoires de diagnostic, 9 coûts uniques sont identifiés. Ces coûts varient entre 62,20 € et 8574,55 €. La figure 5 permet de résumer ces différents coûts selon les grandes trajectoires.

Figure 5 : Synthèse des coûts



La figure 6 permet d'apprécier la répartition des coûts selon le diagnostic positif ou négatif (arbre des recommandations de l'AFU). Chaque cercle représente un coût différent. La surface de ces cercles est proportionnelle à la fréquence d'apparition de ce coût, dans les trajectoires de diagnostic. Les barres horizontales représentent le coût médian pour chaque groupe de patients.

Figure 6: Répartition des coûts selon le diagnostic



Ainsi, on constate que les coûts médians de diagnostic des patients appartenant au groupe à faible disue de récidive de d'Amico (I) et ceux n'ayant pas de cancer sont comparables. Les coûts de diagnostics des patients appartenant aux groupes d'Amico II et III sont les plus élevés. Ce coût est d'autant plus grand du fait de la possibilité d'un curage ganglionnaire. Cette option diagnostique, bien que peu pratiquée, a été conservée dans l'éventail des coûts possibles. En ne considérant pas cette option, le coût des diagnostics des patients appartenant aux groupes de d'Amico à risque intermédiaire et élevé (II et III) s'élèvent au maximum à 2062 €. Le coût minimum du diagnostic des patients est obtenu dans le cas d'un test de dépistage négatif.

4. Discussion

Ce travail a permis de faire un état des lieux des informations disponibles dans la littérature. A ce jour, près de 78 000 articles sont publiés sur le cancer de la prostate. Parmi, ceux-là moins de 1000 concernent le diagnostic. Ces études sont d'ailleurs très souvent des études spécifiques à un examen de diagnostic et ne considèrent pas toute la trajectoire diagnostique dans son ensemble. Par ailleurs, un certain nombre d'études sont déclaratives. À notre connaissance, aucune base de données individuelles spécifiques au diagnostic du cancer de la prostate n'existe. Ainsi, le coût du diagnostic du cancer de la prostate n'est pas défini clairement en France.

Pour répondre, à cette question nous avons proposé de résumer toute l'information disponible dans la littérature associée à celle issue de l'interrogation de plusieurs experts. Ceci nous a permis de construire plusieurs arbres de décisions, permettant de décrire toutes les trajectoires possibles de diagnostic. Ces arbres ont été construits à partir d'une enquête déclarative en Auvergne, ainsi que les recommandations Françaises et Internationales (AFU et NCCN). Pour chacune de ces trajectoires, un coût composé de coûts de consultations médicales, coûts d'examens et traitement préventif ainsi que la procédure de démarche de choix de traitement (comme les RCP), a été estimé sur la base du remboursement de l'assurance maladie.

Un des résultats importants mis en relief concerne le coût du dépistage, c'est-à-dire le coût lié aux premières consultations chez le généraliste ainsi que les premiers examens réalisés. Le coût estimé d'un dépistage individuel opportuniste en suivant les recommandations de l'AFU s'élèverait à 105,20€ dans le cas d'un dépistage positif. Or, on constate selon l'enquête déclarative des médecins Auvergnats que ce coût est doublé (210,50€) quand on observe la pratique courante, du fait de la multiplication des examens complémentaires avant l'envoi chez le spécialiste. Ceci conduit à renforcer l'information auprès des médecins généralistes quant aux recommandations des sociétés savantes et des tutelles. De plus, on a pu constater que le coût d'un dépistage positif (PSA anormal) était de 105.20€ contre 62.20€ pour un dépistage négatif. Dans l'article de Perez-Niddam et al (3), on note entre 10% et 17% de PSA anormal parmi les patients dépistés individuellement. Dans le cas le plus favorable, sur 10 personnes testées par dosage du PSA, un patient aura un test de dépistage positif. Le coût du dépistage d'élèverait donc pour un dépistage positif à 665€. Dans le cadre du dépistage de masse organisé (ERSPC), il faut tester 7 patients pour suspecter 1 cancer chez 1 patient, ce qui ramène le coût du dépistage à 354€.

Une grande source d'hétérogénéité a été observée dans le coût de la biopsie selon l'organisation de la réalisation de cet examen (public, privé, ambulatoire ou sous anesthésie). Cette prise en charge impacte directement sur le coût du fait de la différence des structures de prises en charge mais aussi conditionne directement les examens qu'on y associe (par exemple dans le cas d'une anesthésie générale). En ce qui concerne le tarif de l'acte de biopsie, il varie donc de 87 € à 2368 € selon le secteur de soins, soit un rapport de 1 à 30 quasiment. Un coût moyen de la biopsie selon les différentes proportions observées dans la littérature a été estimé à 562 €. Le coût total moyen d'un diagnostic positif, comprenant les examens associés liés à la prise en charge, est estimé à 699 €.

Le coût du diagnostic du cancer de la prostate proposé est composé du coût du dépistage, de la biopsie, du bilan d'extension, d'un éventuel curage ganglionnaire diagnostique et de la démarche de choix de traitement. Le coût total de la démarche de diagnostic varie de 62 € (premier PSA inférieur au seuil), 804 € (dépistage positif : PSA au-dessus du seuil, une série de biopsies négatives) et 8 575€ (2 séries biopsiques, bilan d'extension, curage ganglionnaire) selon la trajectoire. On note que la proportion du coût de la biopsie dans le coût total est la plus importante, hormis le curage ganglionnaire, qui est un acte beaucoup moins courant au stade diagnostic.

Les proportions que nous avons trouvées dans la littérature ne nous permettent pas d'estimer un coût total moyen. En effet, les proportions observées en bout de course dans l'arbre sont conditionnées par le passé et sont difficilement récupérables quand on ne dispose pas de données individuelles. Cette étude donne un ordre d'idée de grandeur pour l'estimation du coût du diagnostic mais ne nous permet pas d'aller plus loin.

Pour obtenir un coût moyen du diagnostic en France, il serait intéressant de proposer une étude prospective. Le meilleur moyen d'obtenir l'exhaustivité consisterait à collaborer avec la CRAM (Caisse Régionale Assurance Maladie) du régime général pour les hommes âgés de plus de 50 ans. La durée de suivi optimale serait de 4 ans selon les experts. Cette étude devra se faire en collaboration avec les généralistes pour obtenir les résultats des différents examens. Elle permettrait de connaître précisément les pratiques de médecins généralistes et spécialistes en France et de justifier précisément les déviations aux recommandations, puisque nous connaissons les limites des études déclaratives. Par ailleurs, cette étude permettrait d'obtenir un coût moyen précis du diagnostic du cancer de la prostate en France, jusqu'alors inconnu, et de réaliser une analyse de sensibilité permettant de déterminer sa robustesse et de définir les variables influentes du coût.

B.- Évaluation des coûts de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate en France

1. Introduction

1.1. Évolutions de la prise en charge en cancérologie

Notre système de soins connaît actuellement des évolutions majeures, notamment dans le champ de la cancérologie, avec une réorganisation de la prise en charge des patients. Elle concerne la généralisation de certains dépistages et le développement de réseaux de soins articulés autour de protocoles de prise en charge communs validés et du partage d'informations.

En cancérologie, comme dans d'autres disciplines, la prise en charge des patients est caractérisée par des décisions de type collégial prises après concertation multidisciplinaire. Ces décisions sont prises dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire qui associent les différents acteurs pouvant intervenir dans la prise en charge. La prise en charge des patients demande une coopération étroite entre les différents intervenants à toutes les étapes du diagnostic, du traitement et du suivi. La multiplicité des étapes et des intervenants dans le processus de soins nécessite le recueil d'informations pertinentes et validées. Cet impératif est renforcé par la nécessité d'évaluer les pratiques, par la maîtrise des coûts et par l'évolution de la jurisprudence en termes d'information du patient et de charge de la preuve.

Dans un système de soins qui cherche à gagner en efficience, les critères de discussion ou de choix doivent donc passer d'une étape relativement subjective, reposant sur peu de données, à une meilleure connaissance des données d'efficacité et de coûts prenant en compte l'intégralité des prises en charge réalisées en ville et dans les établissements de soins.

1.2. Évaluation du coût des prises en charge en population générale

Comme l'évaluation médicale, l'évaluation économique des pratiques de soins repose fréquemment sur des séries hospitalières. Les études sont centrées, dans bien des cas, sur des séquences thérapeutiques ou sur des prises en charge réalisées dans un nombre limité d'établissements. Les patients sont sélectionnés dans des centres universitaires et la prise en charge observée reste éloignée de la réalité.

L'approche en population, utilisant des données d'observation, est fondamentale car elle permet de fournir des estimations correspondant à la réalité des prises en charge. Elle produit des résultats pertinents fondés sur la pratique réelle et permettant une prise de décision mieux adaptée aux réalités. En enregistrant systématiquement l'ensemble des cas de cancers d'un département, les registres de cancers diminuent les biais de sélection des cas. Alors que leur intérêt est largement

démontré pour l'épidémiologie descriptive, ils pourraient jouer un rôle majeur dans la mise en oeuvre d'évaluations médico-économiques en population générale.

1.3. Évaluation des coûts de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate

Les données disponibles sur l'évaluation des coûts de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate dans un système de santé ont été publiées principalement en Amérique du Nord et en Europe du Nord. Ces études ont adopté des approches méthodologiques différentes pour estimer les coûts des prises en charge (10). Des différences importantes entre les études sont à souligner, particulièrement dans les types de coûts pris en compte et dans les sources de données d'activité utilisées. Un certain nombre de ces travaux présentent deux limites importantes (10) :

1. Plusieurs études n'ont pas totalement explicité la méthode adoptée, rendant difficile toute interprétation des résultats,
2. Certains travaux ont été menés sur la base d'échantillons de patients non représentatifs de la population générale. Les patients étaient sélectionnés dans un nombre limité d'établissements dont la vocation était le plus souvent universitaire. Le caractère très spécifique des prises en charge hospitalières ne permettait pas de pouvoir extrapoler les résultats des évaluations à l'ensemble de la population.

Les études françaises réalisées dans le domaine de l'évaluation des coûts de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate sont peu nombreuses. Les conditions de financement étant très spécifiques à la France, les expériences étrangères peuvent être mobilisées, mais ne sauraient s'appliquer en l'état à la situation française et la comparaison des résultats de ces études reste difficile compte tenu des différentes approches méthodologiques développées.

L'objectif du projet était d'estimer et d'analyser les coûts directs des stratégies de prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate en France. A partir d'un échantillon représentatif de patients, les coûts des stratégies de prise en charge ont été estimés en fonction du stade clinique, de l'origine géographique et du traitement initial réalisé.

Ce travail sur l'analyse des coûts des traitements du cancer de la prostate était déjà avancé avant que les auteurs ne soient sollicités pour contribuer à la réponse collaborative sur l'analyse des prises en charge en France du dépistage individuel opportuniste et du traitement initial du cancer de la prostate pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population

L'étude a été réalisée à partir d'une cohorte FRANCIM (fédération des registres nationaux de tumeurs) mise en place pour l'évaluation des pratiques et constituée de cas incidents de cancers de la prostate. Mille cas de cancers de la prostate diagnostiqués entre le 1er janvier et le 31 décembre 1995 dans cinq départements français (Calvados, Isère, Bas-Rhin, Haut-Rhin et Tarn) ont été tirés au sort parmi l'ensemble des cancers de la prostate diagnostiqués au cours de l'année 1995 dans ces registres et inclus dans l'étude. Les patients ont été suivis pendant 5 ans. L'analyse finale a concerné 879 patients, après avoir exclus les patients dont les données étaient trop incomplètes[22].

2.2. Collecte des données

Les données ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers cliniques. Un premier recueil portant sur les caractéristiques du patient, de la tumeur et sur le primo-traitement réalisé au cours de la première année a été réalisé en 1997. Un deuxième recueil réalisé en 2001 a permis de disposer des informations sur l'évolution clinique de la maladie, sur le statut vital du patient et sur les traitements ultérieurs réalisés. Pour chaque cas, les données suivantes ont été recueillies : l'état civil ; les antécédents personnels ou familiaux ; les comorbidités éventuelles ; les signes d'appel du cancer ; les moyens diagnostiques (imagerie, biologie) ; la localisation selon la classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie et le stade au diagnostic ; le traitement initial défini comme l'ensemble du traitement à visée carcinologique institué dans les 6 mois après le diagnostic avec le geste chirurgical réalisé et l'analyse du compte rendu de la pièce d'exérèse de la tumeur, la radiothérapie ou chimiothérapie ou hormonothérapie en association ou non, voire une prise en charge à type de surveillance ; le suivi du cancer défini comme l'ensemble des consultations et examens effectués pour cette pathologie entre 6 mois et 1 an après le diagnostic ; la filière de diagnostic avec la chronologie des médecins consultés ; l'état aux dernières nouvelles et les données concernant un handicap éventuel.

2.3. Stade de la maladie au diagnostic

Les données disponibles sur l'extension de la maladie ont permis de déterminer le stade de la maladie au diagnostic. Conformément aux recommandations du Programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) du National Cancer Institute, le stade de la maladie au diagnostic a été classé en trois états : Localisé (T1N0M0, T2N0M0), Avancé (T3N0M0, T4N0M0, T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0, T4N1M0) et Métastasé (M1) (11).

[22] Cet échantillon est jugé repésentatif des cas nationaux de cancers de la prostate survenus en 1995. Les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques du cancer de la porstate ont par contre évolué entre 1995 et 2008.

2.4. Stratégies thérapeutiques

Nous avons identifié quatre stratégies de prise en charge, exclusives entre elles :

- La prostatectomie comprend tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie prostatique à visée curative (avec ou sans curage ganglionnaire), au cours des six mois suivant le diagnostic, quels que soient les traitements associés pendant cette période, radiothérapie ou hormonothérapie,

- La radiothérapie comprend les patients qui n'ont pas bénéficié d'une prostatectomie totale, pour lesquels un traitement curateur par irradiation locale prostatique et pelvienne a été décidé et réalisé au cours des six premiers mois, avec ou sans hormonothérapie associée,

- L'hormonothérapie (hormono-suppression) comprend les patients ayant reçu une hormonothérapie, physique par castration chirurgicale ou chimique par prise de traitements hormonaux, au cours des six premiers mois, à l'exclusion de tout traitement par prostatectomie ou radiothérapie locale,

- L'abstention thérapeutique-surveillance inclut les patients n'ayant pas subi de prostatectomie totale, n'ayant pas été traités par radiothérapie locale et n'ayant pas reçu d'hormonothérapie dans les six premiers mois. Cette attitude correspondait en théorie en 1995 à une abstention surveillance suivie en cas de progression par un traitement hormonal différé chez les patients qui ont une espérance de vie limitée et un stade tumoral faible.

Indications d'une attitude de surveillance active, étude française SURACAP (Action 0PEPS 1.8)

- La survie des patients ayant un cancer de prostate dépisté et non traité est supérieure à 70 % à 10 ans en cas de Gleason < 7, suggérant l'existence de formes latentes qui se caractérisent par leur très faible évolutivité. Ces formes latentes pourraient représenter jusqu'à 40 % des cancers dépistés (données ERSPC).
- Leur caractérisation initiale est imprécise et repose au moins sur les éléments suivants : T1c, PSA< 10 ng/ml, Gleason < 7, peu de biopsies envahies, chacune sur une faible longueur.
- Il est alors possible d'envisager de suspendre la mise en œuvre d'un traitement actif au prix d'une surveillance clinique, biologique et histologique rapprochée pour ne pas laisser passer la date d'un traitement curateur. Les résultats préliminaires des premières études de surveillance active sont encourageants.
- L'étude française SURACAP (SURveillance Active du Cancer de la Prostate) retient les critères d'inclusion suivants : âge inférieur à 75 ans et espérance de vie supérieure à 10 ans, PSA inférieur à 10 ng/ml, stade clinique T1c ou T2a, Gleason inférieur ou égal à 6, à partir d'une série de biopsie comprenant au moins 10 carottes avec moins de 3 biopsies positives, aucune ne comprenant plus de 3 mm de cancer.
- La surveillance peut être interrompue en cas de progression définie par : Stade clinique > T2a, Temps de doublement du PSA < 3 ans, PSA supérieur à 10 ng/ml, Plus de 2 carottes positives, Score de Gleason à 7 ou plus, Longueur du tissu cancéreux de plus de 3 mm sur une carotte.

Les autres traitements réalisés ont été pris en compte dans le calcul des coûts de prise en charge. Il s'agit de :

- La résection endoscopique de prostate, le plus souvent prescrite pour cause d'évolution locale,
- Le curage ganglionnaire chirurgical,
- La radiothérapie de métastases (traitement palliatif à visée antalgique),
- La chimiothérapie palliative,
- La dérivation urinaire chirurgicale,
- La prise en charge des complications ayant nécessité une prise en charge hospitalière.

2.5. Interrogation d'experts

Les coûts des stratégies thérapeutiques ont été estimés à partir des informations collectées. En complément, un panel d'experts représentatifs de la prise en charge des patients a été interrogé selon la méthode Delphi afin de reconstituer le volume de ressources mis en jeu dans le cas de traitement par radiothérapie externe, de traitement par hormonothérapie et pour le suivi des patients (12,13). Les actes et le suivi ont été pris en compte. Les experts interrogés ont décomposé, d'après leur pratique personnelle, la prise en charge thérapeutique en actes et interventions des professionnels de soins. Ces actes et interventions ont été comptabilisés en unités physiques puis valorisés en unités monétaires. Une étude préliminaire portant sur 122 cas de cancers localisés de prostate diagnostiqués dans le Tarn a été réalisée afin de tester la faisabilité de la valorisation des coûts des traitements à partir des informations recueillies dans le cadre des cohortes FRANCIM et de l'interrogation des experts (14,15).

2.6. Mesure et valorisation des coûts

L'évaluation des coûts a été réalisée du point de vue du payeur, l'Assurance Maladie. Les coûts pris en compte ont été les coûts directs médicaux et non médicaux restreints aux dépenses de transport.

Les coûts des séjours hospitaliers ont été valorisés à partir du cadre défini par l'Étude Nationale de Coûts (ENC). Ils ont été établis sur la base des informations issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), et plus particulièrement des Groupes Homogènes de Malades (GHM) caractérisant les séjours hospitaliers.

Les coûts des soins ambulatoires ont été valorisés sur la base de la tarification de l'Assurance Maladie.

Les coûts des traitements médicamenteux ont été calculés à partir des tarifs du dictionnaire des médicaments Vidal® des années 1995 à 1999.

Pour les prises en charge hospitalières, les coûts de transport ont été valorisés sur la base du remboursement par l'Assurance Maladie de trajets en véhicule sanitaire léger entre le lieu de résidence du patient et son lieu de prise en charge.

Les coûts ont été calculés à partir des données recueillies et valorisées en 1995, 1996, 1997, 1998, 1999 et 2000. Compte tenu de la période d'étude, les coûts ont été ajustés au taux de 3% l'an (16,17). Les coûts sont exprimés en € 2008. Les résultats correspondant aux coûts non ajustés sont présentés en annexe.

2.7. Analyse statistique

Une analyse préliminaire a été proposée afin de décrire l'échantillon. Nous avons renseigné les effectifs, moyennes, médianes et écart-types selon les différents profils de patients. Un schéma comparable a été proposé pour les données de coûts. Les coûts moyens selon les différentes caractéristiques de la population ont été proposés ainsi que les tests statistiques adéquats. Nous avons réalisé une analyse de variance lorsque l'homogénéité des variances était vérifiée et un test non paramétrique de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis selon le nombre de groupes comparés (2 ou plus) dans le cas contraire.

Un arbre décisionnel décrivant les différentes stratégies de prise en charge thérapeutique avec un suivi de 5 ans du cancer de la prostate en 1995 a été réalisé. Cet outil a permis d'estimer un coût moyen sur la base de simulations de Monte-Carlo. Une analyse de sensibilité, consistant à mesurer l'impact sur les coûts de la variation de certains paramètres entrant dans le processus d'analyse, a également été proposée.

Enfin, un modèle linéaire généralisé (GLM) a été utilisé pour estimer l'espérance du coût de la prise en charge thérapeutique. Ce type de modèle permet d'obtenir une estimation du coût moyen ajusté sur différentes caractéristiques personnelles et/ou cliniques de l'individu. Des profils d'individus se différenciant statistiquement sur le coût moyen peuvent être identifiés avec cette modélisation tout en intégrant les contraintes imposées par la nature des données de coûts (positivité et asymétrie de la distribution). Le temps a été considéré en variable d'ajustement (introduction du temps en covariable). Une seconde modélisation, de type GLM, a permis d'étudier la dynamique du coût.

3. Résultats

3.1. Description de la population

En France 26760 cancers de la prostate ont été recensés en 1995 (18). L'échantillon de cette étude était composé de 879 cas, représentant 3.3% des cas nationaux. Il constitue un échantillon représentatif et conséquent. L'analyse des effectifs par département montre une représentativité de 64% dans le Calvados (175/272), 32% dans l'Isère (147/453), 51% dans le Bas-Rhin (194/381), 68% dans le Haut-Rhin (183/270) et 84% dans le Tarn (180/214).

La durée moyenne de suivi dans cette étude était de 3,9 ans avec une médiane à 5 ans, correspondant à la date de point choisie.

Le stade de la maladie au moment du diagnostic est présenté dans le tableau 13. Près de 60% des cancers de la prostate recensés dans cette base ont été diagnostiqués à un stade localisé.

Tableau 13* : *Stade de la maladie au moment du diagnostic

Stade de la maladie au diagnostic	n	p
Localisé	525	59.7%
Avancé	184	20.9%
Métastasé	170	19.3%
Total	879	

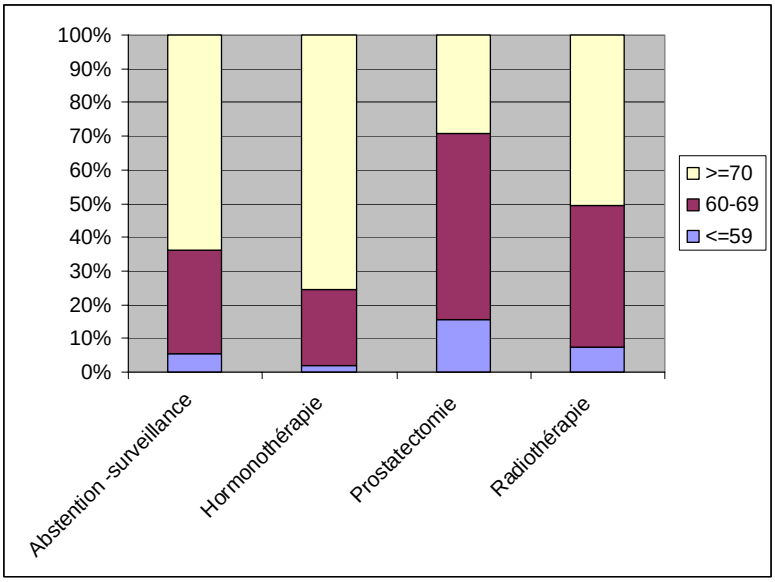
Tableau 14*: *Répartition des stratégies thérapeutiques initiales

Primo traitement	n	P
Prostatectomie	191	21.7%
Radiothérapie	160	18.2%
Hormonothérapie	338	38.4%
Abstention -surveillance	190	21.6%
Total	879	

Dans notre cohorte, 21,7% des patients ont été traités par prostatectomie totale au cours des six premiers mois ; celle-ci pouvait être complétée par une radiothérapie localisée ou être associée à une hormonothérapie médicamenteuse ou chirurgicale. Dans 18,2% des cas, les patients ont été pris en charge initialement par une radiothérapie localisée à visée curative, parfois associée à une hormonothérapie néo-adjuvante ou secondaire. L'hormonothérapie comme traitement initial a été choisie pour 38,4% des patients. Enfin, l'abstention – surveillance a concerné 21,6% des patients de notre cohorte (Tableau 14.). La surveillance active, la curiethérapie et le traitement par Ablatherm n'étaient pas des options proposées en 1995.

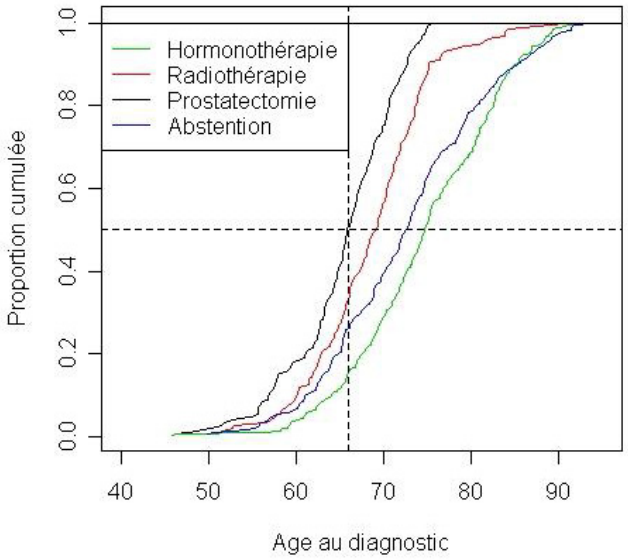
L'âge minimum au diagnostic était de 45,8 ans et le maximum de 93,8 ans. La figure 7 représente la proportion de stratégies thérapeutiques en fonction des différentes classes d'âge considérées (classes d'âge considérées pas l'INVS). Cette figure permet de constater que les patients les plus vieux sont traités en majorité par hormonothérapie en première intention contrairement aux plus jeunes traités par chirurgie.

Figure 7 : Proportion des stratégies thérapeutiques en fonction de l'âge des patients



La figure 8 représente la proportion de patients ayant bénéficiés d'une option thérapeutique en fonction de leur âge au diagnostic. Elle met en évidence que les patients ayant bénéficié d'une chirurgie dans les six premiers mois sont en moyenne plus jeunes que les patients traités par radiothérapie sur la même période. Nous observons que parmi les patients ayant bénéficié d'une chirurgie, 50% d'entre eux avaient au plus 66 ans, 20% d'entre eux avaient un âge compris entre 70 et 75 ans, et que les patients de plus de 75 ans ne bénéficiaient pas de chirurgie. Ce choix thérapeutique est lourd de conséquence étant donné le risque accru d'incontinence chez ces patients. Ceci implique d'ailleurs un reste à charge non négligeable dans ce cas. De plus, le bénéfice d'une chirurgie par rapport à une abstention ou radiothérapie est le moins fermement établi. Nous constatons également que 50% des patients traités initialement par hormonothérapie avaient 75 ans ou plus.

Figure 8*: *Proportion cumulée des stratégies thérapeutiques en fonction de l'âge des patients



La représentativité de chacun des départements est globalement comparable (tableau 15). Les pratiques de prise en charge apparaissent hétérogènes entre les départements. Les patients ont été traités plus fréquemment par prostatectomie dans le département du Tarn (avec 45% de prostatectomie pour le primo-traitement des cancers localisés contre environ 30% pour les autres départements). La radiothérapie est majoritaire dans le département du Calvados (42% et 54% des cancers localisés et avancés respectivement contre moins de 20% dans les autres départements pour ces stades). Enfin, l'hormonothérapie n'est pas plus fréquente dans un de ces départements. Un test global d'indépendance entre le stade au diagnostic et le département est proposé (p=0.1551). Il souligne que les populations observées dans les différents départements sont homogènes en termes de stade au diagnostic.

Coût de l'examen ACP d'une pièce de prostatectomie. Action OPEPS 7.6

La lettre clé est le P (0,28€). Une pièce de prostatectomie radicale est cotée P220 + P100 (89,60 €).
En cas d'examen extemporané (curage, zone d'insertion des bandelettes) quel que soit le nombre des examens extemporanés il faut rajouter P300 (84€).
En cas de marge douteuse on peut être amené à effectuer une étude immunohistochimique avec les anticorps dirigés contre les cellules prostatiques tumorales (p504s) ou pour confirmer la disparition des cellules basales avec l'un des anticorpsdirigés contre les cellules basales (CK 903, CK5/6, p63) qui sera alors cotée P200 (56 €).

Le nombre de blocs effectués pour une inclusion en totalité d'un pièce de PR est en moyenne de 30 blocs.

Nous avions évalué le coût de revient d'un bloc à 15€ HT, hors coût médical dans notre institution, ce qui revient à un coût technique de 450€ HT pour une pièce de prostatectomie totale avec 30 bloc qui n'est payée que 89,60€ par les caisses. Ces coûts ont été estimés sans compter le coût de l'interprétation médicale. Nous avions demandé dans le cadre de la nouvelle CCAM que le coût technique soit dissocié du coût de l'interprétation médicale, ce qui est fait pour les radiologues (TDM) mais cela n'a pas été retenu par les tutelles.
Pour mémoire le prix de la PR aux USA est de l'ordre de 900$, et dans la zone €uro elle varie de 90€ (Belgique) à 400€ (Espagne, Italie).

Tableau 15: Répartition des stratégies thérapeutiques initiales en fonction du stade de la maladie et du département*

	Calvados	**Isère**	**Bas-Rhin**	**Haut-Rhin**	**Tarn**	**p (χ^2)**	**Total**
Localisé	106 (61%)	92 (63%)	121 (62%)	92 (50%)	114 (63%)		525 (60%)
Prostatectomie	*27 (25%)*	*24 (26%)*	*30 (25%)*	*30 (33%)*	*51(45%)*	<0,0001	*162 (31%)*
Radiothérapie	*44 (42%)*	*19 (21%)*	*8 (7%)*	*16 (17%)*	*9 (8%)*		*96 (18%)*
Hormonothérapie	*12 (11%)*	*26 (28%)*	*36 (30%)*	*21 (23%)*	*12 (11%)*		*107 (20%)*
Abstention-surveillance	*23 (22%)*	*23 (25%)*	*47 (39%)*	*25 (27%)*	*42 (37%)*		*160 (30%)*
Avancé	37 (21%)	31 (21%)	38 (20%)	41 (22%)	37 (21%)		184 (21%)
Prostatectomie	*8(22%)*	*4 (13%)*	*2 (5%)*	*1 (2%)*	*12 (32%)*	0,0009	*27 (15%)*
Radiothérapie	*20 (54%)*	*7 (23%)*	*11 (29%)*	*12 (29%)*	*8 (22%)*		*58 (32%)*
Hormonothérapie	*9 (24%)*	*18 (58%)*	*21 (55%)*	*21 (51%)*	*14 (38%)*		*83 (45%)*
Abstention-surveillance	*0 (0%)*	*2 (6%)*	*4 (11%)*	*7 (17%)*	*3 (8%)*		*16 (9%)*
Métastasé	32 (18%)	24 (16%)	35 (18%)	50 (27%)	29 (16%)		170 (19%)
Prostatectomie	*0 (0%)*	*1 (4%)*	*0 (0%)*	*0 (0%)*	*1 (1%)*	0,2489	*2 (1%)*
Radiothérapie	*0 (0%)*	*2 (8%)*	*0 (0%)*	*3 (6%)*	*1 (3%)*		*6 (4%)*
Hormonothérapie	*31 (97%)*	*20 (83%)*	*32 (91%)*	*43 (86%)*	*22 (76%)*		*148 (87%)*
Abstention-surveillance	*1 (3%)*	*1 (4%)*	*3 (9%)*	*4 (8%)*	*5 (17%)*		*14 (8%)*
Total	175 (20%)	147 (17%)	194 (22%)	183 (21%)	180 (20%)	0,1551	879 (100%)

* Un test statistique du chi-deux a été réalisé afin de vérifier la non indépendance du choix thérapeutique et le département. Ce test a été réalisé pour les trois stades de diagnostic. Les p valeurs indiquent qu'il existe une différence de pratique dans les différents départements pour les stades localisés et avancés ($p<0.0001$ et $p=0.0009$ respectivement).

Nous avons étudié également le choix thérapeutique en fonction du stade au diagnostic (tableau 16). Nous constatons que 85% des cancers traités par chirurgie sont des cancers localisés. Les radiothérapies curatives ainsi que la surveillance se destinent également aux cancers localisés (60% et 84% respectivement). Par contre, l'hormonothérapie est ciblée pour les cancers métastasés principalement (44%).

Tableau 16 : Stade de la maladie en fonction des stratégies thérapeutiques

	Effectif (%)
Prostatectomie	191(22%)
Localisé	162(85%)
Avancé	27(14%)
Métastasé	2(1%)
Radiothérapie	160(18%)
Localisé	96(60%)
Avancé	58(36%)
Métastasé	6(4%)
Hormonothérapie	338(38%)
Localisé	107 **(32%)**
Avancé	83(25%)
Métastasé	148(44%)
Abstention surveillance	190(22%)
Localisé	160(84%)
Avancé	16(8%)
Métastasé	14(7%)

L'âge moyen des patients traités par hormonothérapie est de 77 ans (médiane à 76 ans). Le tableau 17 indique que 88% de ces patients sont âgés de plus de 70 ans. Il est cependant étonnant de constater, que près d'un tiers des patients dont le stade de la maladie au diagnostic est localisé, sont traités par hormonothérapie. Pour expliquer cela, nous avons étudié l'âge de ces patients (Tableau 17).

Tableau 17 : Répartition de l'âge des patients traités en première intention par hormonothérapie pour un cancer de stade localisé

Âge	<60	59<Âge<70	>70
Effectif	1	12	94
Proportion	0,93%	11,21%	87,85%

Le secteur de soins correspondant à la prise en charge thérapeutique initiale a été analysé (tableaux 18 et 19). Le nombre de patients traités initialement en Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) représente 1,25% de l'échantillon (11 patients), 66,33% des patients ont été pris en charge dans le secteur privé (583) et 32,43% dans le secteur public (285). Le tableau 18 met en évidence que les patients traités dans un CLCC se trouvent majoritairement dans le Calvados, puis dans le Tarn. Le Haut-Rhin présente une particularité puisque c'est le seul département à traiter les patients majoritairement dans le secteur public.

Tableau 18 : Répartition selon le secteur de soins de la première prise en charge thérapeutique et le département

	Calvados	Isère	Bas-Rhin	Haut-Rhin	Tarn
CLCC	8	0	1	0	2
Privé	144	108	115	60	156
Public	23	39	78	123	22

Le tableau 19 décrit la répartition des prises en charge thérapeutiques en fonction du secteur de soins.

Tableau 19* : *Répartition des stratégies thérapeutiques initiales en fonction du stade de la maladie et du secteur d'entrée dans le système de soins

	Privé	**Public**	**CLCC**
Prostatectomie	154	37	0
Local	*128*	*34*	*0*
Avancé	*24*	*3*	*0*
Métastasé	*2*	*0*	*0*
Radiothérapie	102	55	3
Local	*63*	*31*	*2*
Avancé	*37*	*20*	*1*
Métastasé	*2*	*4*	*0*
Hormonothérapie	208	123	7
Local	*74*	*33*	*0*
Avancé	*56*	*27*	*0*
Métastasé	*78*	*63*	*7*
Abstention-surveillance	119	70	1
Local	*110*	*49*	*1*
Avancé	*5*	*11*	*0*
Métastasé	*4*	*10*	*0*

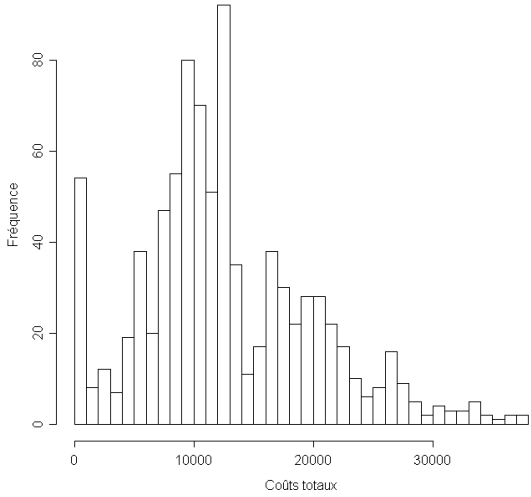
3.2. Description des coûts de prise en charge

Le coût moyen estimé de la prise en charge thérapeutique sur 5 ans d'un cancer de la prostate est de 12 731 € (euros 2008). 49% des coûts sont représentés par le traitement initial réalisé dans les 6 premiers mois et 41% par les traitements secondaires. Le coût lié au suivi représente 3%, le coût des complications 2% et celui des transports 5%. Par ailleurs, 50% des coûts totaux observés pour chaque individu se situent en dessous de 11 643 €.

La figure 9 représente la distribution des coûts totaux de la prise en charge thérapeutique. Nous constatons que cette distribution est asymétrique à gauche ce qui justifie que la médiane soit inférieure à la moyenne.

La moyenne est un indicateur générique qui gomme les hétérogénéités existantes. Parmi celles-ci, on s'attend par exemple à ce que le coût moyen soit différent selon l'âge des patients, leur durée de suivi, le choix thérapeutique mais aussi la zone géographique de la prise en charge. Comme nous avons pu le noter précédemment, l'âge des patients s'étend de 46 à 94 ans et la durée de suivi moyenne dans cette étude était de 3,9 ans avec une médiane à 5 ans.

Figure 9 : Histogramme des coûts totaux de prise en charge



Nous avons cherché à déterminer les caractéristiques personnelles, cliniques ou environnementales ayant un impact sur le coût. Une estimation du coût moyen selon différents profils a donc été proposée.

Le tableau 20 propose une estimation du coût moyen par classe d'âge. Le test non paramétrique de Kruskal Wallis permet déterminer un effet âge significatif sur le coût moyen. Cependant, cette analyse est univariée ; l'âge étant fortement corrélé au choix thérapeutique, elle ne permet d'affirmer son effet propre.

Tableau 20 : Coût moyen par tranche d'âge

Âge	Coût	Ecart-type*	
< 60	14974	7727	0.000641
60 et 69	13865	7347	
>69	11795	7076	

** L'écart type est donné à titre indicatif mais est peu informatif du fait de l'asymétrie de la distribution du coût.*

Les coûts moyens des stratégies thérapeutiques initiales selon le département et le stade de la maladie au diagnostic sont présentés dans le tableau 21. L'origine géographique, le stade de la maladie et le traitement initial peuvent avoir une influence déterminante sur les coûts. On observe une différence de coûts entre départements quel que soit le stade de la maladie (p=0.0521). Chez les patients diagnostiqués au stade localisé, on constate que le coût moyen diffère selon les départements (p=0.0173). En effet, le coût moyen de la prise en charge thérapeutique d'un patient présentant un stade localisé est voisin de 14000€ dans l'Isère et de 12000€ dans les autres départements. Ceci est à mettre en relation avec les différences de pratiques thérapeutiques des cancers localisés observées précédemment. On peut souligner la même tendance pour les stades métastasés, puisque le coût moyen est différent selon la zone géographique : il faut compter environ 8500€ dans le Calvados contre 9300 à 13000€ dans les autres départements (p=0.0621). Ces résultats peuvent être expliqués par des choix thérapeutiques différents entre le calvados, où la prescription d'hormonothérapie est la plus importante dans le cas de cancers métastasés, et les autres départements (97% des stades métastasés contre 76% à 91% pour les autres). Les stades avancés ne présentent pas de différence à l'échelon géographique.

Tableau 21 : Coût moyen des stratégies thérapeutiques initiales en fonction du stade de la maladie et du département

	Calvados	Isère	Bas-Rhin	Haut-Rhin	Tarn	p	Total
Localisé	12519	14421	11612	11995	11172	0.0173	12259
Prostatectomie	*12999*	*13491*	*15230*	*12826*	*12703*		*13360*
Radiothérapie	*14871*	*19178*	*19861*	*20937*	*14162*		*17084*
Hormonothérapie	*11015*	*16377*	*13280*	*11224*	*16242*		*13707*
Abstention surveillance	*8240)*	*9252*	*6620*	*5921*	*7224*		*728*
Avancé	16189	18225	17640	15028	16363	0.5569*	16608
Prostatectomie	*15596*	*22841*	*13041*	*21395*	*13804*		*15898*
Radiothérapie	*18336*	*24230*	*22978*	*21433*	*22227*		*21105*
Hormonothérapie	*11945*	*15328*	*16582*	*14193*	*15934*		*15094*
Abstention surveillance		*14043*	*10809*	*5641*	*12960*		*9355*
Métastasé	8564	12847	10439	9645	9272	0.0621*	9994
Prostatectomie	.	*10444*	.	.	*19977*		*15211*
Radiothérapie	.	*26924*	.	*17654*	*13969*		*20130*
Hormonothérapie	*8749*	*11826*	*11195*	*9734*	*8951*		*10010*
Abstention surveillance	*2826*	*7520*	*2372*	*2687*	*7602*		*4730*
Total	12572	14966	12581	12032	11933	0.0521	12731

** Un test de Kruskal Wallis est proposé en alternative à l'analyse de variance quand l'hypothèse nécessaire d'homogénéité des variances n'est pas vérifiée.*

Enfin, une hétérogénéité des coûts selon le stade de la maladie est à souligner. La prise en charge thérapeutique la plus coûteuse concerne les stades avancés (16608 €), puis les stades localisés (12259€) et enfin les stades métastasés (9994€). Ces résultats peuvent être expliqués, au moins en partie, par l'âge des patients qui est différent selon le stade de la maladie au diagnostic (p=0,0021), avec des valeurs moyennes respectives de 70, 72 et 73 ans pour les stades localisés, avancés et métastasés.

Après avoir étudié les paramètres qui expliquaient l'hétérogénéité des coûts, nous nous sommes intéressés à l'étude des différents postes de dépenses.

Les figures 10a, 10b, 10c et 10d décrivent la répartition des postes de dépense des différentes stratégies de prise en charge thérapeutique. La part relative du coût liée au traitement initial est équivalente pour la chirurgie et l'hormonothérapie, elle est proche de 60%. Dans le cas de la stratégie radiothérapie, cette part s'élève à 49%. Le poids du coût des traitements secondaires apparaît très hétérogène selon les stratégies de prise en charge. Il varie de 82% dans l'abstention – surveillance à 22% dans la chirurgie. La part représentée par les coûts de transport est homogène dans les 4 stratégies de prise en charge, elle représente environ 4% du coût total. Le coût relatif au suivi est comparable pour la chirurgie et l'abstention –

surveillance, il est proche de 10%. Enfin, les complications représentent environ 3% du coût quelle que soit la stratégie de prise en charge initiale.

Figure 10a : Répartition des différents postes de dépense en % du coût moyen total de la stratégie radiothérapie

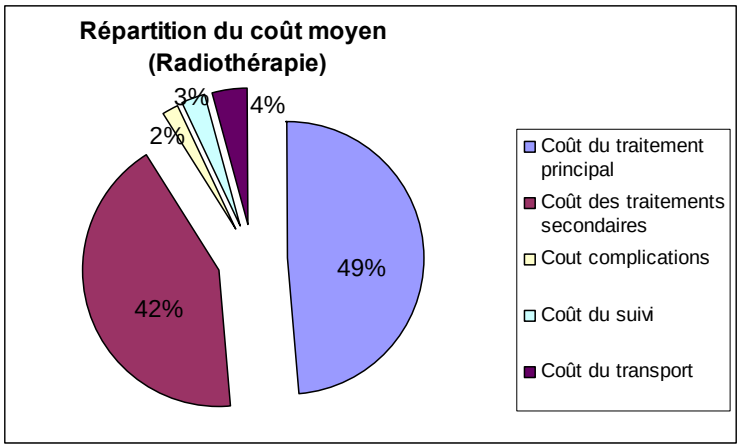


Figure 10b : Répartition des différents postes de dépenses en % du coût moyen total de la stratégie Chirurgie

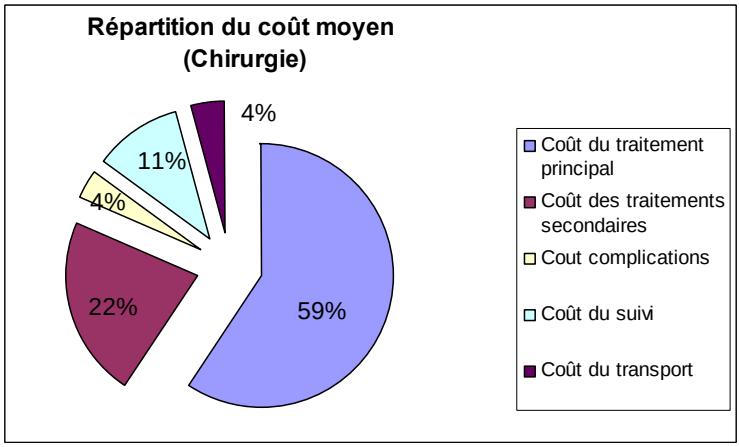


Figure 10c : Répartition des différents postes de dépense en % du coût moyen total de la stratégie Hormonothérapie

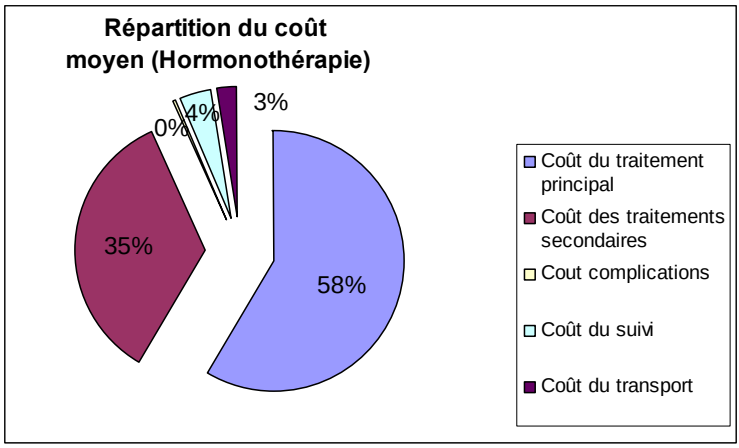
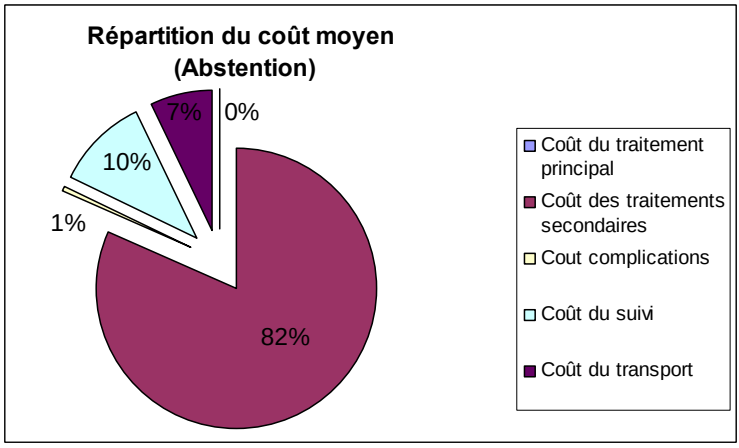


Figure 10d : Répartition des différents postes de dépense en % du coût moyen total de la stratégie Abstention – surveillance



Les coûts relatifs aux complications sont présentés dans le tableau 22. Nous vous rappelons que seuls les coûts des complications ayant justifié une hospitalisation ont été évalués. Ainsi, les coûts liés aux soins de villes, fréquents pour le traitement des complications, n'ont pu être recueillis. Ce point explique le faible nombre de patients. Le coût le plus important de ces complications est celui de la rectite radique, avec un coût moyen de 9524€. Pour le traitement de l'incontinence, on note un coût de 7955€. Les restes à charge notamment dans le cas

d'incontinence n'ont pas été pris en compte, le point de vue du payeur ayant été adopté dans cette étude.

Tableau 22 : Coûts moyens des complications

	Coût total par thérapie	Nombre de patients concernés	Coût moyen par patient
Rectite radique	37703	3	12568
Dérivation	23635	2	11817
Incontinence (chirurgie et traitement médical)	86725	10	8672
Cystite radique	16207	2	8104
Dysfonction érectile (chirurgie)	12424	3	4141
Sonde JJ	51318	13	3947

Nous nous sommes intéressés jusqu'à présent à l'estimation du coût moyen en fonction des différentes variables considérées. Cependant, seule une analyse univariée du coût a été réalisée. Nous allons, dans la prochaine section, procéder à l'analyse multivariée du coût.

3.3 Modélisation du coût total

Dans cette section, nous proposons une modélisation du coût moyen. Comme nous l'avons noté dans la section précédente, la distribution de la variable principale est asymétrique. Par ailleurs, les données des coûts sont par nature toujours positives. Ainsi, pour prendre en compte ces paramètres, nous avons proposé une modélisation linéaire généralisée (GLM) avec une distribution Gamma (distribution asymétrique).

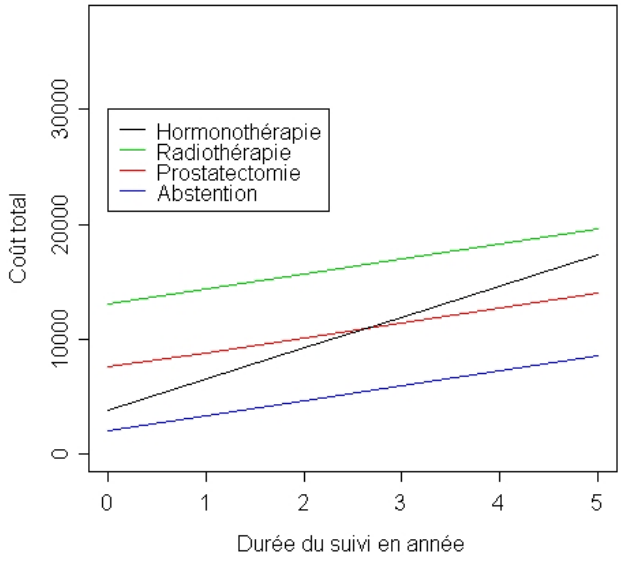
Les variables relatives au stade de la maladie, l'âge ainsi que les pathologies majeures associées au moment du diagnostic sont fortement liées au choix de la stratégie de première intention. Devant cette redondance d'information qui pourrait perturber l'estimation des paramètres, nous avons choisi d'intégrer des variables non corrélées relatives au choix du traitement de première intention, le secteur de soins (Privé ou public). Une stratégie de sélection de variables pas à pas descendante a été choisie. Les variables influentes retenues ainsi que les estimations des paramètres du modèle sont présentés dans le tableau 23.

Tableau 23 : Estimation des paramètres de la modélisation GLM

	Estimation	Ecart - type	P
(Intercept)	2040	271	<0.0001
Prostatectomie	5531	679	<0.0001
Radiothérapie	11091	899	<0.0001
Durée du suivi (année)	1297	100	<0.0001
Hormonothérapie	1792	473	0.00016
Durée Suivi x Hormonothérapie	1411	205	<0.0001

L'intercept correspond à l'estimation du coût de base de la stratégie de référence, ici la stratégie Abstention-surveillance ; toutes les variables sont égales à 0 par ailleurs. A titre d'illustration, un patient suivi 4 ans et traité initialement par une prostatectomie coûte en moyenne 12759 € (2040+5531+1297x4). Un patient suivi pendant 3 ans et surveillé initialement coûte en moyenne 5931 (1297x3+2040). L'effet du temps est mesuré avec la variable « Durée de suivi » et est estimé à 1297€ par année de suivi supplémentaire. Enfin, une interaction a été mise en évidence entre la durée de suivi et la stratégie thérapeutique hormonothérapie, signifiant qu'il existe un effet de la durée de suivi propre à l'hormonothérapie. Ceci est cohérent dans la mesure où, contrairement à la chirurgie ou la radiothérapie qui ont des coûts ponctuels dans le temps, l'hormonothérapie et par conséquent son coût, sont dépendants du temps. Ainsi, une hormonothérapie qui est prescrite pendant une durée de 1 an ou 2 ans aura un impact différent sur le coût. Cet effet s'observe sur la figure 11 puisque la droite relative à la stratégie hormonothérapie croise toutes les autres. Ce graphique met également en évidence qu'un traitement initial par radiothérapie curative est le plus coûteux dans le cadre d'un suivi limité à une durée de 5 ans. La stratégie « Abstention-surveillance » qui comporte essentiellement des coûts de suivi et de thérapie secondaire, est la moins coûteuse. A partir de trois ans de suivi, la stratégie hormonothérapie devient plus coûteuse que la stratégie chirurgie.

Figure 11 : Représentation graphique de l'estimation par modèle GLM



Nous avons pensé qu'il pouvait être également intéressant d'étudier la cinétique du coût afin de déterminer le moment du suivi auquel les coûts cumulatifs «s'accélèrent» ou «décélèrent». Le coût moyen estimé des six premiers mois de prise en charge est de 6736 € (écart-type 4971), représentant plus de la moitié du coût total. Le coût moyen à 6 mois a été calculé pour chacune des stratégies thérapeutiques. Ces résultats sont présentés dans le tableau 24. Ils apparaissent différents selon le choix thérapeutique (p<0,0001).

Tableau 24 : Coût moyen des six premiers mois selon la stratégie de prise en charge

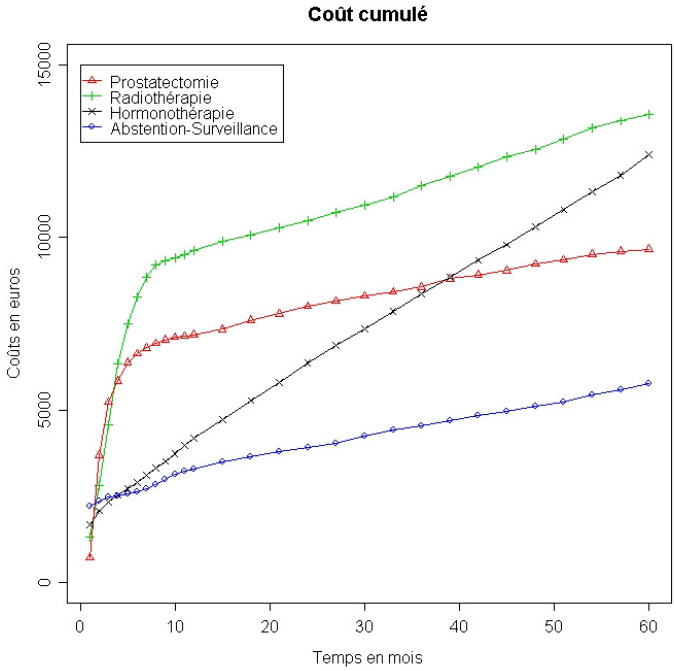
	Moyenne	Ecart-type	p
Prostatectomie	9680	2432	< 0.00001
Radiothérapie	12052	4444	
Hormonothérapie	4189	4015	
Abstention surveillance	3833	3280	
Population générale	6736	4971	

Afin d'étudier la dynamique du coût de la prise en charge du cancer de la prostate, nous proposons une modélisation par intervalle de temps.

3.4 Modélisation du coût par intervalle

Contrairement, à la précédente modélisation où le temps était introduit linéairement dans le modèle et impliquait un effet du temps constant, nous proposons de réaliser une modélisation sur plusieurs intervalles de temps de suivi définis au préalable. Nous attendons une accumulation de coût importante notamment au début de traitement. Pour cette raison, nous avons choisi de découper les temps de suivi en intervalles d'un mois la première année puis tous les trois mois les quatre années suivantes. Nous obtenons donc un total de 28 intervalles. Le modèle estimé sur chaque intervalle admet la même structure que le précédent (modélisation GLM avec distribution Gamma et introduction de variables explicatives). Pour des raisons de lisibilité, nous ne présenterons pas les estimations des 28 modèles. La figure 15 représente graphiquement les résultats d'estimation. On constate une accumulation très rapide du coût lors des huit premiers mois pour les patients traités par radiothérapie en première intention. Dans le cas des patients traités par chirurgie, cette accumulation ralentit à partir de 6 mois.

Figure 12 : Estimations des paramètres de la modélisation GLM du coût par intervalle



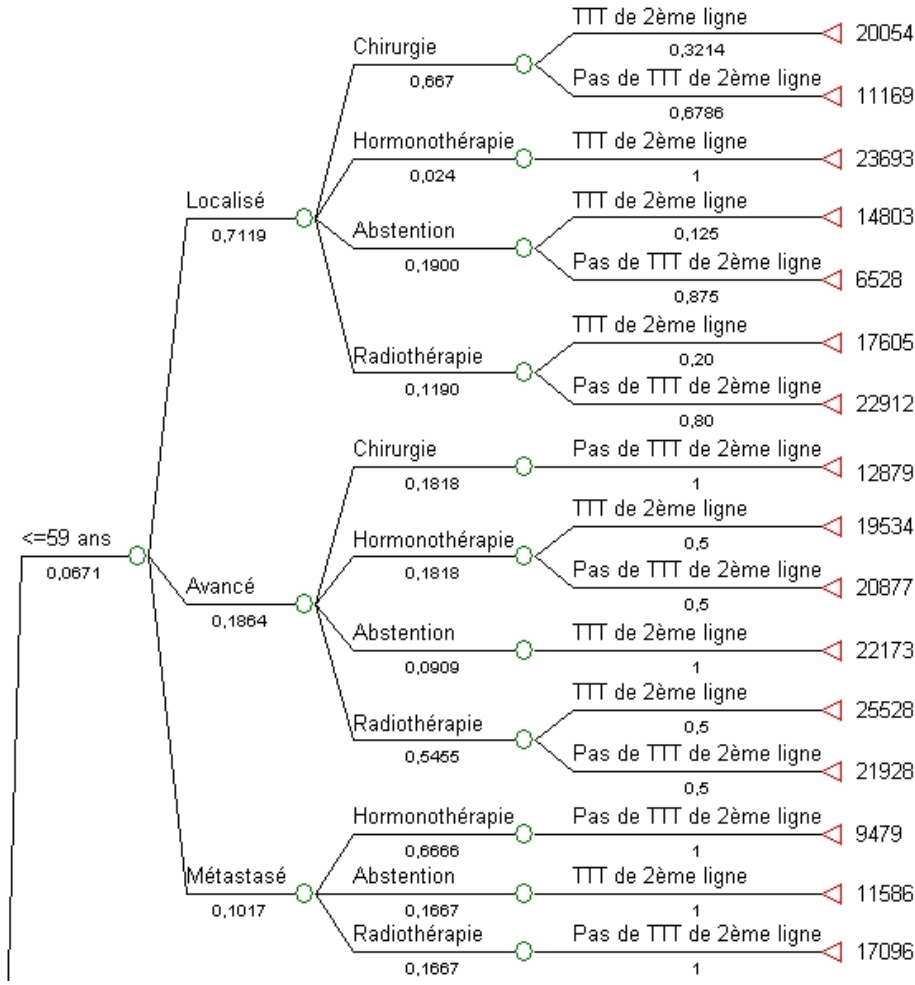
Pour ces deux stratégies, on observe une nette accumulation des coûts dans les premiers mois contrairement aux stratégies Hormonothérapie ou Abstention-surveillance pour lesquelles l'accumulation est quasi constante au cours du temps. L'hormonothérapie première devient plus coûteuse qu'une chirurgie initiale à partir de 38 mois de suivi.

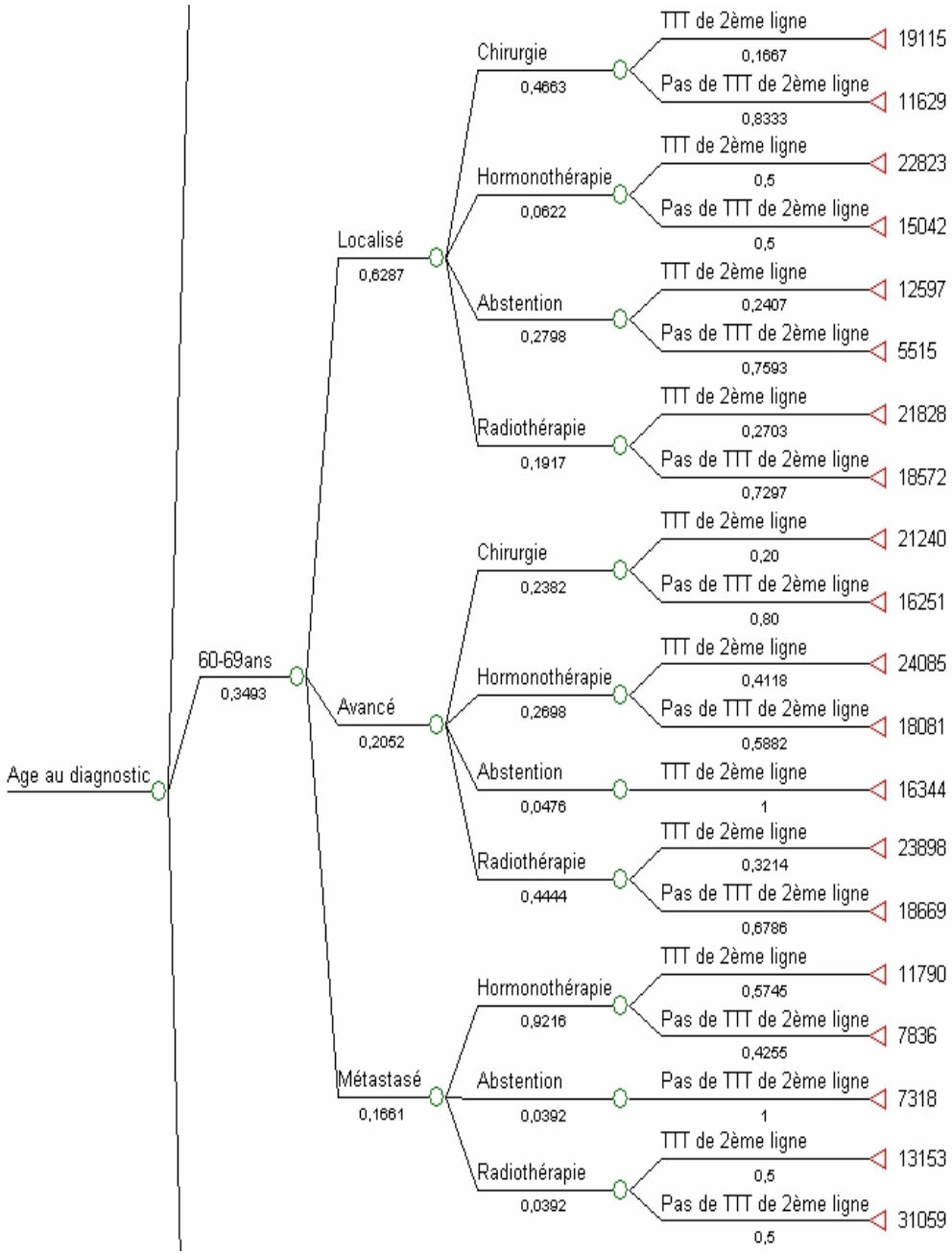
3.5 Modélisation par arbre décisionnel[23]

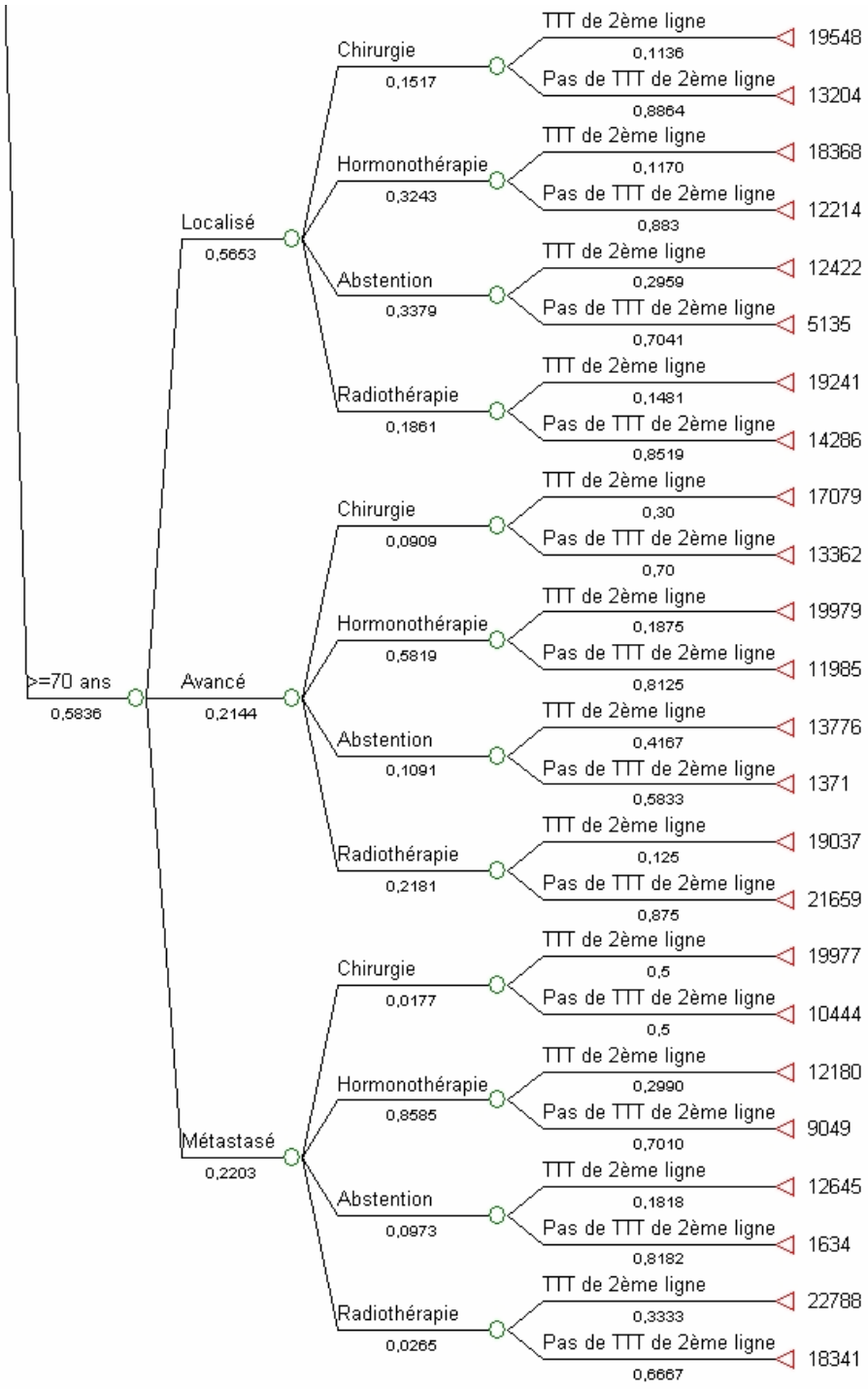
Dans cette dernière section, un arbre de décision a été élaboré afin de décrire toutes les trajectoires thérapeutiques observées dans cette cohorte de patients. Cet arbre se compose d'autant de branches que de possibilités thérapeutiques décrites selon les caractéristiques de la maladie et du patient. A chaque branche est associée une probabilité de transiter par cette voie. Un coût moyen a été estimé et associé à l'issue de chaque trajectoire (appelée feuille). L'arbre de décision est présenté dans la figure 13. Il se décompose selon la classe d'âge, le stade de la maladie, le choix thérapeutique, la décision de poursuivre par un traitement de deuxième ligne ou non.

[23] Rappelons que les options de traitement par surveillance active, curiethérapie ou Ablatherm ne sont pas analysés dans cette étude du fait des partiques en vigueur en 1995.

Figure 13 : Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate




Age au diagnostic
60-69ans
0,3493
Localisé
0,6287
Chirurgie
0,4663
TTT de 2ème ligne
0,1667
19115
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8333
11629
Hormonothérapie
0,0622
TTT de 2ème ligne
0,5
22823
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5
15042
Abstention
0,2798
TTT de 2ème ligne
0,2407
12597
Pas de TTT de 2ème ligne
0,7593
5515
Radiothérapie
0,1917
TTT de 2ème ligne
0,2703
21828
Pas de TTT de 2ème ligne
0,7297
18572
Avancé
0,2052
Chirurgie
0,2382
TTT de 2ème ligne
0,20
21240
Pas de TTT de 2ème ligne
0,80
16251
Hormonothérapie
0,2698
TTT de 2ème ligne
0,4118
24085
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5882
18081
Abstention
0,0476
TTT de 2ème ligne
1
16344
Radiothérapie
0,4444
TTT de 2ème ligne
0,3214
23898
Pas de TTT de 2ème ligne
0,6786
18669
Métastasé
0,1661
Hormonothérapie
0,9216
TTT de 2ème ligne
0,5745
11790
Pas de TTT de 2ème ligne
0,4255
7836
Abstention
0,0392
Pas de TTT de 2ème ligne
1
7318
Radiothérapie
0,0392
TTT de 2ème ligne
0,5
13153
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5
31059


>=70 ans
0,5836
Localisé
0,5653
Chirurgie
0,1517
TTT de 2ème ligne
0,1136
19548
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8864
13204
Hormonothérapie
0,3243
TTT de 2ème ligne
0,1170
18368
Pas de TTT de 2ème ligne
0,883
12214
Abstention
0,3379
TTT de 2ème ligne
0,2959
12422
Pas de TTT de 2ème ligne
0,7041
5135
Radiothérapie
0,1861
TTT de 2ème ligne
0,1481
19241
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8519
14286
Avancé
0,2144
Chirurgie
0,0909
TTT de 2ème ligne
0,30
17079
Pas de TTT de 2ème ligne
0,70
13362
Hormonothérapie
0,5819
TTT de 2ème ligne
0,1875
19979
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8125
11985
Abstention
0,1091
TTT de 2ème ligne
0,4167
13776
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5833
1371
Radiothérapie
0,2181
TTT de 2ème ligne
0,125
19037
Pas de TTT de 2ème ligne
0,875
21659
Métastasé
0,2203
Chirurgie
0,0177
TTT de 2ème ligne
0,5
19977
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5
10444
Hormonothérapie
0,8585
TTT de 2ème ligne
0,2990
12180
Pas de TTT de 2ème ligne
0,7010
9049
Abstention
0,0973
TTT de 2ème ligne
0,1818
12645
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8182
1634
Radiothérapie
0,0265
TTT de 2ème ligne
0,3333
22788
Pas de TTT de 2ème ligne
0,6667
18341

L'avantage de cet outil est de décrire simplement et de façon très détaillée les différentes pratiques. Il permet également de réaliser des simulations de Monte-Carlo ainsi que des analyses de sensibilité.

Les simulations de Monte-Carlo permettent d'estimer un coût moyen. Le principe de cette méthode repose sur la simulation d'un grand nombre de patients qui emprunteront les différentes trajectoires selon les probabilités observées. Le tableau 25 présente l'estimation du coût moyen sur la base de 100 000 hommes. La prise en charge des patients les plus jeunes coûte près de 15 000€ puis diminue avec l'âge avec 14000€ pour les 60-69 ans et 12000€ pour les plus âgés. Quatre vingt quinze pour cent de l'échantillon des patients les plus jeunes ont un coût moyen compris entre 6528€ et 25528€. Pour les moins jeunes, l'intervalle de confiance s'étend de 1634€ à 21659€.

Tableau 25 : Estimation du coût moyen par simulations de Monte-Carlo

	<=59 ans	60-69ans	≥ 70
Moyenne	14987	13866	11796
Ecart-type	5930	5463	4487
Minimum	6528	5515	1371
2.5%	6528	5515	1634
Médiane	11169	11790	12214
97.5%	25528	24085	21659
Maximum	25528	31059	22788

Les proportions des classes d'âge observées doivent être prises en compte dans l'estimation du coût moyen. Les probabilités proposées dans cet arbre de décisions sont celles observées dans la base de données. Cependant, la répartition dans ces tranches d'âge a évolué depuis 15 ans. Le tableau 26 présente les proportions observées dans la base de données ainsi que les celles observées en 2000 et 2005 (19). On constate que la proportion de cancer chez les sujets jeunes augmente avec les années. Ces proportions sont assez stables pour les deux autres classes d'âge.

L'analyse de sensibilité a permis de faire varier ces proportions et d'en étudier l'impact sur le coût moyen.

De la même façon, les proportions de cancers localisés, avancés et métastasés évoluent de plus en plus avec l'émergence de dépistage de masse organisé (DMO). Dans un tel contexte, la proportion des cancers localisés tend à augmenter. L'impact de cette évolution sera également évalué en termes de coûts. Pour cela, nous testons deux hypothèses :

- H1 : un DMO induirait une augmentation de 10% des cancers localisés et une diminution de 5% pour les deux autres stades,

- H2 : un DMO induirait une augmentation de 15% des cancers localisés ainsi qu'une diminution de 10% des cas de stades avancés et une diminution de 5% des cas de stades métastasés.

Ces hypothèses sont présentées dans le tableau 27.

Tableau 26 : Proportion de cas de cancer selon la tranche d'âge

Proportions	<=59 ans	60-69ans	≥ 70 ans
Observées en 1995	6,71	34,93%	58,36%
Observées en 2000	8,27%	31,52%	60,21%
Observées en 2005	11,46%	33,18%	55,36%

Tableau 27 : Proportions de cancers localisés, avancés, métastasés en fonction de la classe d'âge et de l'hypothèse considérée

	<=59 ans	60-69ans	≥ 70 ans
Proportions observées			
Localisé	71,19%	62,87%	56,53%
Avancé	18,64%	20,52%	21,44%
Métastasé	10,17%	16,64%	22,03%
Proportions dans l'hypothèse de dépistage 1			
Localisé	81,19%	72,87%	56,53%
Avancé	13,64%	15,52%	21,44%
Métastasé	5,17%	11,61%	22,03%
Proportions dans l'hypothèse de dépistage 2			
Localisé	86,19%	77,87%	56,53%
Avancé	08,64%	10,52%	21,44%
Métastasé	05,17%	11,61%	22,03%

L'analyse de sensibilité a donc porté sur deux paramètres : la proportion des tranches d'âge et la proportion de cancers localisés, avancés et métastasés. Pour chaque situation, nous avons estimé un coût moyen sur la base d'une population de 100 000 hommes. Les tableaux 28, 29 et 30 donnent les résultats d'estimation du coût moyen selon les différentes proportions de classes d'âge (1995, 2000 et 2005 respectivement).

Tableau 28 : Estimation du coût moyen avec les proportions des classes d'âge observées en 1995

	Proportions observées	Hypothèse H1	Hypothèse H2
Moyenne	12737	12632	12483
Ecart – type	5066	5044	4954
Minimum	1371	1371	1371
2.5%	5135	5135	5135
Médiane	12214	12214	12180
97.5%	22912	22823	22823
Maximum	31059	31059	31059

Tableau 29 : Estimation du coût moyen avec les proportions des classes d'âge observées en 2000

	Proportions observées	Hypothèse H1	Hypothèse H2
Moyennes	12710	12607	12500
Ecart – type	5063	5032	4963
Minimum	1371	1371	1371
2.5%	5135	5135	5135
Médianes	12214	12214	12180
97.5%	22912	22823	22823
Maximum	31059	31059	31059

Tableau 30 : Estimation du coût moyen avec les proportions des classes d'âge observées en 2005

	Proportions observées	Hypothèse H1	Hypothèse H2
Moyennes	12834	12745	12599
Ecart – type	5121	5095	5011
Minimum	1371	1371	1371
2.5%	5135	5135	5135
Médianes	12214	12214	12180
97.5%	23693	22912	22823
Maximum	30159	31059	31059

Le coût moyen pondéré selon les proportions des classes d'âge observées dans la cohorte de patients est de 12737€. Ce coût passe à 12710€ et 12834€ en tenant compte des tranches d'âge observées en 2000 et 2005 respectivement. L'impact de ce facteur à ce niveau n'a donc aucun impact sur le coût moyen. Cependant, on constate que le taux de cancers détectés chez les moins de 60 ans

passe de 7% environ à 11%. La tranche des 60-69 ans n'a que très peu évolué et la proportion des cancers chez les plus de 70 ans a diminué. Cependant, la part la plus importante de cancers se situe chez les plus de 70 ans. Comme cette proportion n'a que peu évolué, il est cohérent que le coût soit peu affecté.

La deuxième analyse de sensibilité a porté sur la proportion des cancers localisés notamment avec la généralisation des dépistages individuels. Sous les hypothèses H1 et H2, le coût moyen estimé est d'environ 12500€ quelle que soit la tranche d'âge. Ceci peut également s'expliquer par le fait que la part la plus importante de la population correspond aux plus de 70 ans. Cependant, le dépistage individuel opportuniste ou de masse organisé ne s'applique pas aux plus de 70 ans. Ainsi, les hypothèses H1 et H2 qui consistent à augmenter la part des stades localisés au diagnostic, ont un impact faible sur le coût moyen.

4. Discussion

Le cancer de la prostate constitue une priorité de santé publique, tant par son impact sur la population en termes d'incidence, que par les incertitudes que posent le dépistage et la prise en charge thérapeutique.

La question posée par le dépistage du cancer de la prostate est qu'il va entraîner la découverte d'un certain nombre de cancers localisés dont on peut penser que, compte tenu des incertitudes sur l'évolution de ce cancer, ils seraient peut-être restés quiescents ou ne se seraient pas manifesté pour cause de risques compétitifs. Il faudra donc proposer à ces patients le traitement le plus adapté.

L'augmentation d'incidence, l'introduction de nouveaux traitements et la diversité des traitements proposés caractérisés par l'absence de supériorité nette de l'un sur l'autre incitent fortement à une meilleure connaissance des stratégies de prise en charge et de leurs conséquences économiques.

Cette étude a montré que les coûts directs de la prise en charge thérapeutique avec un suivi de 5 ans du cancer de la prostate en France sont en moyenne de 12731€. Si l'on extrapole les résultats de l'étude aux données d'incidence nationales, on obtient un coût global en 2005 de 615,6 millions € (24). Ce montant représente 0,32% de la Dépense Courante de Santé en 2005 (190,5 milliards € en 2005). La comparaison de ces résultats à ceux des études internationales reste difficile pour deux raisons : les conditions de financement sont spécifiques aux systèmes de soins et les études réalisées dans ce domaine adoptent des approches méthodologiques parfois très différentes (10). Néanmoins, nous pouvons faire plusieurs constations. En 1995, les conséquences économiques du cancer de la prostate étaient évaluées à 42 millions $US (≈ 32 millions €) au Danemark (20). Ce coût représentait en 1988 aux Pays-Bas 110 millions NLG (≈ 50 millions €) et il avait été évalué, de façon prévisionnelle, à 134 millions NLG (≈ 61 millions €) pour l'année 2005 (21). Il représentait 266 millions SEK (≈ 29 millions €), 780 millions SEK (≈ 86 millions €), 970 millions SEK (≈ 107 millions €) et 1000 millions SEK (≈ 111 millions €) respectivement en 1985, 1993, 1998 et 2000 en Suède (22-25). Les conséquences économiques de la prise en charge de ce cancer étaient estimées aux Etats-Unis à 194 millions $US (≈ 148 millions €) en 1991, 278 millions $US (≈ 212 millions €) en 1992 et 231 millions $US (≈ 176 millions €) en 1993 (26). Il représentait 180 millions $US (≈ 137 millions €) en Californie en 1998 (27). Ce coût a été évalué plus récemment au Royaume-Uni (28). Il représentait en 2002, 92,7 millions £ (≈ 101,8 millions €).

La comparaison des *coûts moyens par cas* est également difficile. Koopmanschap et al. ont évalué le coût direct moyen de la prise en charge diagnostique et thérapeutique avec un *suivi jusqu'au décès* de patients atteints d'un

[24] Le calcul tient compte des chiffres d'incidence de 2000 et 2005. Le coût est obtenu en multipliant, pour chacune des 5 années de prise en charge, le nombre cas de cancer de la prostate par le coût moyen correspondant à l'année de prise en charge.

cancer de la prostate (21). Ce coût a été évalué aux Pays-Bas à 21000NLG (≈ 9529€). Il correspondait à 19755$US (≈ 15042€) en 1995 au Danemark, et respectivement à 78782SEK (≈ 8712€), 135100SEK (≈ 14939€) et 145700SEK (≈ 16122€) en 1985, 1993 et 1998 en suède (22-24). Il représentait 6702$US (≈ 5103€) en 1991, 7179$US (≈ 5466€) en 1992, 7070$US (≈ 5383€) en 1993 aux Etats-Unis (26) et 6939$US (≈ 5283€) en 1998 en Californie (27).

En France, peu d'études ont été réalisées. Haillot et al. ont évalué le coût direct moyen à 43833FF (≈ 6682€) (29). Une étude menée sur le cancer localisé de la prostate, reconstituant les coûts à partir du parcours de soins, a évalué le montant de la prise en charge thérapeutique avec un suivi de 5 ans à 5700€ en 1999 (14). Amalric et al. ont estimé qu'en 2004 le coût global des soins relatifs à un cancer des organes génitaux chez l'homme était voisin de 965 millions €, correspondant à 8,9 % du coût global des soins liés aux cancers en France (30). Ce résultat ne décrit pas spécifiquement les conséquences économiques de la prise en charge des cancers de la prostate. Néanmoins, compte tenu du poids majeur représenté par Le cancer de la prostate dans l'ensemble des cancers des organes génitaux, il permet de disposer d'un ordre de grandeur sur le coût de la prise en charge d'un cancer de la prostate. Ce résultat situait les cancers des organes génitaux externes masculins aux 5ème rang du coût des soins en cancérologie, après les cancers de l'appareil digestif, l'hématologie, les cancers du sein et les cancers de l'appareil respiratoire. Le coût moyen d'un cancer des organes génitaux masculins était évalué à 13 000 €. Par comparaison, il était évalué à 29 000 € pour un cancer de l'appareil digestif, 46 000 € pour un cancer hématologique, 19 000 € pour un cancer du sein et 26 000 € pour un cancer de l'appareil respiratoire (30).

La cancérologie prostatique se caractérise en France par la multiplicité des filières de prise en charge, et une majorité de patients est prise en charge dans le secteur privé, limitant la représentativité des études réalisées principalement dans les grandes structures hospitalières publiques. Il est actuellement admis qu'un échantillon hospitalier n'est pas représentatif de la population, particulièrement dans le domaine du cancer de la prostate. Les registres de cancers constituent un outil particulièrement intéressant pour travailler en population. Ils sont principalement utilisés dans le domaine de l'épidémiologie descriptive. Au moment où leur utilité par rapport aux filières de soins s'impose, ils pourraient jouer un rôle pour pallier l'absence de données médico-économiques en population.

L'absence d'éléments probants concernant la prise en charge thérapeutique avait motivé la mise en place en 1995 d'une cohorte composée de 1000 patients atteints d'un cancer de la prostate issus de 5 registres français et suivis pendant 5 ans, afin de bénéficier d'une meilleure représentativité de la situation française. Les données recueillies dans le cadre de cette cohorte ont été utilisées afin d'estimer et d'analyser les coûts directs des stratégies de prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate en France. Ce travail était largement avancé avant que les auteurs ne

soient sollicités pour contribuer à la réponse collaborative sur l'analyse des prises en charge en France du dépistage individuel opportuniste et du traitement initial du cancer de la prostate pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (14, 15).

Le principal intérêt de cette étude était de proposer des résultats de coûts non biaisés, portant sur l'intégralité des stratégies de prise en charge thérapeutiques observées en France et avec une période de suivi de 5 ans. Cette analyse a permis d'étudier les différentes composantes du coût et de détecter les sources d'hétérogénéité. Une des sources de cette hétérogénéité a été constatée entre les départements et notamment pour les diagnostics du cancer de la prostate au stade localisé.

Le coût de la prise en charge d'un cancer de la prostate sur 5 ans est composé à 50% environ du coût du traitement de première intention. Cette proportion varie selon le type de la première prise en charge : elle est de 59% dans le cas des patients traités en chirurgie en première intention et de 58% pour ceux traités par hormonothérapie. Dans le cas de la radiothérapie, le primo-traitement compte pour la moitié du coût total.

Le coût moyen de la prise en charge d'un patient sur 5 ans est 12 731€. La modélisation GLM a permis d'estimer un coût moyen sur 5 ans de 14053€ pour les patients traités initialement par chirurgie, de 19616€ par radiothérapie et 17372€ pour l'hormonothérapie. Une prise en charge initiée par une surveillance coûte 8525€. Dans le cas d'une chirurgie et de la radiothérapie 68.87% et 61.44% respectivement sont dépensés dans les six premiers mois. Dans le cas de l'hormonothérapie la dépense du coût est plus étalée puisqu'un quart est dépensé dans les six premiers mois.

L'analyse par arbre décisionnel a permis de réaliser une analyse de sensibilité sur deux sources de variation possible. L'introduction du dépistage du cancer de la prostate a des effets notables. Les cancers sont détectés chez les patients de plus en plus jeunes puisque le dépistage est indiqué à partir 50 ans. Le dépistage permet aussi un diagnostic précoce de la maladie et donc une part plus importante des cancers localisés. Les intervalles de variation utilisés étaient proposés à partir de données observées (évolution des proportions de cancers par tranche d'âge) soit par avis d'experts (augmentation de la proportion de cancer localisé). Aucun impact sur le coût n'a été déterminé sur la base de ces intervalles de variation.

L'étude présente néanmoins un certain nombre de limites :

La première tient à l'ancienneté de l'étude. Certains traitements locaux actuellement proposés comme la curiethérapie surtout, voire l'Ablatherm et la cryothérapie n'étaient pas disponibles en 1995. La curiethérapie a fait l'objet d'une analyse médico-économique dans le cadre d'un programme de soutien aux technologies innovantes coûteuses (31). Les traitements combinés associant de principe radiothérapie et hormonothérapie prolongée 6 mois ou 2 ans dans certaines indications de tumeurs localement avancées n'étaient pas totalement codifiés. Enfin,

la surveillance active qui n'était pas envisagée en 1995 constitue aujourd'hui une option en cours d'évaluation qui doit permettre de retarder un traitement curatif et ainsi la survenue éventuelle de morbidités liées aux traitements pour des cancers localisés à très faible risque de progression.

Le deuxième facteur limitant porte sur le caractère rétrospectif de l'étude. Le cancer de la prostate est préférentiellement un cancer du sujet âgé. La croissance relativement lente de la tumeur fait que l'espérance de vie des patients est le plus souvent conditionnée par des éléments indépendants du cancer de la prostate, particulièrement en ce qui concerne les tumeurs localisées. Or, l'espérance de vie estimée est un des critères majeurs orientant le choix du praticien dans le traitement. L'idéal serait de pouvoir disposer de cette information au moment du diagnostic afin de la prendre en compte dans l'analyse. Malheureusement, cette information est impossible à récupérer en tant que telle dans une enquête rétrospective. Elle était alors rarement notée par les praticiens dans les dossiers médicaux.

La troisième limite porte sur l'interrogation d'experts au moyen de la méthode Delphi. Cette méthode présente l'inconvénient d'être fondée sur un mécanisme déclaratif plutôt qu'observationnel. Les questions posées portant de manière rétrospective sur des pratiques de prise charge, on s'expose à un biais de mémorisation de la part des experts. Il est par ailleurs difficile d'estimer une marge d'erreur pour les réponses données puisque le but de la méthode est précisément de rendre compte des différences de pratiques entre les praticiens, eux-mêmes représentatifs de la diversité des prises en charge.

La quatrième limite relève de la construction des coûts. Les coûts relatifs à la prise en charge des patients dans le secteur privé et le secteur public sont très différents, et les modes d'allocation des ressources aux établissements de soins étaient très différents entre 1995 et 2000, dans le secteur public et dans le secteur privé. Nous avons fait le choix de valoriser les coûts hospitaliers à partir d'une base commune, en l'occurrence l'Etude Nationale de coûts du secteur public, celle du privé n'existant que depuis 1998.Les coûts directs médicaux n'ont pas été pris en compte en totalité, plus particulièrement ceux relevant de prises en charge complémentaires (soins infirmiers, soins de support, onco-psychologie, …). Les coûts des complications n'ont été enregistrés que pour les patients hospitalisés. Enfin, les coûts spécifiques aux fins de vie, difficiles à appréhender dans ce type d'étude, n'ont pas été envisagés. Ces coûts sont probablement modestes à 5 ans dans le cas du cancer de la prostate localisé. Néanmoins, il serait intéressant de les analyser dans le cadre d'une étude spécifique qui porterait sur des cancers de stades avancés ou métastasés.

La cinquième limite porte sur l'analyse de sensibilité. Les examens supplémentaires engendrés par un éventuel dépistage de masse organisé n'ont pas été pris en compte. Il serait donc intéressant dans les perspectives de ce travail d'intégrer ces coûts et d'intégrer et d'étudier à partir de quelle augmentation du nombre de cancers localisés et de quelle proportion par tranche d'âge, un impact

significatif sur le coût moyen peut être démontré, même si ces proportions peuvent sembler irréalistes.

5. Conclusion

Alors que la majorité des évaluations médico-économiques est réalisée dans les pôles d'excellence universitaires, de nombreux patients sont pris en charge en dehors de ces structures limitant la représentativité de ces études. C'est le cas du cancer de la prostate où de nombreux patients sont traités dans le secteur privé. En enregistrant de manière exhaustive l'ensemble des cas sur un territoire donné, les registres de cancers ont les moyens de jouer un rôle pilote dans l'évaluation médicale puisqu'ils ne sont pas soumis à ce biais de sélection, ils pourraient aussi jouer un rôle dans l'évaluation économique en cancérologie.

Dans le contexte actuel de mutations et de ressources contraintes, l'évaluation des coûts des stratégies de prise en charge des patients devient primordiale. Elle peut contribuer à éclairer le fonctionnement des établissements de soins, des payeurs dont l'Assurance Maladie, et plus généralement des organismes de tutelle. L'objectif, à terme, serait de pouvoir réaliser ce type d'étude en routine afin d'observer l'évolution des pratiques de prise en charge, de juger de l'intérêt des nouveaux traitements et de permettre un suivi économique, dans le cancer de la prostate, mais aussi dans d'autres cancers voire d'autres pathologies.

Ce travail a été développé sur la base d'une approche analytique des coûts des prises en charge thérapeutiques du cancer de la prostate. Il présente avantage de fournir une base de réflexion pour le futur, notamment si l'on cherche à quantifier les conséquences économiques de l'introduction de nouveaux traitements. Il représente un modèle exploitable qui, dans l'avenir, permettra un suivi économique de cette pathologie. Son objectif n'était pas de prendre en compte les conséquences médicales des stratégies de prise en charge. Cependant, il devient souhaitable de réaliser des études d'impact rapportant le coût de ces cancers à la survie ou à tout indicateur d'efficacité ou d'utilité. Les auteurs soulignent qu'il s'agit de la seule approche permettant de dépasser l'analyse des conséquences économiques pures, d'aider à faire choix dans l'allocation des ressources et d'obtenir des résultats accessibles pour les cliniciens et les décideurs (16, 32). Cette approche permet en effet de comparer différentes stratégies de prise en charge, particulièrement lorsqu'elles sont plus efficaces mais également plus coûteuses.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire

Questionnaire envoyé aux médecins généralistes d'Auvergne par L. Guy et son équipe pour l'article « Étude de pratique des médecins généralistes concernant le dépistage individuel opportuniste du cancer de la prostate »

PRATIQUES COURANTES EN MEDECINE GENERALE SUR LE DEPISTAGE INDIVIDUEL DU CANCER DE LA PROSTATE

1. Âge du médecin :

2. Sexe :
◯ Homme ◯ Femme

3. Participez-vous à une association de FMC ?
◯ OUI ◯ NON

4. Avez-vous un mode d'exercice particulier ?
◯ OUI ◯ NON

5. Si oui, lequel ?

6. Quel est votre mode d'exercice ?
◯ cabinet de groupe ◯ cabinet individuel

7. Quel est votre lieu d'exercice ?
◯ rural ◯ semi-rural
◯ urbain

8. Proposez-vous le dépistage individuel du cancer de la prostate ?
◯ OUI ◯ NON
Si non renvoyer-nous quand même le questionnaire

9. Si oui, à qui le proposez-vous ?
◯ A tous les hommes dans une certaine limite d'âge
◯ Aux hommes ayant des facteurs de risques
◯ Aux hommes ayant des troubles fonctionnels urinaires
◯ Aux hommes qui vous demandent une information
Vous pouvez cocher plusieurs cases.

10. Dans quelle tranche d'âge le proposez-vous?
◯ Avant 45 ans ◯ A partir de 45 ans
◯ De 50 à 75 ans ◯ A tout âge

11. Donnez-vous aux patients des informations sur l'histoire naturelle du cancer de la prostate et les facteurs de risque ?
◯ Avant de pratiquer les tests de dépistage ◯ Après avoir reçu les résultats des tests de dépistage
◯ Non

12. Donnez-vous aux patients des informations sur les différentes options thérapeutiques, leurs bénéfices, leurs effets indésirables, les conséquences sur la survie ?
◯ Avant de pratiquer les tests de dépistage ◯ Après avoir reçu les résultats des tests de dépistage
◯ Non

13. Donnez-vous aux patients des informations sur les tests de dépistage : techniques de réalisation, performances* , conséquences sur l'intérêt du dépistage et incertitude en matière de réduction de la mortalité ?
◯ Avant de pratiquer les tests de dépistage ◯ Après avoir reçu les résultats des tests de dépistage
◯ Non
* *valeurs prédictives, sensibilité, spécificité*

14. Donnez-vous aux patients des informations sur la suite des investigations en cas de tests de dépistage positifs ?
◯ Avant de pratiquer les tests de dépistage ◯ Après avoir reçu les résultats des tests
◯ Non

15. Quels sont les outils de dépistage que vous utilisez ?
◯ TR seul ◯ Dosage du PSA total seul
◯ TR+ PSA total ◯ PSA libre et rapport PSA libre/PSA total
◯ Echographie endorectale ◯ TDM
◯ IRM
Vous pouvez cocher plusieurs cases.

16. En cas de tests de dépistage positifs, quelle est votre conduite à tenir ultérieure ?
◯ Contrôle ultérieur du PSA ◯ Dosage du PSA libre
◯ Envoi immédiat à l'urologue ◯ Réalisation dune échographie endorectale
◯ TDM ◯ IRM
Vous pouvez cocher plusieurs cases.

17. En cas de tests de dépistage négatifs, quelle est votre surveillance et conduite à tenir ultérieure ?
◯ Dosage exclusif du PSA total plusieurs fois par an ◯ Dosage exclusif du PSA une fois par an voire moins souvent
◯ TR+PSA total plus d'une fois par an ◯ TR+PSA total une fois par an voire moins souvent
◯ Echographie endorectale ◯ Envoi chez l'urologue
Vous pouvez cocher plusieurs cases.

18. Estimez-vous que les recommandations sur le dépistage du cancer de la prostate sont adaptées à votre pratique professionnelle en médecine générale ?
◯ OUI ◯ NON

Annexe 2 : Classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)

Classe	Description
1	Patient en bonne santé. Exemple : hernie inguinale chez un patient sans autre affection
2	Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction. Exemples : bronchite chronique, HTA modérée
3	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, limitant l'activité sans entraîner d'incapacité. Exemples : angor stable, obésité morbide.
4	Patient présentant une atteinte d'une grande fonction, invalidante et mettant en jeu le pronostic vital. Exemples : angor instable, insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance respiratoire.
5	Patient moribond dont l'espérance de vie est inférieure à 24 heures, avec ou sans intervention. Exemple : rupture d'anévrisme de l'aorte avec grand état de choc.

Annexe 3 : Résultats de l'analyse des coûts non actualisés.

Coût moyen observé : 8976€.

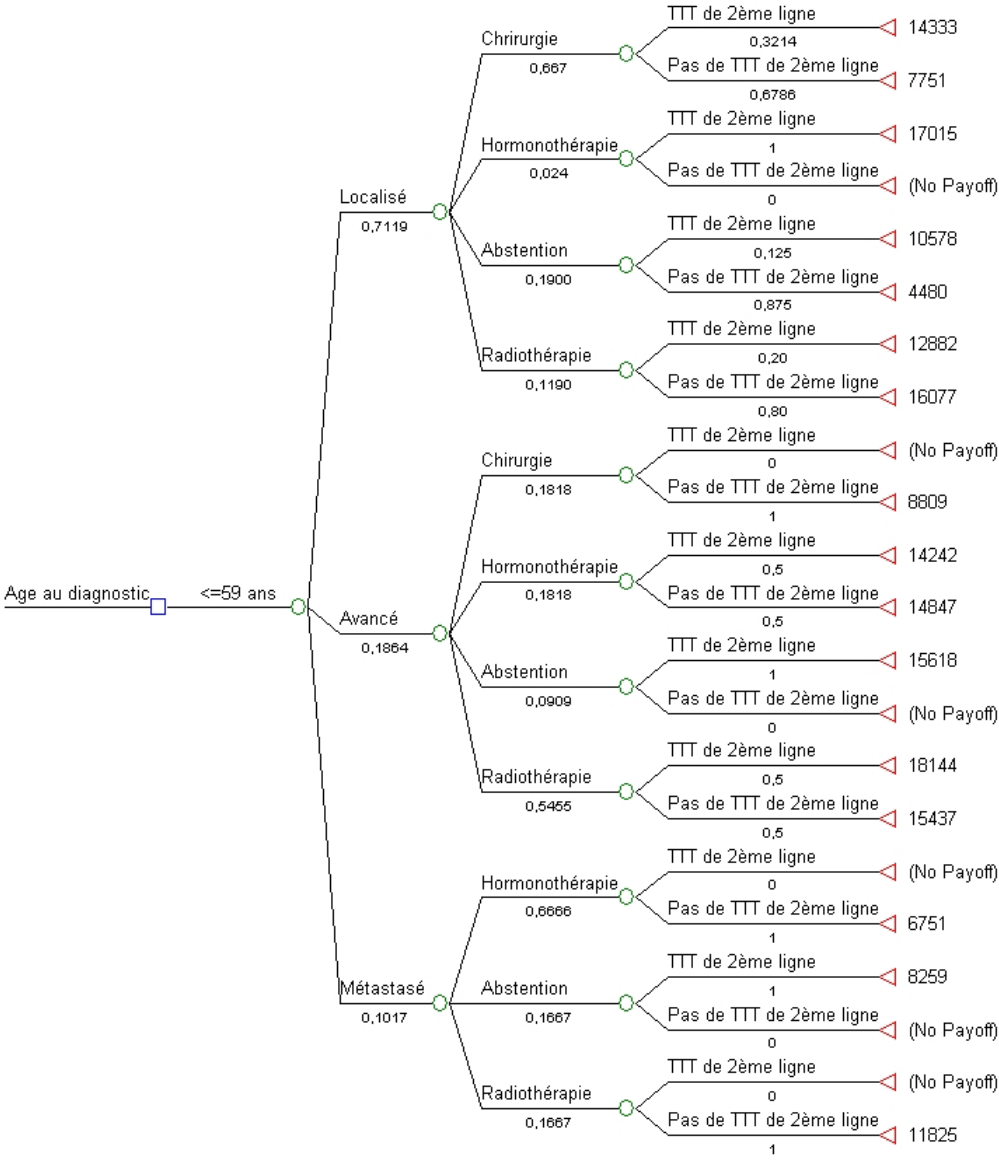
	Calvados	Isère	Bas-Rhin	Haut-Rhin	Tarn	Total	p
Localisé	8729	10173	8204	8508	7778	8618	0.02384
Prostatectomie	*9046*	*9432*	*10689*	*8931*	*8822*	*9316*	
Radiothérapie	*10314*	*13489*	*14067*	*14780*	*9707*	*11943*	
Hormonothérapie	*7861*	*11628*	*9492*	*8143*	*11608*	*9801*	
Abstention-surveillance	*5778*	*6560*	*4633*	*4290*	*5029*	*5125*	
Avancé	11310	12960	12478	10753	11560	11755	0.8571*
Prostatectomie	*10731*	*15979*	*9241*	*14732*	*9591*	*11040*	
Radiothérapie	*12821*	*17097*	*16104*	*15172*	*15637*	*14831*	
Hormonothérapie	*8488*	*11016*	*11827*	*10247*	*11417*	*10820*	
Abstention-surveillance		*9944*	*7550*	*4127*	*9227*	*6666*	
Métastasé	6088	9023	7437	6831	6535	7075	0.949*
Prostatectomie		*7183*			*14526*	*10854*	
Radiothérapie		*19044*		*12251*	*9537*	*14063*	
Hormonothérapie	*6222*	*8307*	*7983*	*6919*	*6306*	*7099*	
Abstention-surveillance	*1924*	*5143*	*1616*	*1830*	*5342*	*3282*	
Total	8792	10573	8903	8553	8361	8976	0.0734

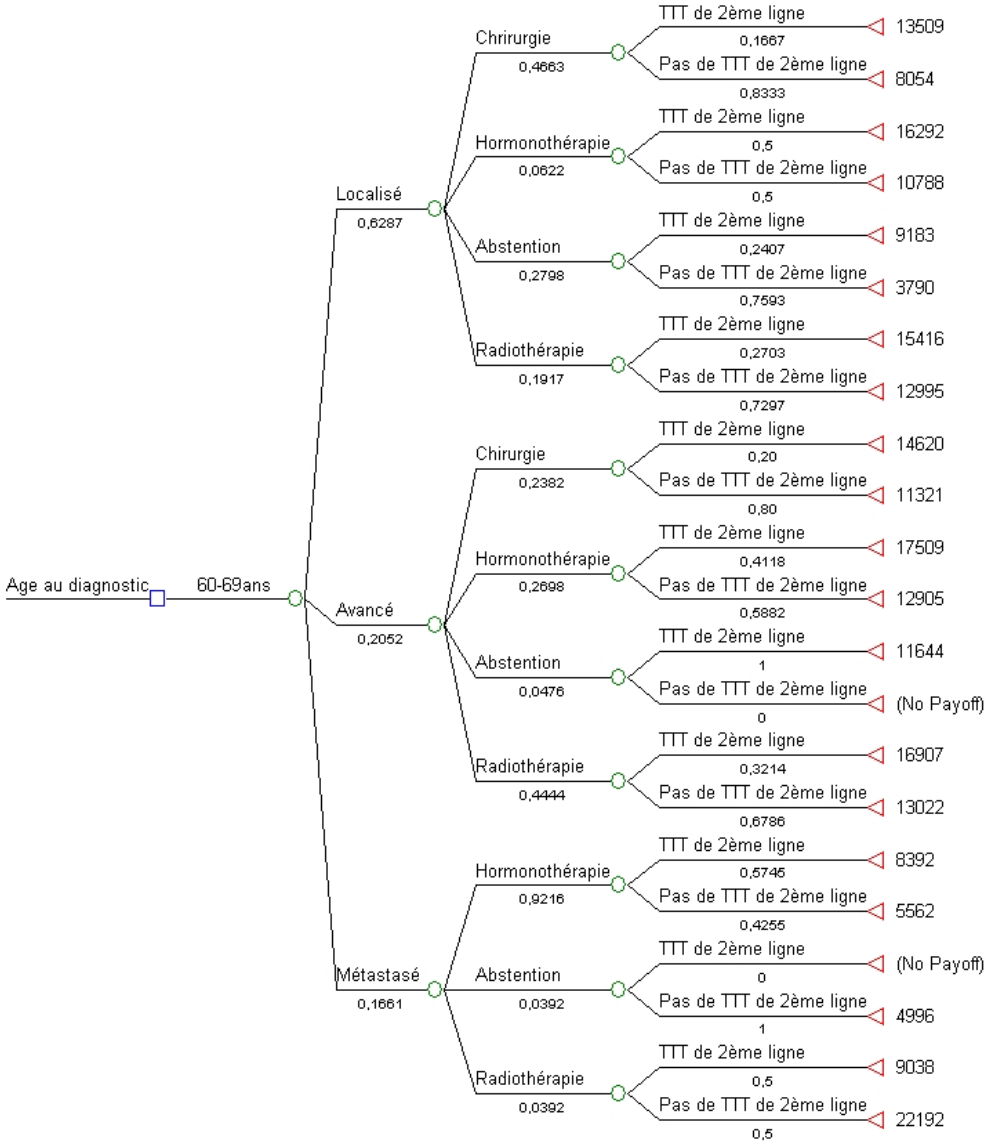
Description des coûts des complications :

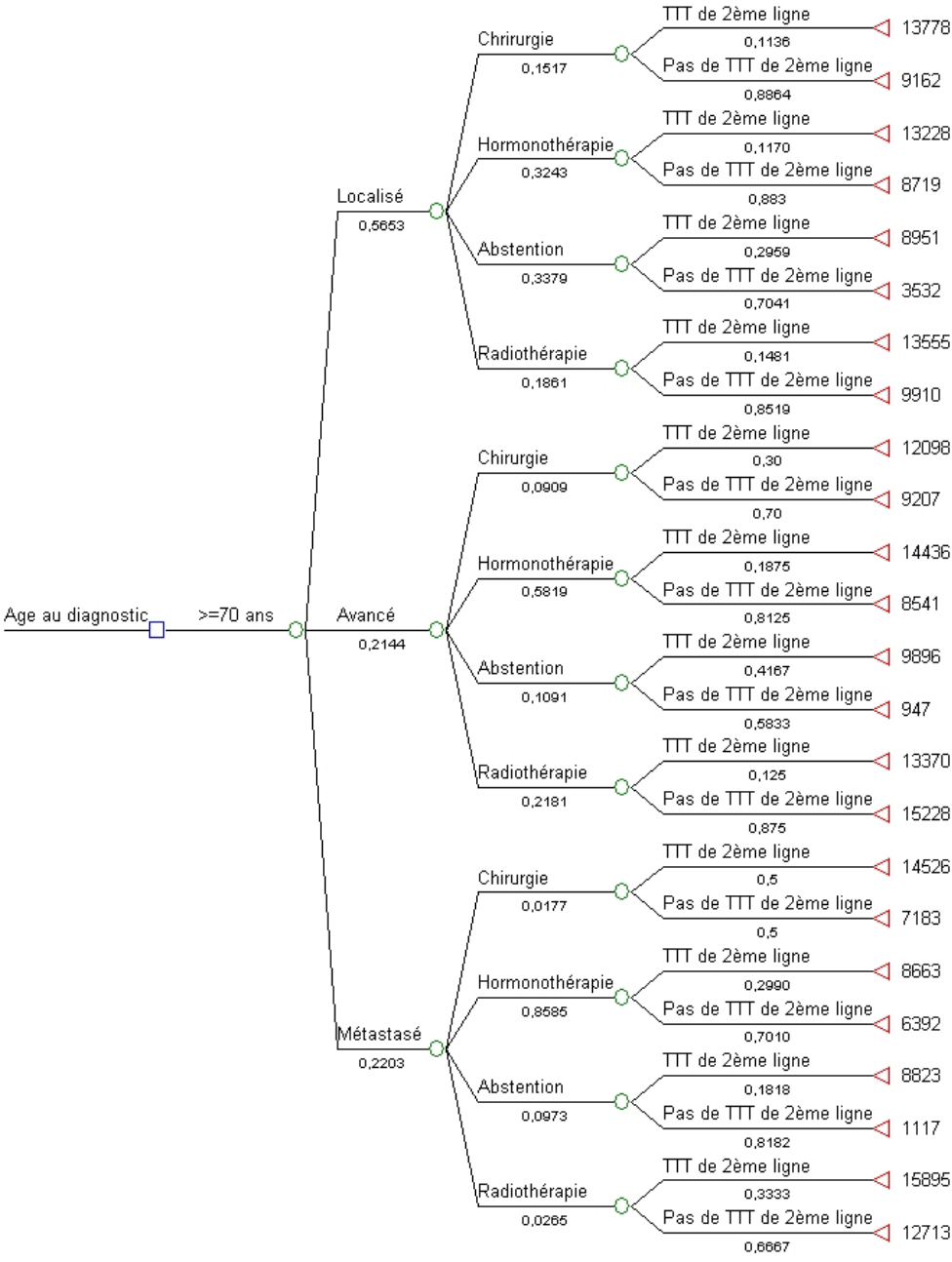
	coût total par thérapie	Proportion	Nombre de patients concernés	Coût moyen par patient
Rectite radique	28571	0,36%	3	9524
Dérivation	16094	0,20%	2	8047
Incontinence	79549	1,01%	10	7955
Cystite radique	12236	0,15%	2	6118
Dysfonction erectile (chirurgie)	8975	0,11%	3	2992
Sonde JJ	38275	0,48%	13	2944

	Moyennes	Ecart-type	p
Prostatectomie	6619,73	1657,20	< 0.0001
Radiothérapie	8264,31	3052,67	
Hormonothérapie	2859,94	2734,61	
Abstention surveillance	2613,53	2235,78	
Population générale	4607,38	3403,23	

Modélisation par arbre décisionnel


Age au diagnostic
<=59 ans
Localisé
0,7119
Chrirurgie
0,667
TTT de 2ème ligne
0,3214
14333
Pas de TTT de 2ème ligne
0,6786
7751
Hormonothérapie
0,024
TTT de 2ème ligne
1
17015
Pas de TTT de 2ème ligne
0
(No Payoff)
Abstention
0,1900
TTT de 2ème ligne
0,125
10578
Pas de TTT de 2ème ligne
0,875
4480
Radiothérapie
0,1190
TTT de 2ème ligne
0,20
12882
Pas de TTT de 2ème ligne
0,80
16077
Avancé
0,1864
Chirurgie
0,1818
TTT de 2ème ligne
0
(No Payoff)
Pas de TTT de 2ème ligne
1
8809
Hormonothérapie
0,1818
TTT de 2ème ligne
0,5
14242
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5
14847
Abstention
0,0909
TTT de 2ème ligne
1
15618
Pas de TTT de 2ème ligne
0
(No Payoff)
Radiothérapie
0,5455
TTT de 2ème ligne
0,5
18144
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5
15437
Métastasé
0,1017
Hormonothérapie
0,6666
TTT de 2ème ligne
0
(No Payoff)
Pas de TTT de 2ème ligne
1
6751
Abstention
0,1667
TTT de 2ème ligne
1
8259
Pas de TTT de 2ème ligne
0
(No Payoff)
Radiothérapie
0,1667
TTT de 2ème ligne
0
(No Payoff)
Pas de TTT de 2ème ligne
1
11825


Age au diagnostic
60-69ans
Localisé
0,6287
Chrirurgie
0,4663
TTT de 2ème ligne
0,1667
13509
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8333
8054
Hormonothérapie
0,0622
TTT de 2ème ligne
0,5
16292
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5
10788
Abstention
0,2798
TTT de 2ème ligne
0,2407
9183
Pas de TTT de 2ème ligne
0,7593
3790
Radiothérapie
0,1917
TTT de 2ème ligne
0,2703
15416
Pas de TTT de 2ème ligne
0,7297
12995
Avancé
0,2052
Chirurgie
0,2382
TTT de 2ème ligne
0,20
14620
Pas de TTT de 2ème ligne
0,80
11321
Hormonothérapie
0,2698
TTT de 2ème ligne
0,4118
17509
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5882
12905
Abstention
0,0476
TTT de 2ème ligne
1
11644
Pas de TTT de 2ème ligne
0
(No Payoff)
Radiothérapie
0,4444
TTT de 2ème ligne
0,3214
16907
Pas de TTT de 2ème ligne
0,6786
13022
Métastasé
0,1661
Hormonothérapie
0,9216
TTT de 2ème ligne
0,5745
8392
Pas de TTT de 2ème ligne
0,4255
5562
Abstention
0,0392
TTT de 2ème ligne
0
(No Payoff)
Pas de TTT de 2ème ligne
1
4996
Radiothérapie
0,0392
TTT de 2ème ligne
0,5
9038
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5
22192


Age au diagnostic
>=70 ans
Localisé
0,5653
Chrirurgie
0,1517
TTT de 2ème ligne
0,1136
13778
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8864
9162
Hormonothérapie
0,3243
TTT de 2ème ligne
0,1170
13228
Pas de TTT de 2ème ligne
0,883
8719
Abstention
0,3379
TTT de 2ème ligne
0,2959
8951
Pas de TTT de 2ème ligne
0,7041
3532
Radiothérapie
0,1861
TTT de 2ème ligne
0,1481
13555
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8519
9910
Avancé
0,2144
Chirurgie
0,0909
TTT de 2ème ligne
0,30
12098
Pas de TTT de 2ème ligne
0,70
9207
Hormonothérapie
0,5819
TTT de 2ème ligne
0,1875
14436
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8125
8541
Abstention
0,1091
TTT de 2ème ligne
0,4167
9896
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5833
947
Radiothérapie
0,2181
TTT de 2ème ligne
0,125
13370
Pas de TTT de 2ème ligne
0,875
15228
Métastasé
0,2203
Chirurgie
0,0177
TTT de 2ème ligne
0,5
14526
Pas de TTT de 2ème ligne
0,5
7183
Hormonothérapie
0,8585
TTT de 2ème ligne
0,2990
8663
Pas de TTT de 2ème ligne
0,7010
6392
Abstention
0,0973
TTT de 2ème ligne
0,1818
8823
Pas de TTT de 2ème ligne
0,8182
1117
Radiothérapie
0,0265
TTT de 2ème ligne
0,3333
15895
Pas de TTT de 2ème ligne
0,6667
12713

Simulations de Monte-Carlo pour 100 000 hommes selon la tranche d'âge:

Statistic	<=59 ans	60-69ans	≥ 70
Mean	€ 10 551	€ 9 759	€ 8 323
Std Dev	€ 4 277	€ 3 887	€ 3 195
Minimum	€ 4 480	€ 3 790	€ 947
2.5%	€ 4 480	€ 3 790	€ 1 117
Median	€ 7 751	€ 8 392	€ 8 719
97.5%	€ 18 144	€ 17 509	€ 15 228
Maximum	€ 18 144	€ 22 192	€ 15 895

Analyse de sensibilité :

1995	Proportions observées	Hypothèse H1	Hypothèse H2
Mean	€ 8970	€ 8352	€ 8820
Std Dev	€ 3632	€ 3189	€ 3537
Minimum	€ 947	€ 947	€ 947
2.5%	€ 3532	€ 1117	€ 3790
Median	€ 8719	€ 8719	€ 8663
97.5%	€ 16292	€15228	€ 16077
Maximum	€ 22192	€15895	€ 22192

2000	Proportions observées	Hypothèse H1	Hypothèse H2
Mean	8947	8909	8808
Std Dev	3630	3594	3534
Minimum	947	947	947
2.5%	3532	3532	3532
Median	8719	8719	8663
97.5%	16292	16077	16077
Maximum	22192	22192	22192

2005	Proportions observées	Hypothèse H1	Hypothèse H2
Mean	9054	8995	8871
Std Dev	3672	3635	3577
Minimum	947	947	947
2.5%	3532	3532	3532
Median	8719	8719	8663
97.5%	16907	16292	16077
Maximum	22192	22192	22192

Modélisation du coût total

	Estimation	Ecart-type	p
(Intercept)	1364,23	185.53	<0.0001
prostppal	3784,63	473.02	<0.0001
radioppal	7728,56	635.71	<0.0001
dureeSuivi	931,50	70.13	<0.0001
hormoppal	1149,54	323.62	0.00042
dureeSuivi:hormoppal	1068,90	145.76	<0.0001

Synthèse

La diversité des pratiques en matière de dépistage individuel a pu être résumée en trois arbres décisionnels fondés sur des données observées ou sur les recommandations de l'AFU ou du NCCN. Concernant la première étape de tri (PSA+TR) les coûts induits reflètent cette hétérogénéité variant de 62.2€ tous les 2 ans (TR normal et PSA<1) à 105.2€ lors du diagnostic (nécessité d'avis urologique immédiat) voire 210,5€ (avis urologique après examens complémentaires réalisés par le médecin référent).

Dans tous les systèmes, l'avis urologique est en effet situé en 2ème ligne. Au vu de la présentation clinique, l'urologue décide de compléter le bilan (+128,3€) ou de réaliser d'emblée des biopsies après un bilan pré-biopsique réglementaire (+18,7€). Selon le cadre de réalisation des biopsies, le coût de ce geste varie de 87€ (consultation externe) à 504,5 (hôpital de jour, Public) voire dans des cas exceptionnels (0,1%) 2367,7€ (hospitalisation traditionnelle, Public).

Au total, en tenant compte de la diversité des conditions de réalisation des biopsies, le coût moyen des biopsies peut être valorisé à 700€ du point de vue de l'assurance maladie, à quoi s'ajoute le coût d'analyse histologique (75,6 € en l'absence de cancer, 89,6€ en présence de cancer, avec un surcoût éventuel de 56€ en cas d'analyse immuno-histochimique).

Le coût du traitement associe celui du bilan d'extension (moyenne 485,4) à ceux du traitement proprement dit incluant les éléments d'annonce et de choix partagé (coût 73,7€). Ainsi, avant même la mise en œuvre du traitement, le dépistage, la réalisation de biopsies (1 série) et la demande d'annonce peuvent être valorisées de 877,5€ à 1362,9€, selon la réalisation ou non d'un bilan d'extension.

Les coûts du traitement ont été mesurés (et non pas estimés) sur une période de 5 ans dans une cohorte de 879 cas de cancers de la prostate recrutés en 1995 dans 5 départements français. On observe que le coût moyen varie selon les stades de présentation (localisé 12 259 €, avancé 16 608 €, métastatique 994 €) et les

départements (tableau 22).

Les coûts moyens relatifs aux 6 premiers mois de traitement varient de 12052 € (radiothérapie) à 4 189 € (traitement hormonal) voire 3 220 € (abstention surveillance). Les coûts de la prostatectomie sont intermédiaires (9680€) et associés à une prise en charge après 6 mois moins coûteuse que le traitement hormonal. La répartition des différents postes de dépense a été analysée montrant la part importante des déplacements dans le coût supporté par l'assurance maladie, 42% pour la radiothérapie, 35% pour le traitement hormonal, 22% pour la chirurgie.

Cette étude a ainsi montré que les coûts directs de la prise en charge thérapeutique avec un suivi de 5 ans du cancer de la prostate en France étaient en moyenne de 12 731 €. Si l'on extrapole les résultats de l'étude aux données d'incidence nationales, on obtient un coût global en 2005 de 615,6 millions € (25). Ce montant représente 0,32% de la Dépense Courante de Santé en 2005 (190,5 milliards € en 2005).

Ce travail a enfin permis de définir le coût pour l'assurance maladie des effets secondaires des traitements, les plus coûteux étant la rectite radique (12 568€) et l'incontinence (8 672€), quand elles nécessitaient un traitement chirurgical.

En réponse aux questions relatives à la consolidation des coûts, on no te que l'organisation d'un dépistage de masse organisé, modifiant les pourcentages relatifs des formes locales, avancées et métastatiques et en tenant compte de l'augmentation de proportion de patients jeunes dans les séries contemporaines, n'aurait que peu d'influence sur le coût moyen du traitement qui resterait de l'ordre de 12 500 € (5 ans). Enfin la technique de Monte-Carlo a été utilisée (100.000 hommes, annexe) et montre un coût moyen de 10 551 € avant 60 ans, 9 759 € de 60 à 69 ans et de 8323€ après 70 ans.

[25] Le calcul tient compte des chiffres d'incidence de 2000 et 2005. Le coût est obtenu en multipliant, pour chacune des 5 années de prise en charge, le nombre cas de cancer de la prostate par le coût moyen correspondant à l'année de prise en charge.

PARTIE IV – PROPOSITIONS D'AMÉLIORATION DU DISPOSITIF ACTUEL DE DÉPISTAGE ET DE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

En conclusion de cette étude, le prestataire devra formuler des propositions d'amélioration du dispositif actuel de dépistage et de traitement du cancer de la prostate.

Contenu défini dans l'article 3 du cahier des clauses particulières du marché 2007-OPEPS-01

A.- Du dépistage

Cette étude a mis en exergue la large adhésion de la population masculine et des médecins généralistes au principe du dépistage par dosage sérique du PSA. La littérature et la participation française à l'étude européenne de dépistage montrent qu'il s'agit d'un outil imparfait mais dont on attend à brève échéance la démonstration d'une augmentation de la survie spécifique à 10 ans dans le groupe des hommes dépistés.

La pratique du toucher rectal est minoritaire auprès des médecins généralistes mais reste d'actualité avant de confirmer une indication biopsique (valeur pronostique en cas de biopsie positive). Elle a été abandonnée dans l'étude européenne de dépistage.

On note une grande hétérogénéité dans les coûts induits par le dépistage à l'origine de laquelle on retrouve des déviations par rapport aux recommandations (âge, espérance de vie) et des pratiques devant un test positif très variables car ne reposant pas sur un recours raisonné et progressif à des examens complémentaires validés.

Au vu de ces constations, dans les temps qui précèdent la décision de réaliser des biopsies, on peut proposer les actions suivantes:

1. Dès confirmation de l'influence du dépistage sur la survie spécifique à 10 ans, campagne d'information à l'adresse du grand public et des professionnels de santé,
2. Invitation par l'assurance maladie à réaliser un dosage du PSA total à la date anniversaire de 50 ans.
3. Construction d'actions spécifiques en direction des populations actuellement écartées du dépistage (conditions socio-économiques, diversité géographique).
4. Remboursement du dosage avant 50 ans, seulement dans les populations à risque.

5. Remboursement du dosage après 75 ans, seulement après avis spécialisé.
6. Participation des laboratoires de biologie médicale à l'interprétation du résultat biologique avec recommandation d'un dosage tous les 2 ans pour les valeurs inférieures à 1ng/ml, tous les ans de 1ng/ml à la valeur seuil du test, sans autres examens.
7. Participation des laboratoires de biologie médicale à l'interprétation du résultat biologique avec recommandation d'un avis urologique en cas de PSA total supérieur à la valeur seuil ou de cinétique >0.50ng/ml/an.
8. Quel que soit l'âge, demander un avis urologique pour des valeurs de PSA total supérieures à la valeur seuil du test.
9. Construction pour chaque patient de programme personnalisé de dépistage en fonction d'un nombre limité de situations cliniques types.
10. Construction raisonnée d'algorithmes d'indication des examens complémentaires selon l'âge, les antécédents familiaux, les données du toucher rectal afin d'améliorer le rendement diagnostic et d'optimiser l'utilisation des ressources. (Soutenir la création de 3 algorithmes concurrents au niveau national et les financer à hauteur de 2000 patients)
11. Evaluation des algorithmes fondée sur le rendement diagnostic et le coût moyen par homme exploré et par cancer détecté avec 2ans de suivi. On ne recommande pas d'utilisation de groupe contrôle.
12.

B.- Des Biopsies

Des biopsies sont réalisées chez un patient sur deux présentant un PSA supérieur à la valeur seuil, avec 40% environ de biopsies positives. Les bonnes pratiques cliniques sont définies au niveau national, selon le lieu de réalisation les coûts varient de 1 à 15 pour un coût moyen de 700 €, hors analyse anatomopathologique.

1. Aider à la diffusion d'outils d'information des patients (rapport bénéfice/risque, conduite à tenir en cas de biopsies négatives).
2. Promouvoir l'application des bonnes pratiques telles que définies par les sociétés savantes.
3. Reconnaître que la biopsie et son interprétation anatomopathologique, au centre de la décision dans Le cancer de la prostate où elle participe de l'affirmation du diagnostic et de la définition des éléments de pronostic, est un acte de haute technicité.
4. Les coûts induits par la réalisation et l'interprétation des biopsies doivent être évalués et être valorisés par l'assurance maladie afin d'assurer le meilleur niveau de qualité et de sécurité.
5. Organiser le recours aux alternatives de l'hospitalisation pour la réalisation des biopsies
6. Organiser la gestion des risques et constituer un registre obligatoire des complications infectieuses (infection fébrile, décès).
7. Promouvoir la construction raisonnée d'algorithmes d'indication des examens complémentaires avant re-biopsie selon l'âge, les antécédents familiaux, les données du toucher rectal afin d'améliorer le rendement diagnostic et d'optimiser l'utilisation des ressources. (Soutenir la création de 3 algorithmes concurrents au niveau national et les financer à hauteur de 500 patients)
8. Au vu de résultats préliminaires concordants, soutenir dans un nombre restreint de centres de référence l'évaluation de marqueurs moléculaires (PCA3, gènes de fusion) avant re-biopsie.
9. Organiser et valoriser un système d'échange de lames pour avis d'expert devant des cancers de moins de 2mm unifocaux ou d'ASAP.
10. Structurer la démarche de délégation des tâches dans des équipes multiprofessionnelles en favorisant, soutenant et évaluant les travaux conduits à l'initiative des équipes médicales.
11.

C.- Du Traitement

Le cancer de la prostate est marqué par une grande hétérogénéité de recours aux différentes options thérapeutiques que reflètent des profils d'effets secondaires et de coûts différents. La moitié des cancers de la prostate touche des hommes de plus de 71 ans.

1. Privilégier dans l'allocation des ressources les éléments qui participent de manière directe à l'amélioration du profil bénéfice/risque de la prise en charge.
2. Reconnaître la diversité des prises en charge et en présenter les profils bénéfice/risque lors de la décision partagée.
3. Promouvoir la sécurité des soins par le développement systématisé de la gestion des risques liés aux soins dans la trajectoire de soins du patient atteint d'un cancer de la prostate
4. Détecter, évaluer, accompagner les technologies innovantes par une évaluation globale des différentes dimensions du service rendu à la collectivité et une évaluation de leur efficacité relative.
5. Évaluer le taux de survenue des effets secondaires pour en connaître la fréquence et développer une prise en charge adaptée.
6. Promouvoir l'évaluation des comorbidités chez l'homme de plus de 75 ans afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'hormonothérapie.
7. Re-évaluer tous les ans le rapport bénéfice/risque du traitement hormonal chez le sujet âgé en utilisant en complément des éléments cliniques et biologiques des outils validés d'évaluation des comorbidités et de l'espérance de vie.
8. Limiter le recours à l'hormonothérapie de principe chez l'homme de plus de 75 ans.
9. Développer l'évaluation médico-économique des scénarios de dépistage et des options de traitement du cancer de la prostate.
10. Associer par l'éducation thérapeutique les patients et associations de patients dans la prise en charge du cancer de la prostate et des effets secondaires des traitements.
11.

Les messages de l'Académie Nationale de Médecine. Action OPEPS 1.29

1. La fréquence et la morbidité de ce cancer appelle à plus d'effort de recherche fondamentale et de transfert.

2. Soutenir une recherche fondamentale cognitive sur la cancérogenèse prostatique.
   2.1. Essayer de préciser ce qui différencie un cancer qui restera silencieux d'un cancer évolutif qui devra être traité.
   2.2. Préciser le rôle des estrogènes et de leurs analogues (perturbateurs endocriniens) en cancérogenèse prostatique du fait des retombées potentielles en thérapie et prévention.

3. Soutenir des recherches de biologie clinique pour valider des tests non invasifs d'agressivité complétant le PSA. On dispose de diverses pistes récentes, mais qui ne sont pas encore validées pour entrer en pratique médicale. La France avec ses biologistes médicaux, ses chercheurs des EPST travaillant avec les urologues et l'industrie pharmaceutique pourrait être compétitive. Cela nécessitera de développer des sérothèques en association avec les urologues et la biologie clinique hospitalière (biochimistes, biologistes cellulaires, etc).

4. Améliorer les tests de diagnostic précoce in vivo par imagerie IRM, Pet scan etc visant à augmenter leur spécificité, abaisser leur coût et éviter tout effet mutagène.

5. Préciser l'hétérogénéité des CaP par des études immuno histologiques et de transcriptomes à partir de tumorothèques ciblées sur les centres compétents.

6. Encourager les études épidémiologiques visant à déterminer la part due au dépistage de celle due à l'alimentation et à l'environnement dans l'augmentation considérable de l'incidence des CaP en France.

7. Comparer les influences respectives des régimes asiatiques et occidentaux sur l'incidence très différente des CaP dans ces pays et essayer d'identifier les facteurs responsables.

8. 6) Encourager de grands essais prospectifs contrôlés français ou européens chez des sujets à risque pour démontrer l'intérêt éventuel d'une prévention basée sur une amélioration de la nutrition par une correction du taux de 25 OH Vit D, et des essais randomisés versus placebo testant l'effet préventif éventuel de phytoestrogènes tel que la génistéine et du thé vert.

9. Développer des recherches visant à chiffrer le risque individuel de CaP évolutif pour évoluer vers un dépistage et une prévention à la carte. Parmi les marqueurs génétiques de risque de faible pénétrance qui commencent à être décrits, préciser ceux qui sont additifs et ceux qui pourraient être liés aux CaP agressifs.

10. Au ministère de la santé concernant le dépistage, (cf le rapport aux généralistes)
    10.1. Faire préparer une plaquette d'information objective pour les hommes de la cinquantaine qui tout en évitant de les angoisser indiquerait les risques et bénéfice qu'entraîne la mise en place d'un dépistage par le dosage du PSA.
    10.2. Evaluer le coût social (conséquences nuisibles des biopsies et de certains traitements intempestifs) et le coût financier du dosage individuel du PSA.(MT ?)

11. 9) Pour la prévention,
    11.1. Les actions engagées pour favoriser une hygiène de vie avec un régime équilibré et varié évitant obésité et apport hyper calorique doivent être amplifiées vu le bénéfice général pour la santé.
    11.2. Aux ministères de l'environnement, de l'Agriculture, mieux contrôler l'utilisation des perturbateurs endocriniens et autres pesticides suivant le principe de précaution et en suivant le résultat des études lancées à l'INSERM sur ce sujet.

12. Encourager les études avec l'industrie pharmaceutique visant à développer des médicaments sans effet délétère tels que nouveaux antiandrogènes (SARM), agonistes du REβ , analogues non hypercalcémiants de la vit D, etc

CONCLUSIONS

Constats (15 points) :

- **Le cancer de la prostate est un problème de santé publique.**

Compte-tenu de sa fréquence et de la mortalité qu'il entraîne le cancer de la prostate pose un problème de santé publique. En 2005, on estime à plus de 60 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués annuellement et à environ 9 200 le nombre de décès. Ces chiffres, tenant compte du vieillissement de la population française, reflètent une augmentation importante du risque d'avoir un cancer de la prostate diagnostiqué au cours de sa vie. Un homme né en 1940 a un risque de 18,63 % d'avoir un cancer de la prostate avant 75 ans.

- **Le dépistage individuel est pratiqué, en France, par plus de 80 % des médecins généralistes**.

C'est ce que montre l'ensemble des enquêtes compulsées ou réalisées à l'occasion de ce travail. On constate qu'un homme sur deux a déjà eu une action de dépistage et que parmi ceux qui n'en ont pas bénéficié, 57 % en ont l'intention. Une enquête spécifique menée à l'occasion de ce travail montre que 90.2 % des médecins généralistes font un dépistage régulier par un dosage de PSA, 79 % chez des individus à partir de 50 ans. Le dosage est effectué tous les ans dans 82.9 % des cas. Le PSA libre est utilisé dans 36 % des cas. Le toucher rectal est pratiqué dans 30 à 40% des cas.

Les médecins déclarent avoir une expérience personnelle valorisante de l'efficacité du dépistage dans 64 % des cas et font état d'une crainte de se voir reprocher un retard diagnostique dans 39 % des cas. L'action de dépistage se fait à l'initiative du patient dans 18 % des cas. 74 % des médecins estiment que les recommandations actuelles sont adaptées. Les médecins généralistes non prescripteurs réguliers de PSA (10%) font état de l'absence de consensus sur les recommandations de dépistage et/ou l'absence de preuve de bénéfice.

- **L'information des individus concernant les possibilités et conséquences du dépistage n'est pas coordonnée.**

Les hommes ayant participé à l'enquête réalisée dans les laboratoires de prélèvements signalent un certain déficit d'information. 2/3 des individus savent que le dosage est fait à titre de dépistage et la moitié sait que le toucher rectal est aussi un test de dépistage. 1/3 des individus ne savaient pas pourquoi cet examen avait été

prescrit. 70 % des hommes ne peuvent pas répondre à des questions plus précises ce qui suggère une information imparfaite, non adaptée ou mal comprise. Aux dires des patients, le toucher rectal est pratiqué dans 32.5 % des cas.

- **On constate une hétérogénéité des pratiques de dépistage sur le territoire national.**

Les études montrent des disparités de 1 à 1,5 entre les régions peu actives (Bretagne, Basse-Normandie, Champagne-Ardenne, Poitou-Charente et Bourgogne) et les régions à forte activité de dépistage telles l'Alsace, PACA, et la région Ile-de-France et la Corse.

- **Le dépistage est inutilement proposé par 40 % des médecins généralistes à des hommes de plus de 75 ans.**

Ceci représente environ 25 % des actions de dépistage réalisées au delà de la limite d'âge supérieure recommandée. Cet excès de dépistage, non conforme aux recommandations, s'ajoute à un excès de consommation du dosage du PSA qui concerne plus de 70 % de la population au delà de cet âge (y compris des patients en surveillance post-thérapeutique). Chaque individu peut être l'objet de plusieurs dosages par an.

- **Il existe une hétérogénéité de présentation du compte rendu et de l'interprétation des résultats du PSA.**

84.4 % des patients souhaiteraient qu'une information d'ordre général accompagne les comptes-rendus d'analyse. Les normes correspondant aux différents kits de dosages vont de 2.5 à 6.5 ng/ml. La valeur la plus couramment utilisée est de 4 ng/ml, cette norme est critiquée sachant que 15 à 20 % de cancers significatifs existent en dessous de ce seuil. Il existe également des variations connues selon l'âge qui doivent pouvoir être reproduites dans le compte rendu. Enfin, une comparaison par rapport aux dosages précédents doit être possible pour permettre un calcul de la cinétique. L'utilisation du PSA libre doit être justifiée.

- **Une diminution de plus de 20% de risque de décéder d'un cancer de la prostate est constatée dans une population soumise à un dépistage systématique comparée à une population contrôle**.

C'est le résultat récent de la plus grande étude prospective randomisée (ERSPC) testant l'impact du dépistage systématique sur la mortalité. La tendance observée fait prévoir un effet encore plus important avec un suivi plus long. Une meilleure sélection des patients permettrait d'éviter un surtraitement.

- **La mortalité spécifiquement liée au cancer de la prostate a diminué de façon significative entre 1990 et 2003 en France (-23,5%).**

Cette diminution est intervenue après l'amélioration des moyens diagnostiques et thérapeutiques. Elle touche toutes les classes d'âge. Ces données correspondent au rapport Francim-INVS.

- **Ce bénéfice est inégalement réparti sur le territoire et selon les catégories socioéconomiques.**

Les variations régionales de taux standardisés de mortalité varient d'un facteur 1 à 2 (8.9 % en Corse et 17.9 en Bretagne). Dans près de 50% des cas le diagnostic est tardif dans une optique curative.

Ceci correspond au fait que le dépistage, quand il est pratiqué, ne l'est pas de façon systématique à partir d'un âge donné qui permettrait un diagnostic à un stade utile dans la majorité des cas.

- **On constate 2 causes principales de surmortalité spécifique : le jeune âge (moins de 65 ans et surtout moins de 55 ans) et le diagnostic à un stade trop avancé.**

La survie observée chez les malades de moins de 55 ans n'est que de 68 % à 5 ans et elle est inférieure à celle des patients âgés de 55 à 64 ans qui est de 74 % En survie relative, ce phénomène de sur-mortalité des plus jeunes est encore plus net, ce sont les malades âgés de 65 à 74 ans qui ont le meilleur pronostic à 5 ans (82 %). L'existence d'une lésion « extra-capsulaire » est un facteur significatif d'aggravation du risque de mortalité.

- **Il n'y a pas de supériorité démontrée d'un traitement à visée curative par rapport à un autre. La supériorité de l'ablation de la prostate par rapport à l'absence de traitement est démontrée chez les hommes de moins de 65 ans.**

Il s'agit là du résultat de la seule étude randomisée prospective comparant la prostatectomie totale à l'absence de traitement avec une surveillance médiane de 12 ans : le risque cumulé de mortalité est divisé par 2 lorsque les hommes de moins de 65 ans ont bénéficié d'une prostatectomie radicale. Cette réduction concerne également la mortalité globale ainsi que les risques d'évolution locale et d'exposition à un traitement hormonal (étude scandinave).

- **Les conséquences des traitements impacte la qualité de vie de certains patients et le coût de prise en charge.**

On dispose de peu d'études de qualité de vie après prise en charge par un traitement précoce et les résultats sont variables en fonction de la technique employée et de l'âge des patients. L'incontinence urinaire après chirurgie et la rectite après radiothérapie, sont les deux postes les plus importants en fréquence et en coût. La dysfonction érectile est de fréquence variable en fonction de l'âge et des circonstances de traitement.

- **L'information reçue avant traitement est estimée satisfaisante par les patients.**

85.4 % des patients se disent satisfaits des conditions de l'annonce de leur cancer, et 83.3 % déclarent avoir pu participer à la décision du traitement.

- **Une partie des traitements actuellement dispensés en France pourrait être évitée**

Près d'1/3 des patients dont le stade de la maladie au diagnostic est localisé, sont traités par hormonothérapie.

- **Le coût moyen de prise en charge du cancer de la prostate par patient en France est comparable à celui d'autres pays développés. Des économies sont envisageables sur certains postes de dépense.**

Le coût moyen est de l'ordre de 600 à 700 millions d'€ par an, c'est à dire un coût par patient inférieur à 10000 € ce qui place ce cancer en 5ème position, derrière les cancers hématologiques (46000 €), digestifs (29000 €), respiratoires (26000 €) et mammaires (19000 €). Des économies sont envisageables sur certains postes de dépenses : principalement cela pourrait concerner le nombre de dosages de PSA, les examens complémentaires avant et après biopsie, l'organisation des biopsies et la mise en route de certains traitements médicamenteux dans les formes dites localisées.

Propositions d'actions (10 points)

Dépistage :

- **Information organisée des individus sur les possibilités, avantages, incertitudes et conséquences du dépistage.**

Cette information devrait être rendue homogène et accompagnée d'actions spécifiques en direction des populations actuellement écartées du dépistage (conditions socio-économiques, diversité géographique).

- **Formation coordonnée des médecins généralistes à la pratique du dépistage.**

Cette formation doit être le fruit d'une collaboration entre les différentes sociétés savantes de médecine générale, d'urologie, d'oncologie et de biologie. Elle devrait déboucher sur la construction d'algorithmes d'indications de dépistage selon l'âge, les antécédents familiaux, les données du toucher rectal, afin de mieux sélectionner les individus.

- **Proposition de dépistage :**

    - Entre 50 et 65 ans : le dépistage est recommandé
    - Entre 66 et 75 ans : dépistage individuel
    - Après 75 ans : le dépistage n'est pas recommandé

Invitation par l'Assurance Maladie à réaliser un dosage de PSA total à la date anniversaire de 50 ans. Le remboursement du dosage avant 50 ans ne serait justifié que dans les populations à risque. Le remboursement du dosage après 75 ans, seulement après avis spécialisé.

- **Standardisation du compte-rendu des résultats du PSA dans le cadre du dépistage.**

Participation des laboratoires de biologie médicale à l'interprétation du résultat biologique avec des recommandations de rythme de dosage en fonction du résultat brut, de l'âge du patient, et de l'aspect évolutif. Quel que soit l'âge, demander un avis urologique pour des valeurs de PSA total supérieur à la valeur seuil du test.

Biopsie :

- **Construction d'un algorithme décisionnel avant biopsie.**

Afin de diminuer le nombre de biopsies inutiles et surdiagnostics, il faut promouvoir la construction raisonnée d'algorithme d'indications des examens complémentaires : l'intérêt est d'améliorer d'améliorer le rendement diagnostique et d'optimiser l'utilisation des ressources. Au vu de résultats préliminaires concordants, soutenir dans un nombre restreint de centres de références l'évaluation des marqueurs moléculaires (PCA 3, gêne de fusion), avant une nouvelle biopsie. Valoriser un système d'échanges de lames pour avis d'experts devant des cancers de moins de 2 mm.

- **Organisation des alternatives à l'hospitalisation complète pour la réalisation des biopsies.**

L'hospitalisation complète devrait faire l'objet d'une autorisation préalable. Les coûts induits par la réalisation et l'interprétation des biopsies doivent être évaluées et valorisées par l'Assurance Maladie afin d'assurer un meilleur niveau de qualité et de sécurité. En parallèle, proposition d'organisation de la gestion des risques et de constitution d'un registre obligatoire des complications infectieuses.

- **Standardisation de l'information délivrée au patient après diagnostic positif.**

Ceci passe par la reconnaissance de la diversité des prises en charge et la présentation des profils bénéfices-risques lors de la décision partagée.

Traitement :

- **Mise en route d'un programme pilote d'amélioration de la qualité des pratiques de prise en charge du cancer de la prostate.**

Ce programme comportera le développement d'indicateurs, couplé à une étude médico-économique. Promotion de la sécurité des soins par le développement systématisé de la gestion des risques. Promouvoir l'évaluation des co-morbidités chez l'homme de plus de 75 ans afin d'évaluer le rapport bénéfices-risques de l'hormonothérapie.

- **Recherche** :

Développer et tester les outils biologiques de prédiction de l'évolution d'un cancer diagnostiqué

- **Recherche** :

Promouvoir des études concernant la surveillance des cancers monofocaux et le traitement partiel de la prostate.

ANNEXES

QUESTIONNAIRE ENQUÊTE ITEC MÉDECINS GÉNÉRALISTES

ENQUÊTE DE PRATIQUE MÉDICALE :

DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Questionnaire respectant l'anonymat

RENSEIGNEMENTS MÉDECIN ENQUÊTEUR

- **Age :** ⌊⌊⌋⌋ ans
- **Sexe :** ❒ Masculin ❒ Féminin
- **Département d'exercice :** ⌊⌊⌋⌋
- **Lieu d'exercice :** ❒ Rural ❒ Ville Moyenne (< 100 000 hab.)
  ❒ Périphérie grande ville ❒ Grande ville (> 100 000 hab.)
- **Date début d'exercice :** ⌊⌊⌋⌋⌊⌊⌋⌋ (année)

CARACTÉRISTIQUES DU DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Faites-vous systématiquement une prescription de dosage du PSA pour dépister le cancer de la prostate ?

❒ Oui ❒ Non

SI OUI, ET EN DEHORS DES CAS AYANT DES FACTEURS PARTICULIERS *(antécédents, origine géographique, transplantation rénale...)* **:**

A partir de quel âge ?

❒ 45 ans ❒ 50 ans
❒ 55 ans ❒ 60 ans ❒ Autre

Jusqu'à quel âge ?

❒ 65 ans ❒ 70 ans ❒ 75 ans
❒ Autre, précisez : .....

Si vous tenez compte de l'espérance de vie du patient, faites-vous un dosage du PSA si celle-ci est :

- < 5 ans ❒ Oui ❒ Non
- de 5 à 10 ans ❒ Oui ❒ Non
- > 10 ans ❒ Oui ❒ Non

SI NON,

Quels sont les freins à une démarche pro-active de votre part ? *Numérotez les 3 freins principaux de 1 à 3*

⌊⌋ Absence de consensus sur les recommandations de dépistage
⌊⌋ Absence de preuve d'un bénéfice du dépistage
En raison de :
❒ effets indésirables des traitements
❒ efficacité carcinologique non prouvée
⌊⌋ Insuffisance de formation
⌊⌋ Gêne à effectuer le toucher rectal
⌊⌋ Difficultés d'interprétation des variations du PSA
⌊⌋ Co-morbidité
⌊⌋ Autre, précisez : .....

Association Française d'Urologie
www.urofrance.org

SI OUI, (SUITE)...

A quelle fréquence faites-vous un dosage du PSA ?

❒ PSA tous les ans ❒ PSA tous les deux ans
❒ Autre, précisez : .....

Quel dosage demandez-vous ?

❒ PSA total ❒ PSA total + libre
❒ Autre, précisez : .....

Qu'est-ce qui motive votre prescription ?
Numérotez les 3 motivations principales de 1 à 3

⌊_⌋ Recommandations de dépistage
⌊_⌋ Données récentes d'EPU/FMC
⌊_⌋ Crainte de se voir reprocher un retard de diagnostic
⌊_⌋ Demande habituelle du patient
⌊_⌋ Expérience personnelle valorisante de l'efficacité du dépistage
⌊_⌋ Existence de troubles urinaires ou sexuels
⌊_⌋ Autre, précisez : .....

Associez-vous le toucher rectal au PSA ?

❒ Toujours ❒ Jamais
❒ Autre, précisez : .....

SI NON, (SUITE)...

Dans quel cas faites-vous tout de même un dépistage ?

❒ Dans un but diagnostique si je suspecte un cancer de la prostate

❒ Dans une stratégie sélective :
(plusieurs réponses possibles)
- ❒ Antécédents familiaux de cancer de prostate
- ❒ Avant traitement d'une HBP
- ❒ Autre, précisez : .....

Comment abordez-vous le risque de cancer de la prostate ?

❒ A l'occasion d'une consultation classique : *(plusieurs réponses possibles)*
- ❒ Vous proposez un toucher rectal
- ❒ Vous proposez un dosage de PSA
- ❒ Vous proposez une échographie de la prostate
- ❒ Autre, précisez : .....

❒ A l'occasion de visites « préventives » planifiées en fonction de : *(plusieurs réponses possibles)*
- ❒ L'âge
- ❒ D'un « risque cancer »
- ❒ D'un autre risque (co-morbidité ...), précisez : .....

Estimez-vous que les recommandations actuelles sur le dépistage individuel du cancer de la prostate sont adaptées à votre pratique en médecine générale ?

❒ Oui ❒ Non

Il y a 10 ans étiez-vous en faveur du dépistage individuel du cancer de la prostate ?

❒ Oui ❒ Non

L'êtes-vous aujourd'hui ?

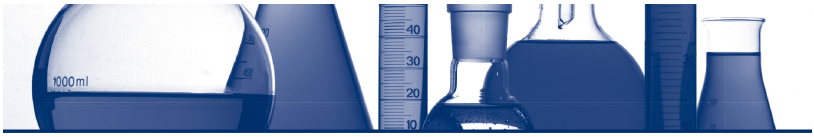
❒ Oui ❒ Non

Et pour quelle(s) raison(s) ?

- .....
- .....

Association Française d'Urologie
www.urofrance.org

QUESTIONNAIRE ENQUÊTE ITEC PATIENTS



ENQUÊTE DE PRATIQUE MÉDICALE :

DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Questionnaire respectant l'anonymat

MÉDECINS ENQUÊTE GÉNÉRALISTES

RENSEIGNEMENTS MÉDECIN ENQUÊTEUR

- **Age :** ⌊_⌊_⌊ ans
- **Sexe :** ❒ Masculin ❒ Féminin
- **Département d'exercice :** ⌊_⌊_⌊
- **Lieu d'exercice :** ❒ Rural ❒ Ville Moyenne (< 100 000 hab.)
  ❒ Périphérie grande ville ❒ Grande ville (> 100 000 hab.)
- **Date début d'exercice :** ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊ (année)

CARACTÉRISTIQUES DU DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Faites-vous systématiquement une prescription de dosage du PSA pour dépister le cancer de la prostate ?

❒ Oui ❒ Non

SI OUI, ET EN DEHORS DES CAS AYANT DES FACTEURS PARTICULIERS *(antécédents, origine géographique, transplantation rénale...) :*

A partir de quel âge ?

❒ 45 ans ❒ 50 ans
❒ 55 ans ❒ 60 ans ❒ Autre

Jusqu'à quel âge ?

❒ 65 ans ❒ 70 ans ❒ 75 ans
❒ Autre, précisez : .....

Si vous tenez compte de l'espérance de vie du patient, faites-vous un dosage du PSA si celle-ci est :

- < 5 ans ❒ Oui ❒ Non
- de 5 à 10 ans ❒ Oui ❒ Non
- > 10 ans ❒ Oui ❒ Non

SI NON,

Quels sont les freins à une démarche pro-active de votre part ? *Numérotez les 3 freins principaux de 1 à 3*

⌊_⌊ Absence de consensus sur les recommandations de dépistage
⌊_⌊ Absence de preuve d'un bénéfice du dépistage
En raison de :
❒ effets indésirables des traitements
❒ efficacité carcinologique non prouvée
⌊_⌊ Insuffisance de formation
⌊_⌊ Gêne à effectuer le toucher rectal
⌊_⌊ Difficultés d'interprétation des variations du PSA
⌊_⌊ Co-morbidité
⌊_⌊ Autre, précisez : .....

Association Française d'Urologie
www.urofrance.org

SI OUI, (SUITE)...

A quelle fréquence faites-vous un dosage du PSA ?

❒ PSA tous les ans ❒ PSA tous les deux ans

❒ Autre, précisez : .....

Quel dosage demandez-vous ?

❒ PSA total ❒ PSA total + libre

❒ Autre, précisez : .....

Qu'est-ce qui motive votre prescription ?

Numérotez les 3 motivations principales de 1 à 3

- ☐ Recommandations de dépistage
- ☐ Données récentes d'EPU/FMC
- ☐ Crainte de se voir reprocher un retard de diagnostic
- ☐ Demande habituelle du patient
- ☐ Expérience personnelle valorisante de l'efficacité du dépistage
- ☐ Existence de troubles urinaires ou sexuels
- ☐ Autre, précisez : .....

Associez-vous le toucher rectal au PSA ?

❒ Toujours ❒ Jamais

❒ Autre, précisez : .....

SI NON, (SUITE)...

Dans quel cas faites-vous tout de même un dépistage ?

❒ Dans un but diagnostique si je suspecte un cancer de la prostate

❒ Dans une stratégie sélective :
(plusieurs réponses possibles)

- ❒ Antécédents familiaux de cancer de prostate
- ❒ Avant traitement d'une HBP
- ❒ Autre, précisez : .....

Comment abordez-vous le risque de cancer de la prostate ?

❒ A l'occasion d'une consultation classique : *(plusieurs réponses possibles)*

- ❒ Vous proposez un toucher rectal
- ❒ Vous proposez un dosage de PSA
- ❒ Vous proposez une échographie de la prostate
- ❒ Autre, précisez : .....

❒ A l'occasion de visites « préventives » planifiées en fonction de : *(plusieurs réponses possibles)*

- ❒ L'âge
- ❒ D'un « risque cancer »
- ❒ D'un autre risque (co-morbidité ...), précisez : .....

Estimez-vous que les recommandations actuelles sur le dépistage individuel du cancer de la prostate sont adaptées à votre pratique en médecine générale ?

❒ Oui ❒ Non

Il y a 10 ans étiez-vous en faveur du dépistage individuel du cancer de la prostate ?

❒ Oui ❒ Non

L'êtes-vous aujourd'hui ?

❒ Oui ❒ Non

Et pour quelle(s) raison(s) ?

- .....
- .....

Association Française d'Urologie
www.urofrance.org

QUESTIONNAIRE ENQUÊTE UROFRANCE : CAS CLINIQUES UROLOGUES ET RADIOTHÉRAPEUTES

CLASSIFICATION TNM 2002

Classification clinique (cTNM) 2002

Tumeur primitive

Tx : tumeur non évaluée

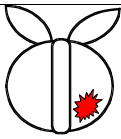
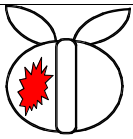
T1 : non palpable ou non visible en imagerie

T1a : tumeur découverte sur moins de 5% des copeaux de prostate après résection transurétrale de prostate

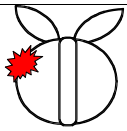
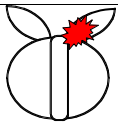
T1b : tumeur découverte sur plus de 5% des copeaux de prostate après résection transurétrale de prostate

T1c : tumeur découverte à la suite d'une élévation du taux de PSA sur des biopsies de prostate

T2 : tumeur limitée à la prostate

T2a : tumeur atteignant moins de la moitié d'un lobe	T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe	T2c : tumeur atteignant les deux lobes prostatiques
		

T3 : extension au-delà de la capsule prostatique

T3a : tumeur extracapsulaire uni ou bilatérale	T3b : envahissement des vésicules séminales
	

T4 : tumeur envahissement les structures des voisinages (organes adjacents : col vésical, rectum, sphincter uréthral) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne (muscles élévateurs de l'anus et/ou de la paroi pelvienne)

N ganglions régionaux

Nx : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase

N1 : atteinte ganglionnaire

Métastases à distance

Mx : métastases à distance non évoluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

M1a : ganglions non régionaux

M1b : métastases oseuses

M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Classification pathologique (pTNM)

Cette classification est seulement utilisable sur l'analyse de la pièce de prostatectomie totale

pT2 : tumeur limitée à la prostate

pT2a : tumeur unilatérale, atteignant moins de la moitié d'un lobe
pT2b : tumeur unilatérale, atteignant plus de la moitié d'un lobe
pT2c : tumeur atteignant les deux lobes prostatiques

pT3 : extension au-delà de la capsule prostatique

pT3a : tumeur extracapsulaire uni ou bilatérale
pT3b : envahissement des vésicules séminales

pT4 : tumeur envahissement la vessie ou le rectum

R reliquat tumoral post-opératoire

Rx : résidu tumoral non évalué
R0 : absence de reliquat tumoral
R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu) également appelé « marges positives »
R2 : reliquat tumoral macroscopique

LISTE DES AXES DE D'ÉTUDE ET ACTIONS RÉALISÉES

L'ensemble des actions est accessible sur le site urofrance ((http://www.urofrance.org/index.php?id=projet-opeps-accueil avec pour y accéder l'identifiant = OPEPS et le mot de passe = PSA). Les actions réalisées pour répondre aux objectifs du cahier des clauses particulières de l'OPEPS sont indiquées comme actions prioritaires.

1. États de l'art - Revues systématisées de la littérature

A - Épidémiologie du cancer de la prostate. Coordination : Pr H Sancho Garnier

1.1. Épidémiologie du cancer de la prostate. Coordination : Dr P Grosclaude

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

- Epidémiologie du cancer de la prostate (1)
- Épidémiologie du cancer de la prostate (2)

1.2. Critères OMS dépistage, influence du dépistage sur la survie spécifique, la qualité de vie / morbidité, lead time... Coordination : Pr H Sancho Garnier

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

- Principes généraux du dépistage : application au cancer de la prostate

1.3. Prédispositions héréditaires au cancer de la prostate. Coordination : Pr O Cussenot

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

- Prédispositions héréditaires et cancers de la prostate

1.4. Spécificité des Antilles et DOM/COM/POM. Coordination : Pr P Blanchet

- Spécificités DOM / COM / POM du cancer de la prostate

1.5. Alimentation et cancer de la prostate (influence des facteurs environnementaux sur l'évolution tumorale). Coordination : Pr F Desgrandchamps

- Nutrition, suppléments alimentaires et cancer de la prostate
- Spécificités du dépistage du cancer de la prostate chez les personnes obèses
- Polluants environnementaux et cancer de la prostate : données épidémiologiques

1.6. Comorbidités compétitives, espérance de vie et cancer de la prostate. Coordination : Dr Y Neuzillet

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

- Définition et évaluation de l'espérance de vie et des morbidités compétitives dans le cadre du dépistage et du traitement du cancer de la prostate

1.27. Particularités du cancer de la prostate avant 50 ans. Coordination : Pr M Peyromaure, Pr A Valery

- Spécificité du cancer de la prostate avant 50 ans : 1. Epidémiologie, pronostic - 2. Traitement

1.28. Particularités du cancer de la prostate après 75 ans. Coordination : Dr P Mongiat-Artus, Pr M Peyromaure.

- Spécificité du cancer de la prostate chez l'homme âgé

1.30. Cancer de la prostate métastatique au diagnostic. Coordination : Pr T Lebret, Pr A Méjean

- Cancer de la prostate métastatique au diagnostic

B - Tests biologiques de dépistage . Coordination : Pr M Zerbib

1.7. Valeur des tests de dépistage . Coordination : Pr Y Fulla

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

- Recommandations AFU et valeur des tests de dépistage (toucher rectal et PSA)
- Valeurs des tests biologiques de dépistage
- Effet du primo-traitement sur le PSA - Échappement thérapeutique - Surveillance et suivi après traitement
- Étude pilote de dépistage organisé du cancer de la prostate par PSA-buvard dans l'arrondissement de Sarrebourg

1.8. Actualisation du référentiel ANAES/AFU 2004 : Information des hommes avant dépistage individuel KP.

Coordination : Dr JD Doublet

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

Veille bibliographique "information des hommes avant dépistage "

Informations issues de l'analyse du groupe Placebo de l'étude PCPT

Argumentaire sur l'étude suédoise du Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial randomisant prostatectomie totale vs surveillance

Place de la surveillance active dans Le cancer de la prostate : présentation du protocole français

1.9. Prise en charge et modalités de suivi après un test PSA négatif. ~~Coordination : Dr F de Bels~~

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

Voir action 7.1

Action intégrée au programme pilote HAS-AFU cancer localisé de la prostate.

1.10. Nouveaux outils biologiques du dépistage . Coordination : Dr P Eschwege

Nouveaux outils biologiques pour le dépistage du cancer de la prostate

Test urinaire PCA3 en pratique clinique

1.26. Facteurs biologiques d'agressivité tumorale et pronostiques: voies de recherche actuelles et perspectives. Coordination : Dr O Cuvillier, Pr H Rochefort

Facteurs biologiques d'agressivité tumorale et pronostiques : voies de recherche actuelles et perspectives

1.29. Contribution Académie Nationale de Médecine. Coordination : Pr H Rochefort.

État de l'action : Rapport ANM réalisé. Attente validation bureau ANM.

C - Tests diagnostiques du cancer de la prostate. Coordination : Dr A Villers

1.11. Valeur des tests de diagnostic. Coordination : Pr A Villers

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

Synthèse sur la valeur des tests de diagnostic, PBP ± IRM

Conditions de réalisation et schéma de ponction lors d'une première série de biopsies prostatiques

1.12. Outils d'imâgerie du dépistage, du diagnostic et du suivi des cancers de la prostate. Coordination : Dr F Cornud

Voir aussi action 1.11

Imâgerie IRM dans le cancer de la prostate

1.13. Bilan ERSPC /10 ans de publications. Coordination : Dr F Larre, T Murez, AFUF

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

Analyse des publications issues de l'ERSPC

1.14. PROTECT, PLCO et études cliniques de dépistage en population. Coordination : Dr F Larre, T Murez, AFUF

Étude de dépistage organisé du cancer de la prostate de Norrköping

Analyse des publications issues de l'étude de dépistage organisé du cancer de la prostate de Laval (Québec)

Analyse des publications issues de l'étude de dépistage organisé du cancer de la prostate du Tyrol (Autriche)

Analyse des publications issues du PLCO

L'étude ProtecT

D - Revue des recommandations de traitement. Coordination : Pr M Soulié

1.15. Actualisation du référentiel EPP HAS/AFU 2007 : PEC diagnostique, thérapeutique et suivi d'un KP localisé (PBP, PT). Coordination : Dr N Riolacci

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

Référentiel EPP HAS/AFU 2007 : PEC diagnostique, thérapeutique et suivi d'un KP localisé (PBP, PT

1.16. Rédaction référentiel de prise en charge thérapeutique (autre que PT) et suivi d'un KP localisé (surveillance, RTT, curieTT, HIFU, HTT). Coordination : Dr N Riolacci

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

Les actions de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), dans le contexte du Plan

cancer et des événements récents de radioprotection

1.17. Morbidités induites par les traitements du cancer de la prostate

Morbidité urinaire des traitements du cancer de la prostate (Pr A de la Taille)

Prise en charge des dysfonctions sexuelles après traitement du cancer localisé de la prostate (Pr S Droupy)

Morbidité digestive induite par les traitements du cancer de la prostate (Dr D Azria)

Morbidité sexologique (Dr A Faix) : Document fusionné avec le texte sur la Prise en charge des dysfonctions sexuelles après traitement du cancer localisé de la prostate

1.18. Éducation thérapeutique cancer de la prostate.

État de l'action : annulée

E - Politiques de santé, SHS, évaluation des pratiques. Coordination : Dr JL Davin

1.19. Position des autorités sanitaires dans les autres pays. Coordination : Dr JL Davin

Politique de dépistage du cancer de la prostate dans les autres pays - Prises de position en France sur le dépistage

1.20. Sciences humaines et sociales (SHS) et cancer de la prostate.

État de l'action : Non réalisée

1.21. Qualité de vie et cancer de la prostate. Coordination : Pr L Cormier

Qualité de vie et cancer de la prostate : dépistage individuel et traitement initial

1.22. Les actions EPP et indicateurs de qualité de prise en charge du cancer de la prostate. Coordination : Dr D Prunet. État de l'action : intégrée au programme pilote HAS

1.23. Gestion des risques liés aux soins du cancer de la prostate. ~~Coordination : Dr C Tollon, Dr B Pogu~~

État de l'action : intégrée au programme pilote HAS

1.24. Projection de population masculine française en 2050. Coordination : INSEE Languedoc Roussillon

État de l'action : en cours

1.28. Projection démographie urologues. Coordination : Mr JM Macé

Projection démographie urologues

1.31. Projection démographie radiothérapeutes. Coordination : Dr B Chauvet

Observatoire national de la radiothérapie - Rapport d'enquête : Situation fin 2006

1.25. Reste à charge pour le patient lors prise en charge cancer prostate. Coordination : Mme V Kornmann, Ligue. État de l'action : en cours

2. Bras français ERSPC. Coordination : Pr A Villers

2.1. Analyse base ERSPC Tarn-Hérault. Coordination : Pr A Villers

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

Document(s) à télécharger :

Données d'inclusion Tarn et Hérault dans l'étude randomisée européenne ERSPC de dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA (dernière modification : 05/01/2009)

2.2. Analyse base SIAM Languedoc-Roussillon. Coordination : Dr O Badoin

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

Action regroupée avec l'action 6.2

2.3. Influence du dépistage systématisé de population sur le dépistage individuel (Hérault). Coordination : Dr B Tretarrre

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

2.4. Variabilité de l'échantillonnâge biopsique. ~~Coordination : Dr C Mazerolles~~

~~Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS~~

2.5. Concordance pathologistes (CCTI). Coordination : Dr V Molinié

Action regroupée avec l'action 7.6

3. Registres. Coordination : Dr P Grosclaude

3.1. Bilan des stratégies de traitement FRANCIM (cohorte 2001). Coordination : Dr P Grosclaude
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Bilan des stratégies de prise en charge du cancer de la prostate. État des pratiques FRANCIM (cohorte 2001) (dernière modification : 31/12/2008)

3.2. Base ACP Languedoc-Roussillon. Coordination : Dr M Guiu
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

3.3. Croisement des résultats des registres ERSPC (Tarn et Hérault) avec les autres registres français regroupés dans FRANCIM. Coordination : Dr B Tretarre
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Évolution du cancer de la prostate dans les départements couverts par un registre de cancer. - Influence de la participation à l'étude ERSPC dans le Tarn et l'Hérault

3.4. Action InVS . ~~Coordination : Dr L Chérié-Chaline~~

4. Recensement et évaluation des sources d'information patients. Coordination : Pr F. Larra – Dr P Bergerot

4.1. Analyse des informations accessibles aux patients dans la presse quotidienne et hebdomadaire.
Coordination MHC
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

4.2. Analyse des informations accessibles aux patients sur Internet. Coordination Dr S Laversin
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

4.3. Analyse des informations accessibles aux médecins généralistes dans la presse médicale. Coordination MHC

5. Enquêtes. Coordination : Dr JL Moreau

5.1. Enquête patients ITEC : consentement éclairé, partâge décision de réalisation PSA et information reçue lors consultation de médecine générale, urologie ou lors prélèvement. Coordination : Pr Y Fulla, Pr P Carrayon, Dr JL Moreau
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Enquête anonyme en laboratoire de biologie auprès des hommes de plus de 45 ans ayant une prescription de dosage du PSA

5.10. Enquête patients : Anxiété et cancer de la prostate : à propos d'un groupe de parole de patients atteints de cancer de la prostate. Coordination : Dr F May-Levin, A Bouregba .
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Un groupe de parole de patients ayant eu un cancer de la prostate : étude rétrospective de leur entrée dans la maladie

5.2. Focus group médecins généralistes KRISIS : motivations de prescription du PSA et information patients.
Coordination : E Chartier Kastler
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

5.12. Enquête médecins généralistes ITEC: motivations de prescription du PSA et information patients.
Coordination : Dr JL Moreau, Dr P Arnould
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Enquête de pratique médicale sur le dépistage du cancer de la prostate en médecine générale

5.3 et 5.4. Enquête électronique sur prise en charge de cas cliniques standards par urologues et

radiothérapeutes. Coordination : Dr P Mongiat Artus et Pr C Hennequin
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Document(s) à télécharger :
Enquête électronique sur la prise en charge de cas cliniques standards par les urologues et radiothérapeutes

5.5. Enquête électronique biologistes. ~~Coordination : Dr JP Bali, Pr Carayon~~
État de l'action : en cours

5.6. Enquête électronique pathologistes. Coordination : Dr V Molinier
Action regroupée avec l'action 7.6

5.7. Résumé des enquêtes AFU 2004-2007 sur cancer prostate : Krisis 1, Krisis 2, Repair. Coordination : Pr E Chartier Kastler
Étude REPAIR – AFU - Prostatectomie totale en France en 2005 : l'état des lieux des conséquences fonctionnelles et de leur prise en charge
Enseignements de l'étude Repair : enquête auprès des urologues et des patients sur l'incidence, le retentissement et la prise en charge des effets secondaires de la prostatectomie totale

5.8. Enquête Roche-Edifice 2005-2006 et 2007-2008. Coordination : Dr F Eisinger - Dr C Roussel
Dépistage du cancer de la prostate - Cadrâge et quelques données d'enquête en population - Focus sur les résultats concernant Le cancer de la prostate des enquêtes Roche-Edifice 2005-2006 et 2007-2008
Enquête Roche EDIFICE : focus sur le cancer de la prostate
Enquête Roche édifice : comparaison entre les attitudes de dépistage (colon, sein, prostate, poumon)

5.9. Enquête sur le conditions de vie des malades atteints du cancer de la prostate deux ans après le diagnostic. Coordination : Dr AG Le Corroller Soriano
Les conditions de vie des malades atteints du cancer de la prostate deux ans après le diagnostic

5.10. Entretien avec le président de l'ANAMACANCER DE LA PROSTATE . Coordination : Dr J Grall et Pr P Mangin

6. Analyse base de données Assurance Maladie – PMSI - ALD - bases médicales

6.1. OBSERVA-PUR. Coordination : Dr B Lukacs
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Observatoire de la Prise en charge en Urologie Observa-Pur

Bases Assurance Maladie et PMSI.

6.2. SIAM, HIPPOCRATE, ERASME Languedoc Roussillon. Coordination : Dr O Badoin
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

6.3. ALD. ~~Coordination : Dr A Weil~~
Action intégrée à Observatoire de la Prise en charge en Urologie Observa-Pur

6.4. PMSI. ~~Coordination : Dr B Garrigues~~
Action intégrée à Observatoire de la Prise en charge en Urologie Observa-Pur

6.5. Analyse des arrêts de travail pour dépistage et PEC d'un cancer prostate.
Action annulée
6.6. Analyse des frais de transports induits par PEC d'un cancer prostate.
Action annulée

Bases de données médicales cancers de la prostate onco-urologie. Coordination : D Pierre, C Fagot

6.7. Études d'impact des référentiels : analyse des bases de données de cancer de la prostate (action EPP audit Normind-Intègre-AFU).
État de l'action : en cours

Autres bases et représentations. Coordination : Pr E Chartier Kastler

6.8. Analyse bases distribution médicaments (GERS, Xponent). Coordination : Dr F Amalric - IMS Health
Action en cours regroupée avec l'action 7.12

6.9. Analyse du cancer de la prostate dans la base nationale des causes de décès : cause principale, cause associée. Coordination : Dr E Jougla
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Données sur la mortalité par cancer de la prostate

6.10. Représentations ONDU/AFU : analyse des variations géographiques de recours aux actes de dépistage, de diagnostic et de traitement selon les «bassins de santé» en urologie. Coordination : JM Macé
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Variation géographiques des traitements chirurgicaux du cancer de la prostate

6.11. Tableau de bord des maladies prostatiques. Coordination : Pr P Rischmann
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
État de l'action : en cours

6.12. Évolution du coût des prises en charge du cancer de la prostate
État de l'action : non lancée

7. Analyses médico-économiques. Coordination : Pr F Bladou

Modélisations. Coordination : Dr L Molinier – Pr JP Daurès

7.1. Modélisation des trajectoires de dépistage et de diagnostic. Coordination : Pr JP Daurès
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Action fusionnée avec 7.2 : Évaluation des coûts du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate en France

7.2. Modélisation des trajectoires de traitement. Coordination : Dr L Molinier
Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS
Action fusionnée avec 7.1
Évaluation des coûts du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate en France

Analyse des coûts de prise en charge. Coordination : Pr F Bladou

7.3. Évaluation du coût des actes techniques de biologie dans la prise en charge du cancer de la prostate, y compris les nouvelles approches biologiques. Coordination : Pr Legrand
Etat de l'action : en cours

7.4. Évaluation des conséquences médicales et économiques des nouvelles technique d'imâgerie dans le diagnostic et le suivi des cancers de la prostate. Coordination : Pr O Hélénon
Etat de l'action : en cours

7.5. Évaluation du coût de prise en charge des biopsies de prostate dans le contexte des « actes frontières ». Coordination : Dr JP Mignard
Coût de prise en charge des biopsies de prostate dans le contexte des « actes frontières »

7.6. Évaluation du coût de prise en charge de l'examen anatomopathologique des biopsies de prostate et d'une prostatectomie totale. Coordination : Dr V Molinié
Action regroupée avec les actions 2.5 et 5.6
Prise en charge des biopsies prostatiques par les pathologistes - Enquête du Club d'Uropathologie de la SFP pour l'OPEPS

7.7. Accessibilité et évaluations médicales et économiques de la chirurgie non-robotique du cancer de la prostate.
Etat de l'action : annulée

7.8. Accessibilité et évaluations médicales et économiques de la chirurgie robotisée pour le traitement du cancer de la prostate. Coordination : Dr T Piéchaud

Action intégrant l'action 7.7 dans ses comparaisons

Place de la chirurgie robotique dans la prise en charge du cancer de la prostate

7.9. Accessibilité et évaluations médicales et économiques de la curiethérapie pour le traitement du cancer de la prostate. Coordination : Pr D Peiffert

Accessibilité et évaluations médicales et économiques de la curiethérapie pour le traitement du cancer de la prostate en France en 2008

7.10. Accessibilité et évaluations médicales et économiques des nouvelles techniques de radiothérapie conformationnelle : IMRT, IGRT-Cyberknife… pour le traitement du cancer de la prostate. Coordination : Pr R de Couvoisier

Etat de l'action : non réalisée

7.11. Accès et évaluation des conséquences médicales et économiques du traitement par HIFU du cancer de la prostate. Coordination : Dr G Pasticier

Rapport sur le traitement par HIFU (High Intensity Focused Ultasound) des cancers localisés de la prostate

7.12. Évaluation du coût des traitements médicaux du cancer de la prostate. Coordination : Dr F Amalric - IMS Health

Action regroupée avec l'action 6.8

7.13. Relecture du rapport INCa détaillant les problématiques de coût du cancer de la prostate. Coordination : Dr C Fortanier

Focus sur les informations concernant Le cancer de la prostate du rapport de l'INCA « Analyse économique des coûts du cancer en France » publié en mars 2007

8. Groupe audit Coordination : Pr P Rischmann

Action prioritaire, citée dans le marché OPEPS

LISTE DES CONTRIBUTEURS

	PRÉNOM	NOM	ORGANISATION	ADRESSE	TÉLÉPHONE	MAIL
Dr	Roula	Ajjouri	Département Dépistage des Cancers Institut National du Cancer,	52, avenue André Morizet, 92513 Boulogne Billancourt Cedex	01 41 10 50 00	rajjouri@institutcancer.fr
Dr	Yves	Allory	Pathologiste Société Française de Pathologie	Département de pathologie Hopital Henri Mondor - Creteil	01 49 81 27 39	Yves.allory@hmn.aphp.fr
Dr	Olivier	Badoin	DRSM CRAM. Pôle Promotion Prévention Santé	Boulevard Gambetta 34 - Montpellier	04 67 12 96 28	Olivier.badouin@ersm-langrou.cnamts.fr
Pr	Franck	Bladou	Urologue	Marseille	06 74 41 69 93	Franck.Bladou@mail.ap-hm.fr
Pr	Pierre	CARAYON	Service de Biochimie et Biologie Moléculaire SFBC	Faculté de Médecine – 27 bd. Jean Moulin 13385 MARSEILLE CEDEX 05	04.91.32.43.78	pierre.carayon@univmed.fr pierre.carayon@medecine.univ-mrs.fr
	Christel	Castelli	DIM CHU Nimes IURC Montpellier		04 66 68 35 53	Christel.castelli@chu.nimes.fr
Pr	Olivier	Cussenot	Urologue	Service d'urologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris		olivier.cussenot@tnn.ap-hop-paris.fr
Dr	Frédéric	De Bels	Haute Autorité de Santé (HAS)	St Denis	01 55 93 71 62	f.debels@has-sante.fr
Pr	François	Desgrandchamps	Urologue	Paris St Louis	0142499621	francois.desgrandchamps@sls.aphp.fr
Pr	Yvonne	Fulla	Biologiste	Paris Cochin	01 53 55 24 13	yvonne.fulla@cch.aphp.fr
Dr	Pascale	Grosclaude	Epidémiologiste Réseau FRANCIM	Toulouse	05 61 14 56 15	pgrosclaude@institutcancer.fr
Pr	Christophe	Hennequin	Radiothérapeute SFRO	Paris Saint Louis	01 42 49 90 24 06 15 16 53 12	christophe.hennequin@sls.ap-hop-paris.fr
Dr	François	Laurenceau	DRSM	Boulevard Gambetta 34 - Montpellier	06 31 97 44 86	Francois.laurenceau@ersm-langrou.cnamts.fr
Mr	Jean-Marc	Mace	Géographe Santé Conservatoire National des Arts et Métiers	Paris - CNAM	06 07 86 91 02	mace@magic.fr
Pr	Bernard	Malavaud	ERSPC Tarn-Hérault (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)	Toulouse		malavaud.b@chu-toulouse.fr
Pr	Francoise	May-Levin	Ligue contre le cancer	Ligue contre le cancer.com 14 rue Corvisart 75013 - Paris	0153552400 01 53 55 24 13	maylevinf@ligue-cancer.fr
Dr	Vincent	Molinié	Pathologiste Club Uropathologie	Paris St Joseph	01 44 12 36 45 / 36 46 0661773802	vmolinie@hopital-saint-joseph.org
Dr	Xavier	Rebillard	ERSPC Tarn-Hérault (l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)	Clinique BeauSoleil. 119 avenue de Lodeve – 34070 Montpellier	04 67 75 97 70 06 09 07 93 34	xavier.rebillard@wanadoo.fr
Pr	Jean Jacques	Reidinger	Centre Georges François Lecrrc	17 rue du Dr Marion - Dijon	03 80 73 75 10 06 85 79 28 76	

Pr	Pascal	Rischmann	AFU (président)	Toulouse	0561323228	rischmann.p@chu-toulouse.fr
Pr	Henri	Rochefort	Académie Nationale de Médecine	Montpellier		henri.rochefort@valdorel.fnclcc.fr
Pr	Jacques	Rouessé	Académie Nationale de Médecine	Paris	01 45 48 01 55	rouessej@yahoo.fr
Mme	Claire	Roussel	Laboratoire Roche. Etude Edifice		01 46 40 50 00 06 87 60 88 63	claire.roussel@roche.com
Dr	Angéla	Ruiz	Chargée de Mission Dépistage	Institut National du Cancer, 52, avenue André Morizet, 92513 Boulogne Billancourt Cedex	01 41 10 50 00	aruiz@institutcancer.fr
Pr	Catherine	Rumeau-Pichon	Département médico-économique	HAS	01 55 93 71 81 / 82	<c.rumeaupichon@has-sante.fr>
Pr	Arnaud	Villers	ERSPC Tarn-Hérault (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)	CHU Lille	0320446613 03 20 44 42 35	arnauld.villers@wanadoo.fr
Dr	Baptiste	Albouy	Association Française des Urologues en Formation (AFUF)	Paris		baptistealbouy@mac.com
	Franck	Amalric	Ims health	92800 Puteaux	01 41 35 10 00	famalric@fr.imshealth.com
Dr	Pierre	Astorg	INRA, Unité NuRéLiCe	bât. 230, Centre de Recherche de Jouy, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas Cedex		pierre.astorg@jouy.inra.fr
Dr	Nathalie	Auzerie-Dubon	ITEC		05 57 77 85 00	nathalie.dubon@itecservices.com
Dr	David	Azria	Radiothérapeute ARCOU	Montpellier		azria@valdorel.fnclcc.fr
Pr	Jean-Pierre	BALI	SFBC		06.12.04.71.63	jp.bali@wanadoo.fr
Dr	Eric	Bauvin,	Epidémiologiste	Toulouse		
Pr	Pascal	Blanchet	Urologue	Point à Pitre		pascal.blanchet@chu-guadeloupe.fr
Dr	Jean-Pierre	Bodin	ATIH	Lyon		jean-pierre.bodin@atih.sante.fr
Pr	Michel	Bolla	SFRO	Grenoble		MBolla@chu-grenoble.fr
Dr	Claude	Borgogno	Axoïde Urologue	Pontoise		contact@axoide.com
Pr	Olivier	Bouchot	Urologue	Nantes		obouchot@chu-nantes.fr
Dr	Julien	Carricaburu	Haute Autorité de santé Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades	2 av du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cédex	01 55 93 71 04	j.carricaburu@has-sante.fr
Pr	Jean-Michel	Chabot	Haute Autorité de Santé (HAS)	St Denis	01 55 93 70 03	m.chabot@has-sante.fr
Dr	Charles	Chanut	Service médical CRAM (médecin conseil régional)	Montpellier	04 67 12 96 41 / 40 / 39	mcr@ersm-langrou.cnamts.fr

Pr	Emmanuel	Chartier Kastler	Urologue	Paris Pitié		emmanuel.chartier-kastler@psl.aphp.fr
Dr	Patrick	Coloby	Urologue	Pontoise	0130754368	patrick.coloby@ch-pontoise.fr pcoloby@fc.horus-medical.fr
Pr	Luc	Cormier	Urologue	Nancy		lcormier@chu-nancy.fr
Pr	François	Cornud	Radiologue	Paris Cochin		frcornud@wanadoo.fr
Pr	Christian	Coulange	Urologue	Marseille	04 91 74 52 95 0609696120	christian.coulange@ap-hm.fr
Dr	Florence	Cousson-Gélie	Laboratoire de psychologie "Santé et Qualité de vie" EA 4139	Université V Segalen Bordeaux 2 3 Ter place de la Victoire 33076 Bordeaux Cedex	(33) 557571869 Secr :557571811	florence.gelie@ps.u-bordeaux2.fr
Pr	Stéphane	Culine	GETUG Oncologue	Créteil		stephane.culine@hmn.aphp.fr
Dr	Olivier	Cuvillier	Inserm U466, BP 84225, 31432 Toulouse Cedex 4			olivier.cuvillier@rangueil.inserm.fr olivier.cuvillier@ipbs.fr
Dr	Aline	Danzon	Epidémiologiste	Besançon		
Pr	Jean-Pierre	Daurès	IURC Montpellier EA 2415	Montpellier		Jean-Pierre.Daures@iurc.montp.inserm.fr
Dr	Jean-Louis	Davin	Urologue	Avignon		jl.davin@numericable.fr
Pr	Alexandre	de la Taille	Urologue	Créteil		adelataille@hotmail.com
Pr	Bernard	Debré	Rapporteur OPEPS Urologue	Hopital Cochin	0682747533	bdebre@assemblee-nationale.fr
Dr	Armelle	Desplanques	Haute Autorité de Santé (HAS)	St Denis		a.desplanques@has-sante.fr
Pr	Stéphane	Droupy	Urologue	Paris Bicêtre	06 11 85 86 76 0145213697	stephane.droupy@bct.ap-hop-paris.fr
Mme	Marie	Erbault	Haute Autorité de Santé (HAS)	St Denis		m.erbault@has-sante.fr
Dr	Pascal	Eschwege	Urologue	Paris Bicêtre		pascal.eschwege@bct.ap-hop-paris.fr
Dr	Antoine	Faix	Urologue	Montpellier		a.faix@languedoc-mutualite.fr
Pr	Jean François	Fléjou	Société Française de pathologie			jean-francois.flejou@sat.aphp.fr
Dr	Bernard	Garrigues	DIM	Aix en Provence	0607053213	bgarrigues@ch-aix.fr
Mme	Mariette	Gerber			06 14 50 78 15	mariette.gerber@wanadoo.fr
Dr	Jérôme	Grall	Urologue	Dijon	0380748954	grall.j@wanadoo.fr;j-

						s.grall@orange.fr
Dr	Michel	Guiu	Syndicat National des Médecins Anatomo-Cyto-Pathologistes Français (SNMACPF)	Perpignan		michelguiu@wanadoo.fr
Dr	François	IBORRA	ERSPC Tarn-Hérault (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)	Montpellier		fibor@wanadoo.fr
Pr	Jacques	Irani	Urologue	Poitiers	0549444444	j.irani@chu-poitiers.fr
Pr	Francis	Larra	Ligue contre le Cancer	Paris - Angers	01-53-55-24-23 02 41 88 90 21	larraf@ligue-cancer.net
Dr	Frédéric	LARRE				
Dr	Caroline	LATAPY	Chef de projet, Service Maladies Chroniques et Accompagnement des Malades	Haute Autorité de Santé 2 avenue du stade de France 93218 Saint Denis La Plaine CEDEX	01 55 93 71 79 06 14 05 40 88	c.latapy@has-sante.fr
Dr	Sabine	Laversin		Haute Autorité de Santé 2 avenue du stade de France 93218 Saint Denis La Plaine CEDEX	01 55 93 71 56 ou 01 49 36 99 28	s.laversin@has-sante.fr
Dr	Hervé	Le Doze	Urologue	BIARRITZ	0559224725	ledoze@aol.com
Dr	Martine	LE QUELLEC-NATHAN	INCa		01 41 10 50 00	
Dr	François	Lecuyer	Urologue	Besançon		FRANLEC@infonie.fr
Pr	Alain	LEGRAND	SFBC Pdt CH de Bicêtre – Laboratoire de Biochimie	78 rue du Général Leclerc 94275 Kremlin Bicètre CEDEX	01.45.21.35.68	
Pr	Bertrand	Lukacs	Urologue	Paris Tenon		b.lukacs@noos.fr
Pr	Philippe	Mangin	Urologue	Nancy		p.mangin@cerepp.org
Dr	Catherine	Mazerolles	Pathologiste	Toulouse		mazerolles.c@chu-toulouse.fr
Dr	Yvon	Merlière	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)		01.72.60.26.14 01726025 12	cathy.stevenard@cnamts.fr <yvon.merliere@cnamts.fr>
Dr	Jean-Pierre	Mignard	Urologue	St Brieux	0296016601	Mignard.jp@cja-armor.com; jpm.mignard@wanadoo.fr
Dr	Olivier	Miro	Département VEO - INCa	52, avenue André Morizet, 92513 Boulogne Billancourt Cedex	01 41 10 50 00	
Dr	Laurent	Molinier	Santé Publique	Toulouse		molinier.l@chu-toulouse.fr
Dr	Pierre	Mongiat Artus	Urologue	Paris St Louis		p.ma@wanadoo.fr
Dr	Jean-Luc	Moreau	Urologue	Nancy	0383373430	jlm.uro@wanadoo.fr
Pr	Francoise	MORNEX	SFRO	Lyon		francoise.mornex@chu-lyon.fr
Dr	Luc	MULTIGNER	Épidémiologiste	l'Inserm U625, Rennes		luc.multigner@rennes.inserm.fr
Dr	Yann	Neuzillet	Urologue	Marseille		yann.neuzillet@ap-hm.fr
Dr	Olivier	OBRECHT		Haute Autorité de Santé 2 avenue du stade de France 93218 Saint Denis La Plaine CEDEX	01 55 93 74 00	o.obrecht@has-sante.fr

Mme	M	Passouant	URCAM LR	Montpellier		marie-claude.passouant@urcam-langrou.cnamts.fr
Dr	Michel	Penaud	Urologue	Orléans		michel.peneau@chr-orleans.fr
Pr	Michael	Peyromaure	Urologue	Paris Cochin	0681308276	michael.peyromaure@cch.ap-hop-paris.fr michael.peyromaure@nck.aphp.fr
Dr	Thierry	Piéchaud	Urologue	Bordeaux	0556515677	Urologie.saint.augustin@wanadoo.fr
Mr	Denis	Pierre	Normind	Montpellier		pierre@normind.com
Dr	Dominique	Polton	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)		01.72.60.26.14	. @cnamts.fr
Dr	Frédérique	Pothier	HAS	St Denis		f.pothier@has-sante.fr
Dr	Denis	Prunet	Urologue	Royan	0546222467	denis.prunet@wanadoo.fr
Pr	Muriel	RAINFRAY	OncoGériatre	Hôpital Xavier Arnozan. Avenue du Haut Lévèque. 33604 PESSAC	05.57.65.65. 57	muriel.rainfray@chu-bordeaux.fr
Pr	François	Richard	Urologue	Paris Pitié		francois.richard@psl.ap-hop-paris.fr
Pr	Pierre	Richaud	Radiothérapeute	Bordeaux		richaud@bergonie.org
Dr	Nathalie	Riolacci	Haute Autorité de Santé (HAS)	St Denis		n.riolacci@has-sante.fr
Mr	François	Romaneix	Haute Autorité de Santé (HAS)			f.romaneix@has-sante.fr
Dr	Alain	Ruffion	Urologue	Lyon		alain.ruffion@chu-lyon.fr
Pr	Michel	Soulié	Urologue	Toulouse	0561322018	soulie.m@chu-toulouse.fr
Pr	Frédéric	Staerman	Urologue	Reims		fstaerman@chu-reims.fr
		Thuillier	Biol Meaux			
Mr	Stéfan	TIMIC	Secrétariat des Commissions et Groupes de travail	Académie nationale de médecine	01 42 34 57 86	
Dr	christophe	Tollon	Urologue	Toulouse	0561549686	tol@club-internet.fr
Dr	Brigitte	Tretarre	FRANCIM Registre Tumeurs Hérault Epidémiologiste	Montpellier		REGISTRE-TUMEUR@wanadoo.fr
Pr	Antoine	VALERI	urologue	CHU Brest, Hôpital de la Cavale Blanche, 29609 Brest	0298347170 (sec),	Antoine.Valeri@univ-brest.fr
Pr	Guy	Vallancien	Urologue	Paris IMM		guy.vallancien@imm.fr
Dr	Benoit	Vignes	Urologue	Versailles	0139638931	bvignes@ch-versailles.fr
Dr	Jérôme	VIGUIER	Responsable du Département Dépistage des Cancers Adjoint du Directeur de la Santé Publique	Institut National du Cancer 52, avenue André Morizet 92 513 Boulogne-Billancourt Cedex	01 41 10 50 00 Tél : 01 41 10 15 38	jviguier@institutcancer.fr
Pr	Marc	Zerbib	Urologue	Hopital Cochin - Paris	06 14 66 95 99 0158412748	marc.zerbib@cch.aphp.fr

Dr	Cécile	Fortanier	Economiste. Cellule d'Aide Méthodologique et d'Evaluation Médico-économique AP-HM / DRRC	Laboratoire de Santé Publique - Faculté de Médecine 27 Bd Jean Moulin 13385 Marseille	(04 91 3) 84744 / 84745	
Mr	abdelmalik	Koubi	INSEE		04.67.15.70.83	abdelmalik.koubi@insee.fr

Liste des Figures

Figure 1: Arbre décisionnel des pratiques des généralistes..... 272
Figure 2 : Représentation des trajectoires de diagnostic selon les recommandations de l'AFU274
Figure 3a : Représentation des trajectoires de diagnostic selon les recommandations du NCCN276
Figure 4: Fréquence des différents modes d'organisation pour la réalisation de la biopsie .. 287
Figure 5 : Synthèse des coûts 299
Figure 6: Répartition des coûts selon le diagnostic..... 300
Figure 7 : Proportion des stratégies thérapeutiques en fonction de l'âge des patients..... 310
Figure 8: Proportion cumulée des stratégies thérapeutiques en fonction de l'âge des patients311
Figure 9 : Histogramme des coûts totaux de prise en charge..... 315
Figure 10a : Répartition des différents postes de dépense en % du coût moyen total de la stratégie radiothérapie 318
Figure 11 : Représentation graphique de l'estimation par modèle GLM..... 321
Figure 12 : Estimations des paramètre de la modélisation GLM du coût par intervalle..... 323
Figure 13 : Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate 324

Liste des tableaux :

Tableau 1: Tarifs des actes médicaux et des consultations du dépistage du cancer de la prostate (recommandations AFU) 281
Tableau 2: Tarifs des actes et des consultations du dépistage du cancer de la prostate (en pratique courante) 282
Tableau 3: Tarifs des actes et des consultations du bilan complémentaire 284
Tableau 4: Valorisation du coût moyen par patient, du bilan pré-biopsique en fonction de la fréquence d'utilisation des examens 286
Tableau 5: Valorisation du coût moyen par patient du bilan sanguin 286
Tableau 6: Tarifs des actes médicaux, des consultations et des hospitalisations pour une biopsie288
Tableau 7 : Valorisation du coût moyen d'une biopsie 289
Tableau 8: Valorisation du coût de la biopsie 289
Tableau 9: Valorisation du coût du bilan d'extension 297
Tableau 10: Tarif du curâge ganglionnaire 298
Tableau 11: Coût moyen de la démarche du choix du traitement 298
Tableau 12: Synthèse des coûts moyens par patient 299
Tableau 13 *:* Stade de la maladie au moment du diagnostic 309
Tableau 14*:* Répartition des stratégies thérapeutiques initiales 309
Tableau 15: Répartition des stratégies thérapeutiques initiales en fonction du stade de la maladie et du département* 312
Tableau 16 : Stade de la maladie en fonction des stratégies thérapeutiques 313
Tableau 17 : Répartition de l'âge des patients traités en première intention par hormonothérapie pour un cancer de stade localisé 313
Tableau 18 : Répartition selon le secteur de soins de la première prise en charge thérapeutique et le département 314
Tableau 19 *:* Répartition des stratégies thérapeutiques initiales en fonction du stade de la maladie et du secteur d'entrée dans le système de soins 314
Tableau 20 : Coût moyen par tranche d'âge 315
Tableau 21 : Coût moyen des stratégies thérapeutiques initiales en fonction du stade de la maladie et du département 317
Tableau 22 : Coûts moyens des complications 320
Tableau 23 : Estimation des paramètres de la modélisation GLM 320
Tableau 24 : Coût moyen des six premiers mois selon la stratégie de prise en charge 322
Tableau 25 : Estimation du coût moyen par simulations de Monte-Carlo 327
Tableau 26 : Proportion de cas de cancer selon la tranche d'âge 328
Tableau 27 : Proportions de cancers localisés, avancés, métastasés en fonction de la classe d'âge et de l'hypothèse considérée 328
Tableau 28 : Estimation du coût moyen avec les proportions des classes d'âge observées en 1995 329
Tableau 29 : Estimation du coût moyen avec les proportions des classes d'âge observées en 2000 329
Tableau 30 : Estimation du coût moyen avec les proportions des classes d'âge observées en 2005 329

RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

1. Eisinger, F., et al., *Cancer screening in France: subjects' and physicians' attitudes.* Cancer Causes Control, 2008. **19**(4): p. 431-4.
2. Yves, B., et al., *[The prostate: how to treat this symbol of male vulnerability? An Association Francaise d'Urologie (AFU)-IPSOS qualitative survey].* Prog Urol, 2007. **17**(2): p. 199-202.
3. Soulie, M., et al., *[Prostatic cancers].* Prog Urol, 2007. **17**(6): p. 1159-230.
4. de Koning, H.J., et al., *Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial.* Int J Cancer, 2002. **97**(2): p. 237-44.
5. Gohagan, J.K., et al., *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status.* Control Clin Trials, 2000. **21**(6 Suppl): p. 251S-272S.
6. Grubb, R.L., 3rd, et al., *Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial.* BJU Int, 2008. **102**(11): p. 1524-30.
7. Labrie, F., et al., *Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial.* Prostate, 2004. **59**(3): p. 311-8.
8. Auvinen, A., et al., *Prospective evaluation plan for randomised trials of prostate cancer screening. The International Prostate Cancer Screening Trial Evaluation Group.* J Med Screen, 1996. **3**(2): p. 97-104.
9. Guy, L., et al., *[General practical survey of individual prostate cancer screening].* Prog Urol, 2008. **18**(1): p. 46-52.
10. Villers, A., et al., *[Prostate cancer screening].* Prog Urol, 2003. **13**(2): p. 209-14.
11. Bruyere, F., et al., *Technique de réalisation des biopsies prostatiques dans la région centre.* Prog Urol, 2005. **15**(3): p. 427-32.
12. Andriole, G.L., et al., *Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(6): p. 433-8.
13. Hugosson, J., et al., *Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma.* Cancer, 2004. **100**(7): p. 1397-405.
14. Catalona, W.J., et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.* N Engl J Med, 1991. **324**(17): p. 1156-61.
15. Thompson, I.M., et al., *Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(8): p. 529-34.
16. Catalona, W.J., et al., *Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer.* Urology, 2000. **55**(6): p. 791-5.
17. Aus, G., et al., *Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study.* Arch Intern Med, 2005. **165**(16): p. 1857-61.
18. Thompson, I.M., et al., *Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower.* JAMA, 2005. **294**(1): p. 66-70.
19. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentâge of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial.* JAMA, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
20. Roddam, A.W., 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**(3): p. 386-99; discussion 398-9.
21. Carter, H.B., et al., *Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity.* Urology, 1995. **45**(4): p. 591-6.
22. Smith, D.S. and W.J. Catalona, *Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection.* J Urol, 1994. **152**(4): p. 1163-7.
23. Fang, J., et al., *PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml.* Urology, 2002. **59**(6): p. 889-93; discussion 893-4.

24. D'Amico, A.V., et al., *Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy.* N Engl J Med, 2004. **351**(2): p. 125-35.
25. Raaijmakers, R., et al., *Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam.* Urology, 2004. **63**(2): p. 316-20.
26. Roobol, M.J., et al., *Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM).* Urology, 2004. **63**(2): p. 309-13; discussion 313-5.
27. Kikuchi, E., et al., *Prostate specific antigen adjusted for transition zone volume: the most powerful method for detecting prostate carcinoma.* Cancer, 2000. **89**(4): p. 842-9.
28. Djavan, B., 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**(3): p. 517-22.
29. Ohi, M., et al., *Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml.* Eur Urol, 2004. **45**(1): p. 92-6; discussion 96-7.
30. Horninger, W., et al., *Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels.* Prostate, 1998. **37**(3): p. 133-7; discussion 138-9.
31. Mistry, K. and G. Cable, *Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma.* J Am Board Fam Pract, 2003. **16**(2): p. 95-101.
32. Yossepowitch, O., *Digital rectal examination remains an important screening tool for prostate cancer.* Eur Urol, 2008. **54**(3): p. 483-4.
33. Gosselaar, C., et al., *Digital Rectal Examination and the Diagnosis of Prostate Cancer-a Study Based on 8 Years and Three Screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam.* Eur Urol, 2008.
34. Okotie, O.T., et al., *Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only.* Urology, 2007. **70**(6): p. 1117-20.
35. Gosselaar, C., et al., *Screening for prostate cancer at low PSA range: the impact of digital rectal examination on tumor incidence and tumor characteristics.* Prostate, 2007. **67**(2): p. 154-61.
36. Belot, A., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005.* Rev Epidemiol Sante Publique, 2008. **56**(3): p. 159-75.
37. Cherié-Chaline, L. and M. Boussac, *Variatios géographiques de décès par cancers accessibles au dépistage dans les régions métropolitaines. France 1998-2002.* BEH 2007, 2007(9-10).
38. Colonna, M., et al., *[Some interpretation of regional estimates of the incidence of cancer in France over the period 1980-2005.].* Rev Epidemiol Sante Publique, 2008. **56**(6): p. 434-40.
39. Sant, M., et al., *EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary.* Ann Oncol, 2003. **14 Suppl 5**: p. v61-118.
40. Bauvin, E., et al., *Medical and non-medical determinants of prostate cancer manâgement: a population-based study.* Eur J Cancer, 2003. **39**(16): p. 2364-71.
41. Colonna, M., et al., *Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012.* Eur J Cancer, 2008. **44**(1): p. 115-22.

RÉFÉRENCES VALEUR DIAGNOSTIQUE DES TESTS DES DÉPISTAGE

[1] Eléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate HAS Recommandations 2004.
[2] Rapport du contrôle de marché des dispositifs de dosage du PSA total, PSA libre et PSA complexé. IBS 2007; 22(4): 247–259.
[3] Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997; 277: 1452–1455.
[4] Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for PSA libre % in Detecting Prostate Cancer 157 predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. J Urol 1997; 158: 2162–2167.
[5] Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The effect of prostate volume, âge, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentâge of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. J Urol 1998; 159: 1234–1237.

[6] Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/mL prostate specific antigen. J Urol. 1998; 159(3): 899-903.
[7] Schroder FH. et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. J Urol 2000; 163(3): 806-12.
[8] Babaian RJ. et al. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. J Urol 2001; 165(3): 757-60.
[9] Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, Marberger M. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. J Urol. 2000; 163(4): 1144-8
[10] Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. Urology. 2000; 55(6): 791-5.
[11] Richardson TD, Oesterling JE. Âge-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. Urol Clin North Am. 1997; 24(2): 339-51.
[12] Nixon RG, Brawer MK. Enhancing the specificity of prostate-specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and âge-specific reference ranges. BJ Urol 1997; 79 suppl (1): 61-67.
[13] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. JAMA 1993; 270: 860-4.
[14] Oesterling J.E. Âge specific reference ranges for serum PSA. N. Engl. J. Med., 1996; 335(5): 345-6.
[15] Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. J Urol. 2007; 177(3): 899-902.
[16] Lilja H, Björk T, Abrahamsson PA et al. Improved separation between normals, benign prostatic hyperplasia(BPH) and carcinoma of the prostate (CANCER DE LA PROSTATE) by measuring free (F), complexed (C) and total concentrations (T) of prostate specific antigen (PSA). Jurol 1994; 151:400A.
[17] Catalona W, Smith D, Wolfert R, Wang T, Rittenhouse H, Ratliff T. Increased specificity of PSA screening through measurement of percentâge free PSA in serum. J Urol 1995; 153: 312A.
[18] Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. Urology 1998; 52:372-8.
[19] Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. BJU Int. 2004;94(1):47-50.
[20] Stenman U.H et al. Prostate-Specific Antigen and other prostate cancer markers. Urol., 2000, 56, 893-8.
[21] BALK SP. et al. Biology of Prostate-Specific-Antigen. J. Clin. Oncol., 2003, 21(2), 383-391.
[22] Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, Katir D, Amirkhan A, Rittenhouse HG. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. Clin Chem. 2004;50(6):1017-25.
[23] Peyromaure M, Fulla Y, Debre B, Dinh-Xuan AT. Pro PSA: a "pro-cancer" form of PSA? Med Hypotheses 2005;64:92–5.
[24] L. Rigollet, S. Chauvelier, G. Schuch, A. Prigent, AS. Gauchez. Précurseurs et derives du PSA : nouveaux marqueurs dans les pathologies prostatiques. IBS 2007 ; 22 : 101-6.
[25] Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, et al. Use of human glandular kallicrein 2 for the detection of prostate cancer : preliminary analysis. Urology 1999; 54:839-45.
[26] Becker C, Piironen T, Kiviniemi J, et al. Sensitive and specific immuno-detection of human glandular kallikrein 2 in serum. Clin Chem 2000; 46:198-206.
[27] Peyromaure M, Goulvestre C, Fulla Y, Grabar S, Debre B, Dinh-Xuan AT. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients undergoing prostate biopsy for suspicion of prostate cancer. Urology. 2005 Sep;66(3):687-91.
[28] Peyromaure M, Badoual C, Camparo P, Grabar S, Goulvestre C, Fulla Y, Vieillefond A, Mao K, Dinh-Xuan AT. Plasma levels and expression of vascular endothelial growth factor-A in human localized prostate cancer. Oncol Rep. 2007 Jul; 18(1): 145-9.
[29] Finne P, Finne R, Bangma C, Hugosson J, Hakama M, Auvinen A, Stenman UH. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. Int J Cancer. 2000;111(2):310-5.
[30] MW. Kattan, JA. Eastham, TM. Wheeler, et al. Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. J. Urol. 2003; 170: 1792-7.
[31] Stephan C, Xu C, Cammann H, Graefen M, Haese A, Huland H, Semjonow A, Diamandis EP, Remzi M, Djavan B, Wildhâgen MF, Blijenberg BG, Finne P, Stenman UH, Jung K, Meyer HA. Assay-specific artificial neural networks for five different PSA assays and populations with PSA 2-10 ng/ml in 4,480 men. World J Urol. 2007; 25(1): 95-103.

RÉFÉRENCES ÉTUDE MÉDICO-ÉCONOMIQUE

(1) Mammographic screening for breast cancer: few new data. Prescrire International, 2008;17:24-7.
(2) L. Guy, E. van de Steene, N. Védrine, M. Teissonnière, J.-P. Boiteux Étude de pratique des médecins généralistes concernant le dépistage individuel opportuniste du cancer de la prostate. Prog Urol, 2008;18:46-52.
(3) K. Perez-Niddam, F. Thoral, S. Charvet-Protat. Economic evaluation of a prostate cancer screening program in France: a decision model. Oncol Hematology, 1999;32:167–73.
(4) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 2003;349:215-24.
(5) Brosman AS. Précancerous lesions of the prostate. WebMD, 2008.
(6) Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol, 2005;173:70-2.
(7) Âgence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation National. Base Nationale MCO. http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0004400001FF, consulté le 21 Novembre 2008.
(8) Association française d'urologie et Urofrance l'urologie en France. http://www.urofrance.org/, consulté le 2 Décembre 2008.
(9) Bruyère F, Cros L, Destembert B, Turban N, Dumon R, Freslon L, Malavialle F, Houin P, Badiere H, Charlon R, Lanson Y. Technique de réalisation des biopsies prostatiques dans la région centre. Prog Urol, 2005;15:427-32.
(10) Molinier L, Bauvin E, Combescure C, Castelli C, Rebillard X, Soulié M, Daurès JP, Grosclaude P. Methodological Considerations in Cost of Prostate Cancer Studies: A Systematic Review. Value Health, 2008;11:878-85.
(11) National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. http://seer.cancer.gov/faststats/sites.php?site=Prostate+Cancer&stat=Definitions, consulté le 19 Avril 2007.
(12) Goodman CM. The Delphi technique: a critique. J adv Nurs, 1987;12:729-34.
(13) Jonsson E. Economics in clinical cancer research: methodology and assessment. Biomed Pharmacother, 1988;42:645-52.
(14) Bauvin E, Molinier L, Dervaux B, Soulié M, Selke B, Latorzeff I, Villers A, Bachaud JM, Elias A, Grosclaude P. Reconstitution économique de la prise en charge d'une pathologie faisant l'objet d'un registre épidémiologique : étude de faisabilité à propos du cancer localisé de la prostate. J Econ Med, 2003;21:187-201.
(15) Bauvin E, Molinier L, Dervaux B, Soulié M, Latorzeff I, Bachaud JM, Villers A, Elias A, Grosclaude P. Coût et efficacité des stratégies de prise en charge thérapeutiques du cancer localisé de prostate : étude de faisabilité en population générale. Prog Urol, 2003;13:618-23.
(16) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third edition, Oxford University Press, Oxford 2005.
(17) Collège des économistes de la santé: http://www.ces-asso.org/Pages/defaut_fr.htm, consulté le 15 Novembre 2008.
(18) Remontet L, Buemi A, Velten M, Jougla E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille Sanitaire, Paris 2002;79-81.
(19) INVS tableaux d'incidences : http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default, consulté le 5 Décembre 2008.
(20) Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. The dilemma of prostate cancer-a growing human and economic burden irrespective of treatment strategies. Acta Oncol, 1997;36:681-7.
(21) Koopmanschap MA, van Roijen L, Bonneux L, Barendregt JJ. Current and future costs of cancer. Eur J Cancer, 1994;30:60-5.
(22) Carlsson P, Hjertberg H, Jönsson B, Varenhorst E. The cost of prostatic cancer in a defined population. Scand J Urol Nephrol, 1989;23:93-6.
(23) Holmberg H, Carlsson P, Kalman D, Varenhorst E. Impact on health service costs of medical technologies used in manâgement of prostatic cancer. Scand J Urol Nephrol, 1998;32:195-9.
(24) Sennfält K, Carlsson P, Thorfinn J, Frisk J, Henriksson M, Varenhorst E. Technological changes in the manâgement of prostate cancer result in increased healthcare costs. A retrospective study in a defined Swedish population. Scand J Urol Nephrol, 2003;37:226-31.
(25) Norlund A, Alvegard T, Lithman T, Merlo J, Noreen D. Prostate cancer. Prevalence-based healthcare costs. Scand J Urol Nephrol, 2003;37:371-5.
(26) Litwin MS, Pasta DJ, Stoddard ML, Henning JM, Carroll PR. Epidemiological trends and financial outcomes in radical prostatectomy among Medicare beneficiaries, 1991 to 1993. J Urol, 1998;160:445-8.
(27) Max W, Rice DP, Sung HY, Michel M, Breuer W, Zhang X. The economic burden of prostate cancer, California, 1998. Cancer, 2002;94:2906-13.

(28) Sangar VK, Ragavan N, Matanhelia SS, Watson MW, Blades RA. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. BJU International, 2005;95:59-63.
(29) Haillot O, Villers A, Soulié M, Baron JC. Dépistage du cancer de la prostate (IV). Approche économique: les coûts des tests de dépistage et des traitements. Prog Urol, 1998;8:517-23.
(30) Amalric F. Analyse économique des coûts du cancer en France. Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt 2007.
(31) Evaluation médico-économique de la curiethérapie dans le cancer localisé de la prostate comparée à la prostatectomie radicale et à la radiothérapie externe. Programme STIC 2000.
(32) Bishop JF, Macarounas-Kirchman K. The pharmacoeconomics of cancer therapies. Semin Oncol, 1997;24:S106-S111.

Bibliographie OPEPS 1.26 : facteurs biologiques d'agressivité tumorale et pronostiques : voies de recherche actuelles et perspectives

1. Reiter RE, Gu Z, Watabe T, et al. Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. Feb 17 1998;95(4):1735-1740.
2. Gu Z, Thomas G, Yamashiro J, et al. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high gleason score, advanced stâge and bone metastasis in prostate cancer. Oncogene. Mar 2 2000;19(10):1288-1296.
3. Han KR, Seligson DB, Liu X, et al. Prostate stem cell antigen expression is associated with gleason score, seminal vesicle invasion and cancer de la prostate sular invasion in prostate cancer. J Urol. Mar 2004;171(3):1117-1121.
4. Lam JS, Yamashiro J, Shintaku IP, et al. Prostate stem cell antigen is overexpressed in prostate cancer metastases. Clin Cancer Res. Apr 1 2005;11(7):2591-2596.
5. Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, et al. Reverse transcription-polymerase chain reaction detection of prostate-specific antigen, prostate-specific membrane antigen, and prostate stem cell antigen in one milliliter of peripheral blood: value for the staging of prostate cancer. Clin Cancer Res. Jun 2002;8(6):1794-1799.
6. Leyton JV, Olafsen T, Lepin EJ, et al. Humanized radioiodinated minibody for imaging of prostate stem cell antigen-expressing tumors. Clin Cancer Res. Nov 15 2008;14(22):7488-7496.
7. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. Prostate. 1988;12(1):29-38.
8. Nam RK, Reeves JR, Toi A, et al. A novel serum marker, total prostate secretory protein of 94 amino acids, improves prostate cancer detection and helps identify high grade cancers at diagnosis. J Urol. Apr 2006;175(4):1291-1297.
9. Abrahamsson PA, Lilja H, Falkmer S, Wadstrom LB. Immunohistochemical distribution of the three predominant secretory proteins in the parenchyma of hyperplastic and neoplastic prostate glands. Prostate. 1988;12(1):39-46.
10. Reeves JR, Xuan JW, Arfanis K, et al. Identification, purification and characterization of a novel human blood protein with binding affinity for prostate secretory protein of 94 amino acids. Biochem J. Jan 1 2005;385(Pt 1):105-114.
11. Reeves JR, Dulude H, Panchal C, Daigneault L, Ramnani DM. Prognostic value of prostate secretory protein of 94 amino acids and its binding protein after radical prostatectomy. Clin Cancer Res. Oct 15 2006;12(20 Pt 1):6018-6022.
12. Bjartell AS, Al-Ahmadie H, Serio AM, et al. Association of cysteine-rich secretory protein 3 and beta-microseminoprotein with outcome after radical prostatectomy. Clin Cancer Res. Jul 15 2007;13(14):4130-4138.
13. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. Nat Genet. Mar 2008;40(3):316-321.
14. Thomas G, Jacobs KB, Yeâger M, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. Nat Genet. Mar 2008;40(3):310-315.
15. Getzenberg RH, Pienta KJ, Huang EY, Coffey DS. Identification of nuclear matrix proteins in the cancer and normal rat prostate. Cancer Res. Dec 15 1991;51(24):6514-6520.
16. Lakshmanan Y, Subong EN, Partin AW. Differential nuclear matrix protein expression in prostate cancers: correlation with pathologic stâge. J Urol. Apr 1998;159(4):1354-1358.
17. Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, et al. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. J Urol. Apr 2004;171(4):1419-1423.

18. Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, Haba R, Ishikawa M, Kakehi Y. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. J Urol. Aug 2005;174(2):514-518.
19. Paul B, Dhir R, Landsittel D, Hitchens MR, Getzenberg RH. Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen. Cancer Res. May 15 2005;65(10):4097-4100.
20. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. Urology. Apr 2007;69(4):714-720.
21. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. Curr Pharm Des. 2004;10(1):39-49.
22. Gavrilov D, Kenzior O, Evans M, Calaluce R, Folk WR. Expression of urokinase plasminogen activator and receptor in conjunction with the ets family and AP-1 complex transcription factors in high grade prostate cancers. Eur J Cancer. May 2001;37(8):1033-1040.
23. Usher PA, Thomsen OF, Iversen P, et al. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and type-1 inhibitor in malignant and benign prostate tissue. Int J Cancer. Mar 1 2005;113(6):870-880.
24. Cozzi PJ, Wang J, Delprado W, et al. Evaluation of urokinase plasminogen activator and its receptor in different grades of human prostate cancer. Hum Pathol. Nov 2006;37(11):1442-1451.
25. Pulukuri SM, Estes N, Patel J, Rao JS. Demethylation-linked activation of urokinase plasminogen activator is involved in progression of prostate cancer. Cancer Res. Feb 1 2007;67(3):930-939.
26. Miyake H, Hara I, Yamanaka K, Arakawa S, Kamidono S. Elevation of urokinase-type plasminogen activator and its receptor densities as new predictors of disease progression and prognosis in men with prostate cancer. Int J Oncol. Mar 1999;14(3):535-541.
27. Miyake H, Hara I, Yamanaka K, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S. Elevation of serum levels of urokinase-type plasminogen activator and its receptor is associated with disease progression and prognosis in patients with prostate cancer. Prostate. May 1999;39(2):123-129.
28. Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD, et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. J Clin Oncol. Feb 1 2007;25(4):349-355.
29. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. Nov 22 1994;91(24):11733-11737.
30. Bastian PJ, Yegnasubramanian S, Palapattu GS, et al. Molecular biomarker in prostate cancer: the role of CpG island hypermethylation. Eur Urol. Dec 2004;46(6):698-708.
31. Bastian PJ, Palapattu GS, Lin X, et al. Preoperative serum DNA GSTP1 CpG island hypermethylation and the risk of early prostate-specific antigen recurrence following radical prostatectomy. Clin Cancer Res. Jun 1 2005;11(11):4037-4043.
32. Roupret M, Hupertan V, Catto JW, et al. Promoter hypermethylation in circulating blood cells identifies prostate cancer progression. Int J Cancer. Feb 15 2008;122(4):952-956.
33. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science. Oct 28 2005;310(5748):644-648.
34. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. Nat Rev Cancer. Jul 2008;8(7):497-511.
35. Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S, et al. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome. Oncogene. May 26 2005;24(23):3847-3852.
36. Yoshimoto M, Joshua AM, Chilton-Macneill S, et al. Three-color FISH analysis of TMPRSS2/ERG fusions in prostate cancer indicates that genomic microdeletion of chromosome 21 is associated with rearrangement. Neoplasia. Jun 2006;8(6):465-469.
37. Winnes M, Lissbrant E, Damber JE, Stenman G. Molecular genetic analyses of the TMPRSS2-ERG and TMPRSS2-ETV1 gene fusions in 50 cases of prostate cancer. Oncol Rep. May 2007;17(5):1033-1036.
38. Lapointe J, Kim YH, Miller MA, et al. A variant TMPRSS2 isoform and ERG fusion product in prostate cancer with implications for molecular diagnosis. Mod Pathol. Apr 2007;20(4):467-473.
39. Wang J, Cai Y, Ren C, Ittmann M. Expression of variant TMPRSS2/ERG fusion messenger RNAs is associated with aggressive prostate cancer. Cancer Res. Sep 1 2006;66(17):8347-8351.
40. Demichelis F, Rubin MA. TMPRSS2-ETS fusion prostate cancer: biological and clinical implications. J Clin Pathol. Nov 2007;60(11):1185-1186.
41. Nam RK, Sugar L, Yang W, et al. Expression of the TMPRSS2:ERG fusion gene predicts cancer recurrence after surgery for localised prostate cancer. Br J Cancer. Dec 17 2007;97(12):1690-1695.
42. Nam RK, Sugar L, Wang Z, et al. Expression of TMPRSS2:ERG gene fusion in prostate cancer cells is an important prognostic factor for cancer progression. Cancer Biol Ther. Jan 2007;6(1):40-45.
43. Mao X, Shaw G, James SY, et al. Detection of TMPRSS2:ERG fusion gene in circulating prostate cancer cells. Asian J Androl. May 2008;10(3):467-473.

44. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. Neoplasia. Oct 2006;8(10):885-888.
45. Laxman B, Morris DS, Yu J, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. Cancer Res. Feb 1 2008;68(3):645-649.
46. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. Clin Cancer Res. Sep 1 2007;13(17):5103-5108.
47. Hermans KG, Bressers AA, van der Korput HA, Dits NF, Jenster G, Trapman J. Two unique novel prostate-specific and androgen-regulated fusion partners of ETV4 in prostate cancer. Cancer Res. May 1 2008;68(9):3094-3098.
48. Dong JT. Prevalent mutations in prostate cancer. J Cell Biochem. Feb 15 2006;97(3):433-447.
49. Matsuyama H, Pan Y, Oba K, et al. Deletions on chromosome 8p22 may predict disease progression as well as pathological staging in prostate cancer. Clin Cancer Res. Oct 2001;7(10):3139-3143.
50. Lu T, Hano H. Deletion at chromosome arms 6q16-22 and 10q22.3-23.1 associated with initiation of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008;11(4):357-361.
51. Dong JT, Chen C, Stultz BG, Isaacs JT, Frierson HF, Jr. Deletion at 13q21 is associated with aggressive prostate cancers. Cancer Res. Jul 15 2000;60(14):3880-3883.
52. Kibel AS, Faith DA, Bova GS, Isaacs WB. Loss of heterozygosity at 12P12-13 in primary and metastatic prostate adenocarcinoma. J Urol. Jul 2000;164(1):192-196.
53. Matsuyama H, Oba K, Matsuda K, et al. Haploinsufficiency of 8p22 may influence cancer-specific survival in prostate cancer. Cancer Genet Cytogenet. Apr 1 2007;174(1):24-34.
54. Thuret R, Chantrel-Groussard K, Azzouzi AR, et al. Clinical relevance of genetic instability in prostatic cells obtained by prostatic massage in early prostate cancer. Br J Cancer. Jan 31 2005;92(2):236-240.
55. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res. Dec 1 1999;59(23):5975-5979.
56. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. Cancer Res. May 1 2002;62(9):2695-2698.
57. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol. Jul 2003;44(1):8-15; discussion 15-16.
58. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem. Jun 2006;52(6):1089-1095.
59. van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. Clin Cancer Res. Feb 1 2007;13(3):939-943.
60. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. Urology. Mar 2007;69(3):532-535.
61. Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, et al. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. Clin Chim Acta. Mar 2008;389(1-2):1-6.
62. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol. Apr 2008;179(4):1587-1592.
63. van Gils MP, Cornel EB, Hessels D, et al. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. Prostate. Jun 1 2007;67(8):881-887.
64. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. J Urol. May 2008;179(5):1804-1809; discussion 1809-1810.
65. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. Eur Urol. Nov 2008;54(5):1081-1088.
66. Wanders RJ, Vreken P, Ferdinandusse S, et al. Peroxisomal fatty acid alpha- and beta-oxidation in humans: enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. Biochem Soc Trans. May 2001;29(Pt 2):250-267.
67. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. Front Biosci. 2006;11:1388-1413.
68. Luo J, Zha S, Gâge WR, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. Cancer Res. Apr 15 2002;62(8):2220-2226.
69. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, et al. alpha-Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. JAMA. Apr 3 2002;287(13):1662-1670.
70. Rhodes DR, Barrette TR, Rubin MA, Ghosh D, Chinnaiyan AM. Meta-analysis of microarrays: interstudy validation of gene expression profiles reveals pathway dysregulation in prostate cancer. Cancer Res. Aug 1 2002;62(15):4427-4433.

71. Zielie PJ, Mobley JA, Ebb RG, Jiang Z, Blute RD, Ho SM. A novel diagnostic test for prostate cancer emerges from the determination of alpha-methylacyl-coenzyme a racemase in prostatic secretions. J Urol. Sep 2004;172(3):1130-1133.
72. Zehentner BK, Secrist H, Zhang X, et al. Detection of alpha-methylacyl-coenzyme-A racemase transcripts in blood and urine samples of prostate cancer patients. Mol Diagn Ther. 2006;10(6):397-403.
73. Rogers CG, Yan G, Zha S, et al. Prostate cancer detection on urinalysis for alpha methylacyl coenzyme a racemase protein. J Urol. Oct 2004;172(4 Pt 1):1501-1503.
74. Kuefer R, Varambally S, Zhou M, et al. alpha-Methylacyl-CoA racemase: expression levels of this novel cancer biomarker depend on tumor differentiation. Am J Pathol. Sep 2002;161(3):841-848.
75. Rubin MA, Zerkowski MP, Camp RL, et al. Quantitative determination of expression of the prostate cancer protein alpha-methylacyl-CoA racemase using automated quantitative analysis (AQUA): a novel paradigm for automated and continuous biomarker measurements. Am J Pathol. Mar 2004;164(3):831-840.
76. Rubin MA, Bismar TA, Andren O, et al. Decreased alpha-methylacyl CoA racemase expression in localized prostate cancer is associated with an increased rate of biochemical recurrence and cancer-specific death. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Jun 2005;14(6):1424-1432.
77. Medina PP, Slack FJ. microRNAs and cancer: an overview. Cell Cycle. Aug 15 2008;7(16):2485-2492.
78. Porkka KP, Pfeiffer MJ, Waltering KK, Vessella RL, Tammela TL, Visakorpi T. MicroRNA expression profiling in prostate cancer. Cancer Res. Jul 1 2007;67(13):6130-6135.
79. Ambs S, Prueitt RL, Yi M, et al. Genomic profiling of microRNA and messenger RNA reveals deregulated microRNA expression in prostate cancer. Cancer Res. Aug 1 2008;68(15):6162-6170.
80. Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. Proc Natl Acad Sci U S A. Feb 14 2006;103(7):2257-2261.
81. Ozen M, Creighton CJ, Ozdemir M, Ittmann M. Widespread deregulation of microRNA expression in human prostate cancer. Oncogene. Mar 13 2008;27(12):1788-1793.
82. Varambally S, Cao Q, Mani RS, et al. Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer. Science. Dec 12 2008;322(5908):1695-1699.
83. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci U S A. Jul 29 2008;105(30):10513-10518.
84. Schostak M, Schwall GP, Poznanovic S, et al. Annexin A3 in urine: a highly specific noninvasive marker for prostate cancer early detection. J Urol. Jan 2009;181(1):343-353.
85. Kollermann J, Schlomm T, Bang H, et al. Expression and prognostic relevance of annexin a3 in prostate cancer. Eur Urol. Dec 2008;54(6):1314-1323.
86. Shariat SF, Menesses-Diaz A, Kim IY, Muramoto M, Wheeler TM, Slawin KM. Tissue expression of transforming growth factor-beta1 and its receptors: correlation with pathologic features and biochemical progression in patients undergoing radical prostatectomy. Urology. Jun 2004;63(6):1191-1197.
87. Shariat SF, Walz J, Roehrborn CG, et al. Early postoperative plasma transforming growth factor-beta1 is a strong predictor of biochemical progression after radical prostatectomy. J Urol. Apr 2008;179(4):1593-1597.
88. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. BMC Med. 2008;6:19.
89. Steuber T, Vickers AJ, Haese A, et al. Risk assessment for biochemical recurrence prior to radical prostatectomy: significant enhancement contributed by human glandular kallikrein 2 (hK2) and free prostate specific antigen (PSA) in men with moderate PSA-elevation in serum. Int J Cancer. Mar 1 2006;118(5):1234-1240.
90. Miyake H, Hara I, Eto H. Serum level of cathepsin B and its density in men with prostate cancer as novel markers of disease progression. Anticancer Res. Jul-Aug 2004;24(4):2573-2577.
91. Grizzle WE, Semmes OJ, Basler J, et al. The early detection research network surface-enhanced laser desorption and ionization prostate cancer detection study: A study in biomarker validation in genitourinary oncology. Urol Oncol. Jul-Aug 2004;22(4):337-343.
92. Wang X, Yu J, Sreekumar A, et al. Autoantibody signatures in prostate cancer. N Engl J Med. Sep 22 2005;353(12):1224-1235.
93. Harty JI, Blicblum S, Amin M. In vitro technique for isolating prostatic cells from blood. J Surg Res. Apr 1979;26(4):411-416.
94. de la Taille A, Olsson CA, Buttyan R, et al. Blood-based reverse transcriptase polymerase chain reaction assays for prostatic specific antigen: long term follow-up confirms the potential utility of this assay in identifying patients more likely to have biochemical recurrence (rising PSA) following radical prostatectomy. Int J Cancer. Aug 20 1999;84(4):360-364.
95. Alix-Panabieres C, Riethdorf S, Pantel K. Circulating tumor cells and bone marrow micrometastasis. Clin Cancer Res. Aug 15 2008;14(16):5013-5021.

XXXXXXXXXX. Action OPEPS

II - Spécificités du cancer de la prostate avant 50 ans : les traitements

1) La prostatectomie totale

Quelques études ont analysé les résultats de la prostatectomie totale dans la population jeune. Ces études rétrospectives portant sur des effectifs réduits aboutissent à des résultats contradictoires.

Résultats carcinologiques

En 1995, une étude Américaine a analysé l'impact de l'âge sur la survie sans récidive biologique après prostatectomie totale [Smith 1995]. Le taux de récidive biologique était significativement plus bas chez les patients de moins de 50 ans que chez les patients plus âgés.
Ce résultat a été confirmé par une étude multicentrique publiée en 2000 [Smith 2000]. Dans cette analyse, les cancers des 79 patients de moins de 50 ans étaient de meilleur pronostic que ceux des 398 patients âgés de 51 à 69 ans. Alors que la répartition des stades cliniques était similaire entre les deux groupes, le taux moyen de PSA pré-opératoire était plus bas et le taux de tumeurs localisées (stades pT2) était plus élevé chez les patients jeunes que chez les patients de plus de 50 ans. L'âge jeune était significativement associé à un taux de récidive biologique plus bas, l'âge restant un facteur pronostique indépendant après ajustement sur le stade pathologique et le PSA. Cependant, cette étude présentait une limite majeure : le faible recul après l'intervention (2,8 ans en moyenne).
L'équipe du Johns Hopkins hospital a rapporté les résultats de la prostatectomie totale chez 2897 patients opérés entre 1982 et 2001, parmi lesquels 341 avaient moins de 50 ans [Khan 2003]. Cette étude tend à conforter les résultats des 2 deux précédentes. Les taux de survie sans récidive biologique à 5, 10 et 15 ans étaient comparables entre les groupes d'âge avant 70 ans mais significativement meilleurs chez les patients jeunes (< 50 ans, 50-59 ans et 60-69 ans) que dans le groupe ≥ 70 ans : 88%, 81% et 69% contre 72%, 58%, et 58% ($p<0,003$). Néanmoins, il faut noter que les suivis étaient différents entre les groupes de patients, variant de 5,7 ans en moyenne dans le groupe le plus jeune à 9,5 ans dans le groupe le plus âgé. Cet élément a pu constituer un biais important dans l'analyse des résultats.

Plus récemment, deux études n'ont montré aucune corrélation entre l'âge des patients et leur devenir carcinologique après l'intervention [Siddiqui 2006, Magheli 2007]. L'étude de Magheli et al [Magheli 2007] est particulièrement intéressante pour deux raisons : elle a inclus des patients très jeunes, et a utilisé une analyse statistique rigoureuse pour éliminer les biais d'interprétation. Dans cette étude, 435 patients d'un âge ≤ 45 ans ont été comparés à trois autres tranches d'âge : 46-55 ans, 56-65 ans et ≥ 66 ans. Le nombre de patients, leur origine ethnique, le PSA pré-opératoire, le score de Gleason biopsique et le suivi après chirurgie étaient similaires entre les quatre groupes. Les patients d'un âge ≤ 45 ans avaient significativement moins de tumeurs de haut grade et d'extension extra-cancer de la prostate sulaire sur la pièce opératoire. Cependant, les

taux de survie sans récidive biologique à 5 et 10 ans étaient similaires dans les quatre groupes de patients. En analyse multivariée, l'âge n'était pas prédictif de récidive biologique, contrairement aux autres facteurs pronostiques classiques (PSA, score de Gleason et stade pathologique).

Au total, l'impact de l'âge sur le devenir carcinologique des opérés reste débattu, faute de larges études prospectives. La prostatectomie totale semble avoir des résultats au moins équivalents chez les patients jeunes par rapport à une population plus âgée.

Résultats fonctionnels

L'âge représente en soi, en dehors de tout contexte chirurgical, un facteur d'incontinence par insuffisance sphinctérienne et un facteur de dysfonction érectile par obstruction vasculaire. Ceci reste vrai après prostatectomie totale.

Une étude Autrichienne s'est intéressée à un groupe de patients d'un âge ≤ 45 ans traités par prostatectomie totale [Varkarakis 2004]. Dans le cadre d'un programme de dépistage, 19302 hommes très jeunes (30 à 45 ans) ont réalisé une mesure du PSA sérique. Vingt huit ont eu un cancer diagnostiqué. Vingt six d'entre eux ont été traités par prostatectomie totale, dont 23 avec une préservation vasculo-nerveuse bilatérale. Après suivi moyen de 15,8 mois, tous les patients étaient continents (aucune protection). Parmi les 16 patients qui avaient eu une préservation vasculo-nerveuse bilatérale et un suivi ≥ 12 mois, 13 (81%) avaient des érections, dont 10 sans aide pharmacologique. Bien que cette étude n'ait pas comparé ces patients jeunes à d'autres plus âgés, elle rapporte des résultats fonctionnels urinaires et sexuels meilleurs que les études réalisées dans la population générale.

Une équipe Américaine a comparé rétrospectivement les résultats de la prostatectomie totale chez 66 patients de moins de 50 ans et 724 patients d'un âge ≥ 50 ans. Les complications chirurgicales et les taux de récidive biologique étaient similaires entre les deux groupes. Parmi les patients qui ont eu une préservation vasculo-nerveuse bilatérale, 100% des patients jeunes contre 81,4% des patients plus âgés ont pu avoir des érections post-opératoires satisfaisantes sans ou avec traitement (inhibiteur de la phosphodiestérase-5 ou injections caverneuses). Ces taux étaient de 78,3% contre 62,6% si l'on excluait l'utilisation d'injections caverneuses.

Une étude récente a même montré que la récupération de la fonction sexuelle était non seulement liée à l'âge du patient, mais également à l'écart d'âge entre lui et sa partenaire [Descazeaud 2006]. Dans cette étude, le taux d'érections post-opératoires était significativement meilleur lorsque l'écart d'âge était important.

Même si les rares séries rétrospectives publiées sont fondées sur une méthodologie imparfaite, il apparaît que l'âge jeune est associé à de moindres séquelles urinaires et sexuelles de l'intervention. Cette notion est bien connue en pratique courante.
Les patients jeunes encourent moins de risque de présenter une incontinence urinaire sévère post-opératoire et une perte définitive de leurs érections spontanées que les patients âgés.

Ces meilleurs résultats peuvent certainement s'expliquer par une meilleure qualité du sphincter strié et des éléments vasculo-nerveux pelviens mais aussi en partie par une activité sociale et sexuelle plus importante, rendant les patients plus motivés pour retrouver une continence et une sexualité normales.

2) La radiothérapie externe

Dans la population générale, la radiothérapie externe est une alternative validée à la prostatectomie radicale, avec des résultats carcinologiques similaires à moyen terme [Kupelian 2002]. Chez l'homme jeune, peu d'études sont disponibles concernant la radiothérapie externe pour cancer prostatique, la prostatectomie totale étant le plus souvent proposée dans cette population. Une étude multicentrique rétrospective a pu inclure 39 patients de moins de 55 ans traités par radiothérapie exclusive (18% stade T1, 57% T2 et 25% T3 N0M0) [Nguyen 2005]. Avec un suivi médian de cinq ans, le taux de progression métastatique était de 10%, le taux de survie sans récidive à 5 ans de 88%. Un cas de sténose urétrale et 3 cas de rectite ont été observés.
Quelques études comparatives présentaient des biais méthodologiques importants. Rosser et al ont comparé les résultats de la radiothérapie externe chez 98 patients d'un âge ≤ 60 ans et 866 patients plus âgés [Rosser 2002]. Dans cette étude, les taux de survie sans récidive à 1, 5 et 7 ans étaient significativement plus bas dans les groupes des patients plus jeunes : 86%, 55% et 47% contre 94%, 65% et 59% ($p<0,05$) ; l'âge jeune apparaissant ainsi comme un facteur de mauvais pronostic. Néanmoins, il s'agissait d'une étude rétrospective et hétérogène : les techniques d'irradiation et les doses utilisées variaient beaucoup d'un patient à l'autre, limitant ainsi la puissance de l'étude.
Récemment, Park et al ont rapporté les résultats de la radiothérapie à haute dose et/ou curiethérapie chez 1865 patients ayant des cancers T-T3 N0M0 [Park 2008]. Parmi eux, 269 avaient moins de 60 ans avec des caractéristiques tumorales plus favorables. Ils étaient traités plus souvent par curiethérapie que les patients plus âgés. Le taux de contrôle biochimique à 5 ans était significativement plus bas chez les patients jeunes : 76% contre 87% ($p<0,01$). Encore une fois, l'interprétation de cette étude est difficile compte tenu de l'hétérogénéité des traitements, d'autant que presque un tiers des patients a reçu une hormonothérapie.

Au total, les résultats de la radiothérapie externe sont mal connus chez les hommes jeunes. Ceci s'explique par le fait que la radiothérapie est en général réservée aux patients âgés qui ne sont pas des bons candidats à la prostatectomie.
Il semble de plus que l'irradiation pelvienne puisse, à long terme, induire un risque carcinologique sur les organes avoisinants. Une étude comparant 51584 patients irradiés et 71539 patients opérés a montré que la radiothérapie s'accompagnait d'un risque accru, après 10 ans de suivi, d'autres tumeurs malignes [Brenner 2000]. Il s'agissait essentiellement de cancers vésicaux et colo-rectaux. Cette notion a été récemment confirmée par une autre très large étude [Nieder 2008], constituant ainsi un argument en défaveur de la radiothérapie prostatique chez les patients jeunes.

3) La curiethérapie

La curiethérapie prostatique est une alternative à la prostatectomie totale pour les tumeurs de bon pronostic. Ses résultats carcinologiques à 12 ans sont similaires à ceux de la prostatectomie radicale [Sharkey 2005]. Elle est souvent demandée par les patients jeunes qui en attendent une réduction complications sexuelles du traitement.

Cependant, la plupart des équipes hésitent à proposer ce traitement à des hommes jeunes. D'une part, les résultats à long terme de la curiethérapie sont moins bien connus que ceux de la prostatectomie totale. D'autre part, si les traitements de rattrapage après curiethérapie sont de réalisation délicate et d'effets secondaires importants, la radiothérapie externe peut contrôler une proportion importante des récidives biologiques après chirurgie.

L'âge ne semble pas influencer les résultats carcinologiques de la curiethérapie prostatique. L'équipe de Merrick [Merrick 2004] a analysé les résultats de la curiethérapie chez 119 patients d'un âge ≤ 62 ans. Dans cette étude, les tumeurs étaient cliniquement localisées, mais de pronostic hétérogène (59 tumeurs de bas risque, 39 de risque intermédiaire et 21 à haut risque). Les traitements étaient également hétérogènes, puisque presque la moitié des patients avait une radiothérapie externe associée.
Le taux global de survie sans récidive à 7 ans était de 98,3%, ce qui est comparable aux autres séries publiées. En analyse multivariée, l'âge n'était pas un facteur prédictif de récidive après curiethérapie. Ce résultat a été récemment confirmé par Shapiro et al [Shapiro 2008], qui ont rapporté les résultats de la curiethérapie chez 2119 patients, dont 237 qui avaient moins de 60 ans. Dans cette analyse, l'âge n'était pas non plus statistiquement corrélé à la progression tumorale après traitement.

Si les résultats carcinologiques de la curiethérapie ne semblent pas différents, les résultats fonctionnels semblent en revanche meilleurs chez l'homme jeune, notamment sur la fonction sexuelle.
Une équipe Américaine a récemment analysé les séquelles sexuelles de la curiethérapie, en les comparant dans trois tranches d'âge : 50-59 ans, 60-69 ans et 70-78 ans [Cesaretti 2007]. L'âge des patients au moment du traitement était fortement prédictif de la fonction sexuelle post-opératoire. Dans les trois tranches d'âge, une fonction érectile satisfaisante était observée chez 64%, 27% et 19% des patients après traitement. La fonction urinaire est également meilleure chez les patients jeunes, qui ont un volume prostatique moins important et souffrent moins souvent de troubles obstructifs après l'implantation des grains de curiethérapie.

4) La surveillance active

La surveillance active est une option thérapeutique émergente qui fait l'objet de protocoles contrôlés et qui consiste à ne pas traiter dès le diagnostic, mais à instaurer une surveillance attentive. Elle est réservée aux patients demandeurs qui ont une tumeur localisée de bon pronostic : stade localisé, PSA bas, peu de foyers tumoraux et score de Gleason faible sur les biopsies et qui acceptent la rigueur d'un suivi minutieux.

Le rationnel pour la surveillance active repose sur le diagnostic de plus en plus fréquent de tumeurs peu agressives, dont on suppose une évolution lente et un faible risque de progression. Les patients sont ainsi surveillés régulièrement par examen clinique, PSA et biopsies prostatiques. En cas de progression clinique, biologique ou biopsique, un traitement classique (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie) est proposé en intention curative. Elle amène à repérer les formes les plus agressives et par voie de conséquence à retarder le traitement quelques années et par là à différer la date de survenue des complications urinaires et sexuelles du traitement.

Cependant, la surveillance active n'est pas encore validée comme alternative au traitement immédiat chez l'homme jeune. En effet, si certaines études longitudinales suggèrent qu'elle est possible chez des patients très sélectionnés, et avec quelques années de recul seulement [Klotz 2004, Carter 2007, Roemeling 2007, Dall'era 2008], il n'y a pas à ce jour d'étude randomisée comparant la surveillance active au traitement immédiat.

Dans la seule étude randomisée comparant l'abstention thérapeutique à la prostatectomie [Bill-Axelson 2005] portant sur des populations présentant des formes tumorales plus agressives que celles observées actuellement, le risque de mortalité spécifique était significativement plus élevé

dans le groupe des patients surveillés (17,9% contre 12,5% après 12 ans de suivi).
La différence était plus importante chez les patients d'un âge inférieur à 65 ans ce qui suggère que les patients jeunes doivent être opérés plutôt qu'être surveillés.
Cependant, cette étude n'est pas basé sur les recommandations actuelles en matière de surveillance active. En effet, elle a inclus des patients ayant des tumeurs de pronostic intermédiaire ou à haut risque et en cas de progression tumorale, les patients initialement surveillés n'étaient pas traités dans un but curatif mais par hormonothérapie (« watchful waiting »).

La faisabilité de la surveillance active chez les patients jeunes reste donc à démontrer. Les patients doivent être prévenus des critères d'inclusion du protocole national SURACAP sur la surveillance active et incités, s'ils sont éligibles, à y participer.

5) Les traitements non curatifs

Il n'y a aucune donnée dans la littérature comparant l'efficacité ou la tolérance de la suppression androgénique chez les patients jeunes et les patients plus âgés. De même, l'impact de l'âge sur les résultats de la chimiothérapie n'a pas été évalué.
Néanmoins, il paraît évident que la tolérance de l'un ou l'autre de ces traitements est meilleure chez les sujets jeunes. Les principales complications à long terme de l'hormonothérapie du cancer prostatique étant la déminéralisation osseuse, l'altération des fonctions cognitives et l'atrophie musculaire.

6) Conclusion

D'après les rares études dont nous disposons, l'âge jeune ne semble pas influencer les résultats carcinologiques des différents traitements du cancer prostatique.

Chez un patient jeune qui a un cancer prostatique localisé, deux options peuvent se concevoir.

La première consiste à vouloir éviter les effets indésirables urinaires et sexuels de la prostatectomie totale. Un traitement peu invasif comme la curiethérapie, voire la surveillance active peuvent répondre à cet objectif.
La deuxième consiste, au contraire, à être d'emblée plus « agressif ». Proposer une prostatectomie totale permet de réserver au patient la possibilité d'une radiothérapie de rattrapage en cas de récidive. Ce d'autant que les séquelles urinaires et sexuelles de l'intervention sont moins importantes chez les patients jeunes. Dans cet esprit, la radiothérapie externe ou la curiethérapie ne seraient pas à privilégier chez l'homme jeune.

XXXXXXXXXX. Action OPEPS

Les pathologistes en France

On recense en métropole 1 436 médecins spécialistes en ACP répartis dans 485 structures [2].:

- 730 pathologistes salariés exercent en secteur public ou semi-public et sont répartis dans 177 structures (64 en CHU, 80 en CHG, 20 en CLCC, 8 en hôpitaux des armées, 5 en PSPH) ; parmi ceux-ci 134 ont une activité mixte et exercent en partie en libéral.
- 706 médecins libéraux sont répartis dans 308 structures privées. 95% des pathologistes exercent en cabinet médical et 5% en laboratoire ; 11% sont en secteur 2 et 89% des pathologistes sont restés attachés au secteur 1 conventionné [2]. 18,9% des pathologistes privés exercent en partie en secteur salarié.
- Une telle répartition à 50/50 fait de la France un des pays d'Europe où la part du secteur libéral est la plus forte (avec l'Allemagne, la Belgique et la Suisse).

La répartition géographique des ACP est inégale sur le territoire, avec des régions mieux pourvues : Ile de France, PACA et des régions faiblement pourvues :Picardie, Bourgogne, Nord - Pas-de-Calais, dans un rapport maximal de 2,5.
L'âge moyen des pathologistes est élevé (50 ans) et l'effectif des pathologistes aura diminué de 50% à l'horizon 2020 (en comparaison, le nombre total de médecins en activité baissera de 9,4% entre 2006 et 2025).

XXXXXXXXXX. Action OPEPS

Étude concernant la relecture des biopsies (action 2.5 OPEPS).
L'étude concernant la relecture des biopsies (action 2.5 OPEPS) a impliqué 14 centres de pathologie : 4 cabinets privés, 1 PSPH, 6 CHU et 3 CHG. Les critères visés par ce projet de relecture sont, en respect des recommandations de l'INCa [7, 8] : analyse de la longueur des biopsies, qualité de la technique de réalisation des biopsies, détection de cancer, et en cas de cancer le nombre de biopsies positives, le % d'envahissement tumoral, la quantification du score de Gleason biopsie par biopsie et l'évaluation d'un éventuel envahissement de la capsule, d'un engainement des filets nerveux, et l'existence éventuelle autres lésions [7, 8].
Chaque pathologiste participant à cette analyse a fourni les 5 premiers dossiers de biopsies prostatiques du mois de juin 2008. Chaque dossier a été transmis à un centre référent. Pour chaque dossier étaient indiqués les renseignements cliniques reçus par le pathologiste, la description de toutes les lames réalisées, ainsi que le diagnostic initial. Toutes les données transmises ont été saisies et les lames communiquées ont été adressées à un centre de numérisation. Les dossiers numériques ont été intégrés dans la plateforme « biopsie prostatique » existante du CCITI.
Pour la relecture 47 cas ont été retenus, intéressant 504 biopsies prostatiques, et 660 lames, dont 51 lames d'immuno-histochimie. Toutes les lames, colorées selon les techniques standard (HES) ont été numérisées et une double relecture des lames par un expert au microscope et par des lames virtuelles a été effectuée.

Résultats
La phase de relecture au microscope et la phase de numérisation des lames sont terminées. La phase de relecture des lames numériques est actuellement en cours et ses résultats seront produits au cours du

premier trimestre 2009.

xxxxxxxxxxx. Action OPEPS

[i] Lebret T, Mejean A : l'histoire naturelle du cancer de prostate métastatique. Rapport du 102è congrès de l'AFU. Prog Urol, 2008, 7, 327-331.

[ii] Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J :Prostate Cancer screening decrease the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer – Results from a prospective, population-based randomised controlled trial. Eur Urol, 2007, 51, 659-64.

[iii] Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2005 Jul 27;294(4):433-9.

[iv] Mejean A Lebret T: la cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts. Rapport du 102è congrès de l'AFU. Prog Urol, 2008, 7, 156-166

[v] Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Aug 20;100(16):1144-54.

[vi] National Cancer Institute. http:/www.cancer.gov.

[vii] Comprehensive Cancer Registry Rotterdam. http:/www.ikcnet.nl

[viii] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev. 2001 Jun;27(3):165-76.

[ix] Lebret T, Mejean A : physiopathologie, diagnostic et prise en charge des métastases osseuses du cancer de prostate. Rapport du 102è congrès de l'AFU. Prog Urol, 2008, 7, 349-356.

[x] Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2005 Apr;16(4):579-84

[xi] Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. 1999 May 5;281(17):1591-7.

[xii] Lebret T, Mejean A : place de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate métastatique. Rapport du 102è congrès de l'AFU. Prog Urol, 2008, 7, 332-337.

[xiii] Lebret T, Mejean A : prise en charge du cancer de prostate métastasé androgèno indépendant. Rapport du 102è congrès de l'AFU. Prog Urol, 2008, 7, 343-348.

[xiv] Roemeling S, Kranse R, Vis AN, Gosselaar C, van der Kwast TH, Schröder FH. Metastatic disease of screen-detected prostate cancer : characteristics at diagnosis. Cancer. 2006 Dec 15;107(12):2779-85.