

RAPPORT D'ORIENTATION

Cancer de la prostate :
identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?

février 2012

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation – information des publics
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	4
SYNTHESE	5
1. Contexte de la demande	7
2. Contexte général du dépistage du cancer de la prostate en France	10
2.1. Contexte scientifique.....	10
2.1.1. Description, histologie et histoire naturelle de la maladie.....	10
2.1.2. Épidémiologie du cancer de la prostate.....	11
2.1.3. Facteurs de risque.....	21
2.1.4. Prévention primaire	22
2.1.5. Tests de dépistage et examens de confirmation diagnostique.....	22
2.1.6. Intervention en cas de diagnostic de cancer de la prostate	24
2.2. État des lieux du dépistage	26
2.2.1. Des positions divergentes	26
2.2.2. Un dilemme important pour les soignants et les hommes à l'issue d'une démarche diagnostique fondée sur des examens avec des performances intrinsèques médiocres ..	28
2.2.3. Connaissances, perceptions, attitudes des hommes et des médecins	29
3. Analyse de la demande : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?	34
3.1. Méthodologie	34
3.1.1. Base documentaire	34
3.1.2. Sélection des publications et modalités d'analyse	35
3.2. Facteurs de risque et stratégies de détection précoce du cancer de la prostate	35
3.2.1. Revue des recommandations françaises et étrangères	35
3.2.2. Analyse de la disponibilité d'études individuelles.....	42
3.3. Conclusions	43
4. Avis de la HAS	47
Annexe 1. Compte rendu de la réunion de cadrage	49
Annexe 2. Recommandations françaises et étrangères.....	53
Annexe 3. Classifications.....	66
Annexe 4. Prise en charge par l'Assurance maladie	68
Annexe 5. Recherche documentaire.....	70
Annexe 6. Références.....	73
Participants	78

Abréviations

Abréviation	Mots
ACPM	<i>American College of Preventive Medicine</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
AFU	Association française d'urologie
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
CaP	Cancer de la prostate
CCA	<i>Cancer Council of Australia</i>
DGS	Direction générale de la santé
EAU	<i>European Association of Urology</i>
FNLCC	Fédération nationale de lutte contre le cancer
FNCLCC	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
INCa	Institut National du cancer
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation en santé
IARC	<i>International Agency for Research on cancer</i>
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NSC	National Screening Comitee
Opeps	Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé
NZGG	<i>New Zealand Guidelines group</i>
RACGP	<i>Royal Australian College of General Practionners</i>
TDM	Tomodensitométrie (scanner)
USPSTF	<i>US Preventive Services Task Force</i>
SOR	Standards options et recommandations

SYNTHESE

Le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers incidents chez l'homme et représente la 3^e cause de décès par tumeurs chez l'homme en France. Ainsi, 71 220 cas incidents (taux standardisé [monde] 125,7 pour 100 000) et 8 685 décès par cancer de la prostate (taux standardisé [monde] 10,8 pour 100 000) ont été estimés pour 2011 en France.

A ce jour, il n'y a pas de démonstration robuste du bénéfice d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) en population générale, que ce soit en termes de diminution de la mortalité ou d'amélioration de la qualité de vie. Ainsi, aucun programme de dépistage du cancer de la prostate n'est recommandé en population générale, en France comme aux Etats-Unis, en Nouvelle-Zélande ou au Royaume-Uni.

Suite à l'avis de juin 2010 de la HAS sur le dépistage du cancer de la prostate, indiquant qu'aucun élément scientifique nouveau ne justifiait de remettre en cause la position actuelle de la France, comme des autres pays, de ne pas recommander la mise en place d'un dépistage organisé en population générale du cancer de la prostate par dosage du PSA, la Direction générale de la santé (DGS) a souhaité une analyse de la situation particulière posée par le cancer de la prostate chez les hommes présentant un risque aggravé (antécédents familiaux, origine ethnique, exposition à des agents cancérigènes parmi lesquels pourrait figurer le chlอร์ดécone) pour lesquels une stratégie particulière de dépistage pourrait présenter un intérêt. La DGS a souhaité, dans ce cadre précis, un avis complémentaire sur la pertinence d'une telle stratégie de dépistage en direction des hommes présentant un risque aggravé en termes de balance bénéfique/risque, d'efficience ainsi que sur les facteurs de risque à prendre en compte, la tranche d'âge qu'il conviendrait de cibler et les modalités éventuelles de ce dépistage. Il a été demandé de prêter une attention particulière à la situation des Antilles. Le contexte antillais est en effet spécifique, avec une sur-incidence et une surmortalité par cancer de la prostate par rapport aux autres régions françaises.

Le sujet s'inscrit dans le cadre du Plan cancer 2009-2013, piloté par l'INCa, en particulier la mesure 17, action 17.1 qui comporte trois sous-actions dont l'une se rapporte spécifiquement au dépistage des personnes à risque aggravé de cancer de la prostate, et dans le second plan interministériel chlอร์ดécone 2011-2013, axe surveillance de l'état de santé des populations.

Suite à l'examen du sujet par la commission évaluation économique et santé publique (CEESP), la HAS a considéré qu'il n'y avait pas lieu de poursuivre le projet d'évaluation au-delà de la note de cadrage réalisée et a souhaité qu'à partir de ce document, la réponse au demandeur prenne la forme d'un avis et d'un rapport d'orientation intitulé « *Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?* » Le rapport présente les éléments généraux de contexte du dépistage du cancer de la prostate en France, une analyse des rapports et recommandations des sociétés savantes et agences d'évaluation en santé ainsi qu'une analyse de la disponibilité d'études individuelles sur les axes d'évaluation envisagés.

L'avis suivant est formulé par la HAS.

Au vu :

- de l'existence de facteurs de risque génétiques et environnementaux de survenue de cancer de la prostate (et plus ou moins précisément établis dans la littérature) tels que des antécédents familiaux de ce cancer chez des parents du 1^{er} degré, une origine africaine, une exposition à certains agents chimiques,
- des difficultés attendues à définir et à repérer des populations à plus haut risque de survenue de cancer de la prostate, en raison de la connaissance insuffisante des interactions entre ces facteurs de risque et donc de l'absence de modèles de risque fiables et validés,
- des incertitudes scientifiques sur l'évolution clinique des différentes formes d'atteinte tumorale de la prostate,

- des limites des examens de dépistage actuellement disponibles, dosage sanguin de l'antigène spécifique prostatique total couplé au toucher rectal,
- de l'absence à ce jour de marqueurs et d'examen de dépistage ou de diagnostic permettant d'identifier précocement les formes de cancer de la prostate qui ont un risque d'évoluer de manière défavorable et de les distinguer de celles dont la lente évolution n'aura pas d'impact sur la vie des patients,
- des positions récentes des agences d'évaluation étrangères ne préconisant pas de démarche particulière de détection précoce chez les hommes dits « à haut risque »,
- de l'insuffisance de données probantes pour évaluer la balance bénéfique/risque d'un dépistage des hommes plus à risque de développer un cancer de la prostate, par exemple ceux avec un antécédent familial de ce cancer,
- du fait que la prescription d'un dosage sanguin du PSA est souvent plus simple et plus rapide que l'explicitation des arguments pour ou contre un dépistage compte tenu du contexte de soins, de la norme sociale, des positions de certains professionnels de santé, de la demande de certains patients,

la HAS rappelle que, conformément à ses précédents avis, les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage systématique en population générale du cancer de la prostate par dosage du PSA.

Concernant les populations d'hommes à haut risque, la HAS indique :

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

Pour autant, la HAS souligne l'importance d'une analyse complémentaire de la situation épidémiologique aux Antilles à travers la poursuite des études en cours et la mise en place d'études portant sur les spécificités cliniques éventuelles et l'organisation de la prise en charge actuelle du cancer de la prostate. Il est rappelé que la préconisation d'un dépistage du cancer de la prostate dans une population donnée a pour objectif d'améliorer l'état de santé de cette population. En l'état actuel des connaissances, les bénéfices d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ne sont pas établis et des effets délétères ont été clairement identifiés.

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

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

La HAS insiste enfin, dans ces conditions, sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate et rappelle l'existence d'un guide d'information publié par l'Anaes en 2004, dont la mise à jour fait l'objet d'un travail sous la coordination de l'INCa, en association avec la HAS.

1. Contexte de la demande

► Le Plan cancer 2009-2013

Le cancer de la prostate (CaP) est plus précisément abordé dans la mesure 17 de ce plan piloté par la DGS et l'INCa. Cette mesure préconise d'« *assurer une veille scientifique et d'améliorer les connaissances en matière de détection précoce des cancers* ». Il est indiqué que d'importantes questions autour du dépistage de ce cancer restent aujourd'hui posées, en particulier l'impact du dépistage en termes d'amélioration de la survie, mais aussi les risques de sur-diagnostic et surtout de sur-traitement principalement en cas de cancer peu agressif diagnostiqué à un stade très précoce (1).

- En 2009, les actions 17.1 de ce plan sont déclinées selon les axes suivants :
 - définir de nouvelles stratégies nationales de prévention et de dépistage des CaP s'appuyant sur un programme d'actions intégrées de recherche, qui tiennent compte des données scientifiques, du rapport bénéfice/risque et des aspects éthiques et organisationnels ;
 - élaborer et assurer la diffusion par les prescripteurs d'une information claire sur les bénéfices/risques du dépistage des CaP, en fonction des modalités de prise en charge (surveillance active, traitements locaux, traitement radical) ;
 - élaborer, le cas échéant, des recommandations en matière de dépistage du CaP à destination des professionnels de santé, adaptées à l'état des connaissances et aux différents niveaux de risque identifiés afin de préciser les modalités d'utilisation des tests notamment chez les hommes à plus haut risque, en cas d'antécédent familial au 1^{er} degré, et chez les hommes d'origine antillaise ou africaine.

- Suivi du Plan cancer 2009-2013 : les points concernant plus spécifiquement le cancer de la prostate issus du second rapport d'étape de ce plan au Président de la République sont présentés ci-dessous (décembre 2010) (2). Ils portent sur :
 - **un nouveau programme PAIR¹** : dans le cadre du programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) sur le CaP, 8 projets ont été retenus en 2010, cofinancés par l'ARC, la Ligue nationale contre le cancer et l'INCa pour un montant total de 6 millions d'euros. Ces projets concernent des approches diagnostiques et thérapeutiques mais aussi une stratégie de chimioprévention sur une population à risque porteuse du gène BRCA et des aspects moins médicaux comme l'évaluation à long terme de la qualité de vie et la réinsertion sociale et familiale des patients. Deux projets concernent le diagnostic précoce des formes agressives : l'un évalue l'intérêt de la détection des cellules tumorales circulantes, suivie d'un traitement personnalisé, le second celui d'une approche par imagerie. Deux autres s'intéressent aux phénomènes de transformation et de progression tumorales : l'un étudie les mécanismes de vieillissement par l'étude de la dérégulation des microARN, l'autre porte sur l'indépendance androgénique de ces cancers. Enfin, un projet vise à faire évoluer la radiothérapie des cancers de la prostate par la caractérisation et la modélisation de l'hypoxie tumorale, tandis qu'un dernier souhaite identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin de contourner la résistance à la chimiothérapie.
 - **le programme *International Cancer Genome Consortium (ICGC)*²** : la France s'est engagée depuis 2008 dans ce programme qui vise à séquencer les génomes d'une cinquantaine de types de cancers afin de mieux comprendre le rôle des altérations génomiques dans leur développement. L'objectif est de séquencer le génome de cinq types de tumeurs. La phase pilote a démarré dès 2009 et concerne le séquençage du génome de l'hépatocarcinome et du cancer du sein HER2+10. Un troisième programme de séquençage se met en place : il concerne le cancer de la prostate ; les premiers échantillons devaient être séquencés début 2011 ;

¹ Les PAIR ont vocation à soutenir l'ensemble des dimensions de la recherche dans le cadre d'une pathologie : biologie fondamentale, recherche clinique, épidémiologie, technologies innovantes, prévention, dépistage, diagnostic, traitement et les aspects des sciences humaines et sociales

² Une publication dans la revue *Nature* (3) de l'*International Cancer Genome Consortium*, « *International network of cancer genome projects* » en avril 2010 présente les 22 programmes de séquençage de cancer engagés par le consortium.

- **la tumorotheque virtuelle nationale (TVN), ouverte en juillet 2010**, a vocation à donner une visibilité et une accessibilité aux principales collections nationales d'échantillons constituées dans le cadre de réseaux et consortiums thématiques et de programmes de recherche nationaux ou internationaux. Cette base de données regroupe plus de 1 600 échantillons biologiques issus du programme PNEs (Programmes nationaux d'excellence spécialisés) cancers du poumon. Elle devait être mise en place durant l'année 2011 avec d'autres collections thématiques, notamment concernant les cancers du foie (programme *International Cancer Genome Consortium*) et les cancers de la prostate (programmes PAIR 2010 et ICGC).

► **La publication en juin 2010 par la HAS de l'analyse critique des deux essais sur le dépistage publiés en mars 2009 dans le *New England Journal of Medicine, Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO), Cancer Screening* et *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)***

En 2010, il est indiqué, dans le cadre de l'analyse critique de ces publications, réalisée par la HAS avec l'appui d'un expert épidémiologiste et d'un groupe de travail, que ces deux études (4) :

« ne fournissent aucun élément pour suggérer qu'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA puisse avoir des bénéfices » ; qu'elles « apportent des arguments pour dire qu'un dépistage a de nombreux inconvénients : fréquence des faux positifs, entraînant un sur-diagnostic majeur qui accentue le caractère indésirable des complications de la démarche diagnostique. Ces données laissent supposer que les inconvénients des traitements inutiles, dont la documentation manque encore, pourraient être importants ». Il est également souligné que « la question de l'opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate ne se pose donc pas ; il serait même souhaitable d'analyser les pratiques actuelles de dépistage opportuniste pour mieux en apprécier les inconvénients et émettre des recommandations pour un usage plus rationnel du dosage du PSA ».

► **La publication en juin 2010 des 1^{ers} résultats de l'étude Karuprostate**

Cette étude cas-témoins a été conduite en Guadeloupe dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) qui a débuté en 2003. Elle visait à produire de nouvelles connaissances scientifiques pour améliorer la quantification des risques sanitaires et orienter les politiques publiques de prévention. Elle avait pour objet d'identifier et de caractériser des facteurs de risque environnementaux, génétiques et hormonaux de survenue du cancer de la prostate en Guadeloupe, parmi lesquels l'exposition au chlordécone.

Le chlordécone est un pesticide utilisé aux Antilles de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. Considéré comme un perturbateur endocrinien, classé cancérigène pour l'homme, il a fait l'objet en 2007 d'une vive polémique quant à de potentiels effets sanitaires graves dans ces départements d'outre-mer, puis d'un plan interministériel 2008-2010 dont un des quatre axes avait spécifiquement trait à la santé des populations. Un nouveau plan interministériel pour 2011-2013 a été publié en mars 2011 (cf. infra).

L'étude Karuprostate est la première étude de type cas-témoins à investiguer la relation entre chlordécone et cancer de la prostate. Les premiers résultats ont été publiés en juin 2010 dans le *Journal of Clinical Oncology* (5). L'exposition au chlordécone a été estimée chez 623 hommes nouvellement atteints d'un CaP et chez 671 hommes indemnes de la maladie (témoins), originaires de Guadeloupe, Martinique, Haïti et la Dominique, à partir de l'analyse de leur taux sanguin de chlordécone entre 2004 et 2007. Les hommes ont été classés en fonction de la répartition de ces taux, le groupe de référence étant constitué par ceux ayant des valeurs égales ou en dessous de la limite de détection (0,25 µg/l), les individus ayant des valeurs supérieures étant classés en trois terciles.

Les principaux résultats montrent une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate chez les hommes les plus exposés (concentrations sanguines supérieures à 0,96 µg/l, soit environ 20 % de la population étudiée avec un OR en analyse multivariée de 1,77 IC95 % [1,21-2,58]).

En prenant en compte de potentielles interactions, les résultats montrent un risque plus important, pour les concentrations de chlordécone les plus élevées, seulement chez les hommes avec des antécédents (ATC) familiaux de cancer de la prostate (père, frère) (hommes sans antécédents familiaux : OR 1,27 IC95 % [0,76-2,13], avec antécédents familiaux : OR 3 IC95 % [1,12-8,07]) et pour ceux ayant résidé temporairement dans un pays occidental (hommes n'ayant pas résidé antérieurement : OR 1,53 IC95 % [0,98-2,39], hommes ayant résidé antérieurement : OR 2,71 IC95%[1,26-5,83]). En stratifiant sur les deux facteurs de risque, seuls les hommes déclarant simultanément une histoire d'ATC familiaux du 1er degré et une résidence temporaire dans un pays occidental présentaient un risque significativement augmenté de développer la maladie (OR 4,94 IC95%[1,15-21,23]). Bien que non significatif, le risque apparaissait fortement augmenté chez les sujets porteurs d'allèles variants des polymorphismes fonctionnels de la chlordécone réductase (OR : 5,2 : IC95 % [0,8-33,3]).

Selon les auteurs, l'interaction avec les antécédents familiaux de cancer de la prostate pourrait être expliquée par la présence de facteurs de susceptibilité génétique communs à la maladie et à la sensibilité à l'exposition au chlordécone. Mais des facteurs de risque environnementaux de la maladie partagée par les membres d'une même famille ou l'influence d'expositions environnementales acquises lors de la période de migration (co-exposition à d'autres polluants ou alimentation spécifique aux pays occidentaux) joueraient également un rôle dans la manifestation de l'effet délétère du chlordécone sur la prostate (6).

► **La publication en mars 2011 du plan interministériel chlordécone 2011-2013 : plan d'action contre la pollution par le chlordécone en Guadeloupe et en Martinique**

Le nouveau plan interministériel pour 2011-2013, piloté par la DGS, s'inscrit dans la continuité du précédent, avec un nouveau volet touchant la pêche et les milieux aquatiques afin de faire face à la contamination du milieu marin mise en évidence dans le cadre du premier plan. Des mesures de réduction de l'exposition ont d'ores et déjà été prises.

Dans le cadre de la surveillance de l'état de santé des populations, ce plan prévoit de renforcer la surveillance épidémiologique aux Antilles par la pérennisation et le développement des registres de cancers et de malformations congénitales, et de poursuivre la mise en place du centre antillais de toxicovigilance. Le plan indique que « *le contexte antillais concernant le cancer de la prostate est spécifique, et dénote une sur-incidence et une surmortalité par rapport aux autres régions françaises. Les résultats de l'étude « Karuprostate » suggèrent l'existence d'une relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate. La question se pose donc d'un éventuel dépistage du cancer de la prostate pour les populations à risque élevé.* » Le plan indique la saisine de la HAS sur le sujet du dépistage du cancer de la prostate.

Dans le cadre de l'amélioration de la connaissance des effets sur la santé, le plan prévoit l'estimation de l'impact des expositions au chlordécone et à d'autres polluants persistants, par la poursuite de l'étude Karuprostate de Guadeloupe et l'examen de la réalisation de l'étude Madiprostate en Martinique. Il est également indiqué la poursuite du programme TIMOUN qui s'attache notamment à l'analyse des effets endocriniens du chlordécone avec un suivi de cohorte mères-enfants.

Dans le cadre du suivi médical et épidémiologique des travailleurs ayant exercé dans les bananeraies antérieurement à 1993, ainsi que ceux ayant manipulé les spécialités à base de chlordécone à titre professionnel, le plan indique qu'une étude de faisabilité est réalisée en Martinique pour apprécier la possibilité de recenser, auprès de diverses sources, la population de travailleurs concernés, en vue de reconstituer une cohorte à des fins d'études épidémiologiques et non de suivi individuel. Il est également indiqué une étude de faisabilité en 2011 en Guadeloupe. Parallèlement à cet objectif à visée scientifique, et pour répondre aux inquiétudes des travailleurs retraités ou en activité qui ont été exposés au chlordécone et à d'autres pesticides, il est prévu la mise en place d'une réflexion pluridisciplinaire à l'échelon local, sur la prise en charge médicale individuelle des travailleurs en activité ou retraités, afin de définir les conditions d'une éventuelle mise en œuvre.

2. Contexte général du dépistage du cancer de la prostate en France

2.1. Contexte scientifique

2.1.1. Description, histologie et histoire naturelle de la maladie

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin qui se situe au carrefour des conduits urinaire et spermatique. Ses sécrétions constituent la majeure partie du plasma séminal. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction. Sa pathologie peut relever de processus infectieux (prostatite), dystrophiques (adénome) ou malins (cancer).

Le cancer de la prostate (CaP) est caractérisé par une prolifération incontrôlée des cellules épithéliales de cette glande, qui se multiplient de façon anarchique pour former une tumeur maligne. Avec le temps, la tumeur peut s'étendre localement. On parle à ce stade de cancer localisé ou intra-capsulaire. Ces cellules peuvent ensuite éventuellement migrer hors de la prostate, essentiellement vers les ganglions lymphatiques et les os, entraînant des métastases. On parle alors de cancer non localisé ou extra-capsulaire (7,8).

La grande majorité des hommes ayant un CaP n'ont pas de symptômes. Le CaP localisé ne donne pas de signes urinaires. Les troubles urinaires habituellement attribués à la prostate sont essentiellement le fait de l'adénome prostatique, qui engendre une obstruction des voies urinaires liée à une hypertrophie bénigne de la prostate, fréquente chez les hommes âgés, et qui peut coexister avec le cancer (7). La progression de la tumeur peut provoquer une hématurie ou une obstruction des voies urinaires. Sa propagation à l'extérieur de la glande prostatique peut entraîner un œdème des membres inférieurs dû à l'obstruction lymphatique régionale ou des douleurs au niveau lombaire dues aux métastases osseuses (9).

Cette maladie a souvent une évolution lente sur plusieurs années (8). Pour la plupart des hommes atteints, l'évolution lente de la tumeur n'entraîne pas de signes cliniques ou de symptômes au cours de leur vie (9).

Les différents stades cliniques de cancer de la prostate sont décrits par la classification TNM (cf. annexe 3) (10).

Les CaP sont, dans la très grande majorité des cas, des adénocarcinomes. Il existe des variantes morphologiques d'adénocarcinomes et des formes rapidement métastatiques mais très rares (adénocarcinome à cellules transitionnelles ou carcinomes à petite cellules). Des tumeurs primitives non épithéliales (sarcomes) sont également décrites (11).

Le diagnostic d'adénocarcinome est affirmé par une analyse des cellules des tissus prostatiques prélevés lors d'une biopsie (histologie ou examen anatomo-cytopathologique). Cet examen consiste à insérer une aiguille par voie transrectale pour obtenir plusieurs prélèvements écho-guidés (échographies produits par un faisceau d'ultrasons permettant l'obtention d'une image échographique de la prostate et le guidage de l'aiguille). L'examen des cellules se fait par lecture humaine de lames et utilisation d'un référentiel de description. Le degré de différenciation des cellules est apprécié par le score de Gleason (cf. annexe 3). La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation de la tumeur, coté du grade 1 à 5. Le score de Gleason, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades le plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée.

Selon des examens post - mortem, la détection histologique de carcinome de la prostate encapsulé latent augmente avec l'âge : 32 % (> 50 ans), 55 % (> 60 ans) et 64 % (> 70 ans) (12). *L'American Urological Association* rapporte en 2009 qu'environ un patient de plus de 50 ans sur trois a des signes histologiques de CaP, avec jusqu'à 80 % de ces tumeurs limitées en taille et en grade, et cliniquement non significatives (13,14).

Un CaP latent encapsulé n'engendre pas de symptômes : le diagnostic est réalisé cliniquement (nodule prostatique retrouvé au toucher rectal), biologiquement (augmentation du PSA), par imagerie. Pour un cancer de la prostate latent avec un score de Gleason en deçà de 7, il n'est actuellement pas possible de prédire quels cancers deviendront invasifs et potentiellement létaux et quels cancers vont rester latents. La présence de cellules cancéreuses dans la prostate ne signifie pas un développement malin futur (15). Cependant, le grade histologique élevé de la tumeur, les valeurs élevées du PSA et des tailles plus importantes de tumeur sont associés à un moins bon pronostic (9,16).

Le *National Cancer Institute* indique, en 2010, que le nombre estimé d'hommes avec un carcinome de la prostate latent (à savoir un cancer de la prostate présent au niveau de la glande mais qui ne sera jamais détecté ou diagnostiqué durant la vie du patient) est plus important que celui avec une maladie cliniquement détectée (17).

L'étiologie et l'évolution de la maladie sont encore imparfaitement comprises. Ainsi, l'expertise collective de l'Inserm publiée en 2008 « Cancer et environnement » indique que les mécanismes responsables de l'induction et de la progression du cancer de la prostate sont très complexes, interactifs et hétérogènes d'une tumeur à une autre, et au sein d'une même tumeur. Différentes voies d'activation des proliférations cellulaires sont envisagées (11). Des loci pour des gènes de prédisposition au CaP ont été identifiés sans que l'on puisse définir clairement un gène dont les mutations seraient en cause. Un certain nombre d'études se sont intéressées aux polymorphismes pouvant être associés au CaP. Plusieurs de ces polymorphismes concernent des gènes impliqués dans les régulations hormonales, la réparation de l'ADN, et dans les processus de détoxification, trois fonctions indispensables à l'adaptation de l'individu à son environnement. Ainsi, face à une exposition donnée, le risque de développer un cancer peut varier d'un individu à l'autre à cause de ces polymorphismes (11).

Le *National Cancer Institute* indique en 2010 qu'une meilleure compréhension des mécanismes biologiques et génétiques déterminant pourquoi certains CaP restent cliniquement silencieux alors que d'autres causent de sérieuses atteintes est nécessaire. Une contribution génétique au risque de CaP a été documentée mais la connaissance des mécanismes de génétique moléculaire reste encore limitée. La transformation maligne des cellules épithéliales de la prostate résulte probablement d'une série complexe d'événements sous influence génétique et environnementale (17).

2.1.2. Épidémiologie du cancer de la prostate

► Les sources

En France, la connaissance des caractéristiques épidémiologiques des cancers et de leur évolution repose sur l'activité des registres de cancer du réseau Francim³ et la coordination des autres acteurs impliqués dans le recueil des données, leur analyse et leur valorisation : CépiDC (Inserm), Institut de veille sanitaire (InVS), service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), Institut national du cancer (INCa). Les deux principales sources de données sont issues de l'analyse des certificats de décès (CépiDC Inserm) et de l'analyse des registres (réseau Francim) dont la coordination est assurée par les HCL.

De nombreuses données sur l'épidémiologie des cancers en France ont été produites ces dernières années, ainsi que des rapports de différentes natures publiés par l'InVS, l'Inserm et l'INCa. Ces données ainsi que plusieurs publications sont disponibles sur le site de l'InVS⁴ et ont été relayées

³ Vingt-six [registres de cancer](#) dont 14 registres généraux, c'est-à-dire enregistrant tous les nouveaux cas de cancer en population adulte, en 2007, couvrent 20 % à 25 % de la population française selon la localisation.

⁴ [Estimation nationale d'incidence et de mortalité en France entre 1980 et 2005](#) ; [Estimations régionales d'incidence entre 1980 et 2005 pour 22 régions métropolitaines](#) ; [Incidence observée dans les départements couverts par les registres entre 1978-1982 et 2003-2005](#) [h/www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/default.htm](http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/default.htm)

par l'INCa pour certaines dans le cadre du Plan cancer 2008-2010. Sept rapports ont été identifiés, dont six publiés sur la période 2008-2010 :

- « Cancers : pronostics à long terme » (2006) (18)
- « Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 » (2008) (19) ;
- « Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006 » (2009) (20) ;
- « Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux » (avril 2010) (21) ;
- « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique » (juin 2011) (22) ;
- « Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France » (novembre 2010) (23) ;
- « La situation du cancer en France en 2011 » (novembre 2011) (24).

L'épidémiologie du cancer de la prostate peut ainsi être illustrée à partir de plusieurs sources. Cependant, seuls le site Globocan, géré par l'*International Agency for Research on Cancer*, de l'OMS et la base de données CépiDC/Inserm des certificats de décès fournissent des indicateurs à la fois pour la France métropolitaine et pour les DOM, dont les Antilles (Guadeloupe et Martinique). Par ailleurs, des projections sont disponibles pour 2011, avec des précisions pour de larges tranches d'âge. Des résultats plus fins (par classe d'âge de 5 ans) sont présentés dans les autres sources (rapport sur l'évolution nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 1982 et 2005, le site Globocan IARC 2008 (25), la base de données du CépiDC).

Des précisions sur les sources sont présentées ci-dessous.

<ul style="list-style-type: none"> • Projections 2011 Incidence estimée sur la base d'un scénario de stabilisation de l'incidence observée en 2006 ; mortalité estimée par modélisation de l'incidence observée sur la zone registre jusqu'en 2005 et des données de mortalité observées France entière jusqu'en 2008, avec une hypothèse de prolongation de la tendance récente de diminution du risque de décès. • Globocan 2008 IARC OMS (25) Incidence : pour la France métropolitaine, nouveaux cas estimés (6 groupes d'âge) en 2008 (InVS) répartis par groupes de 5 ans en utilisant les proportions obtenues des estimations InVS 2005 ; pour la Martinique, taux d'incidence (1983-2002) estimés pour 2008 appliqués à la population 2008 ; pour la Guadeloupe, incidence estimée à partir des données de mortalité pour 2008 convertie en incidence par modélisation avec ratio incidence mortalité Martinique. Mortalité : pour la France métropolitaine, mortalité estimée (6 groupes d'âge), répartie par groupes de 5 ans en utilisant les proportions obtenues à partir des données de mortalité OMS 2006-2007 ; pour la Martinique, taux de mortalité 2003-2006 appliqués à la population 2008 ; pour la Guadeloupe, mortalité 2003-2006 appliquée à la population 2008. • CépiDC/Inserm base de données de l'analyse des certificats de décès (résultats non définitifs, rapportés à la population au 1^{er} janvier 2008)

Les principaux indicateurs épidémiologiques du cancer de la prostate ont été extraits et sont présentés ci-dessous pour la France, avec un focus sur les Antilles.

► Incidence et mortalité du cancer de la prostate en France

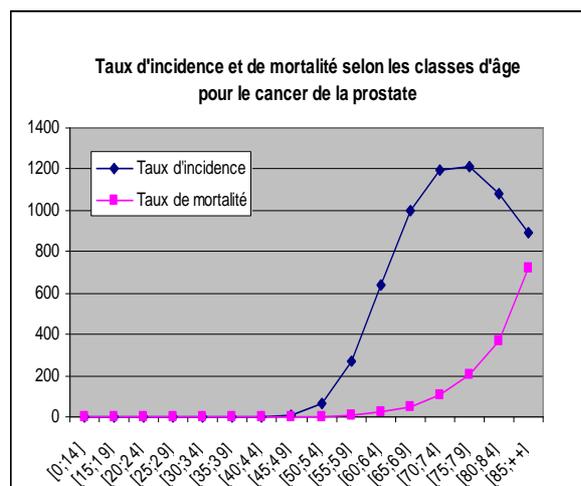
Tableau 1. Principales données d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en France								
	Données 2005 InVS (19)		Estimations 2008 Globocan IARC (25)		Projections 2011 InVS (22)		Observations 2008 CépiDC/Inserm	
	N	Taux	N	Taux	N	Taux	N	Taux
Incidence	62 245	121,2	67 092	117,9	71 220	125,7	-	-
Mortalité	9 202	13,5	10 281	12,9	8 695	10,8	9 176	14,3

Taux pour 100 000 standardisé sur âge (monde)

Tableau 2. Incidence et mortalité du cancer de la prostate en France en 2005 selon l'âge

Age en classe	Nombre de cas incidents	Nombre de décès	Taux d'incidence	Taux de mortalité
[0;14]	3	0	0,1	0,00
[15;19]	1	0	0,05	0,00
[20;24]	1	0	0,05	0,00
[25;29]	1	0	0,05	0,00
[30;34]	2	0	0,10	0,00
[35;39]	8	1	0,37	0,05
[40;44]	40	3	1,85	0,14
[45;49]	234	12	11,25	0,58
[50;54]	1 374	51	67,69	2,51
[55;59]	5 472	177	268,49	8,68
[60;64]	8 601	304	638,13	22,55
[65;69]	12 052	613	999,81	50,85
[70;74]	13 327	1 174	1198,00	105,53
[75;79]	10 959	1 850	1211,78	204,56
[80;84]	6 866	2 337	1084,64	369,18
[85;++]	3 304	2 680	892,50	723,94

Taux pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge
Sources : InVS, Francim, HCL, CépiDC



Incidence

Le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers incidents chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas estimé était, en 2005, de 62 245 cas (taux standardisé [monde] 121,2 pour 100 000) (19,26) et le nombre de nouveaux cas projeté en 2011 de 71 220 (taux standardisé [monde] 125,7 pour 100 000), devant les cancers du poumon (27 500 cas) et du côlon-rectum (21 500 cas) (19,22,27).

Le taux d'incidence de ce cancer est en forte augmentation jusqu'en 2005.

Selon le rapport InVS de 2008 sur l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par CaP en France entre 1980 et 2005, le taux d'incidence (standardisé monde) a augmenté en moyenne de 6,3 % par an entre 1980 et 2005 (121,2 cas pour 100 000 en 2005 contre 26,0 en 1980). Une pause dans l'augmentation avait été observée à la fin des années 90, pouvant laisser croire que l'on allait assister au même phénomène de reflux que celui observé aux Etats-Unis après 1992 (28). Mais à partir de 2000, l'incidence a recommencé à augmenter (+ 8,5 % par an entre 2000 et 2005). La comparaison des résultats 2005 avec les données antérieurement publiées révèle un recul du pic d'incidence d'une dizaine d'années, témoignant d'un déplacement des diagnostics vers les cohortes les plus jeunes (19,26).

L'augmentation de l'incidence est la conséquence de l'effet combiné du vieillissement de la population et des changements de pratiques diagnostiques avec la généralisation du dosage biologique du PSA comme test de dépistage (19).

Une survenue tardive de ce cancer est observée (cf. tableau 2 figure). Le nombre de cas incidents est ainsi très faible avant 50 ans (n = 290 soit moins de 0,5 % des cas incidents), puis augmente progressivement avec l'âge, jusqu'à plus de 13 000 cas pour la tranche d'âge la plus représentée des 70-74 ans. Les hommes de 55-64 ans représentent 22 % des cas incidents (14 073 cas), ceux de 65-74 ans 41 % (25 379 cas), ceux de 75-79 ans 18 % (10 959 cas) et ceux de 80 ans et plus 18 % (10170 cas).

Les taux d'incidence sont quasi nuls avant 50 ans pour atteindre des taux de 1 211,8 pour 100 000 pour la tranche 75-79 ans, et diminuer ensuite.

L'âge moyen au diagnostic était de 71 ans en 2005 et n'est pas disponible pour 2011 (27).

Le CaP représente 34 % de l'ensemble des cancers incidents masculins en 2010, soit un taux d'incidence standardisé à la population mondiale estimé à 125,7 pour 100 000 hommes (27).

Mortalité

Le nombre de décès par cancer de la prostate était de 9 202 en 2005 (taux standardisé [monde] de 13,5 pour 100 000). Il se situait en 2005 loin derrière le nombre de décès par cancer du poumon (20 950 décès) et devant celui du cancer du côlon (6 490 décès). Il représente 9,8 % des décès masculins par tumeurs, 3,3 % des décès masculins et 1,7 % du total des décès.

En 2005 et selon les projections 2011, 75 % des décès par cancer de la prostate surviennent après 75 ans. La fréquence observée des décès par cancer de la prostate chez les hommes avant 65 ans est faible (6 % des décès). Les taux de mortalité pour 100 000 personnes en France en 2005 sont quasi nuls pour les hommes de moins de 45 ans, inférieurs à 2 pour 100 000 chez ceux de moins de 54 ans.

Le risque de décès par cancer de la prostate entre 0 et 74 ans est faible quelle que soit la cohorte de naissance. Ce risque diminue régulièrement des cohortes les plus anciennes aux plus récentes, passant de 1,4 % pour les hommes nés en 1910 à 0,8 % pour ceux nés en 1940, soit une diminution de presque 50 % entre ces deux cohortes (19).

L'âge médian au décès est de 80 ans pour la période 2003-2007.

Une accentuation de la baisse de la mortalité par CaP est observée depuis 2000.

La mortalité par CaP a augmenté faiblement jusqu'en 1990 pour diminuer ensuite (- 0,9 % 1980-2005 (26)), cette diminution étant plus importante entre 2000 et 2005 (- 2,5 % par an). Cette diminution faible mais constante de la mortalité par CaP peut être en rapport avec l'amélioration des conditions de prise en charge. En 2010, il n'est pas prouvé que l'utilisation du PSA comme test de dépistage réduise la mortalité associée au cancer de la prostate (4).

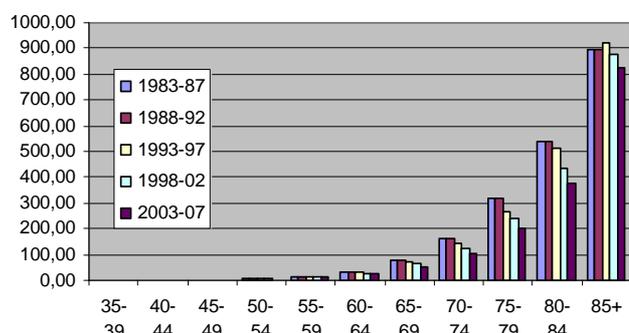
Les tendances chronologiques par âge montrent une baisse du taux de mortalité pour toutes les tranches d'âge sur la période décennale récente (entre 1993-97 et 2003-07), en particulier entre 60 et 84 ans (baisse allant de - 24 à - 27 % selon les classes d'âge). La baisse est de - 16 % chez les 55-59 ans et - 11 % chez les 85 ans et plus (23).

Tableau 3. Taux de mortalité par cancer de la prostate en France entre 1983 et 2007

Age en classe	1983-87	1988-92	1993-97	1998-02	2003-07
[25;29]	0,1	0	0	0	0
[30;34]	0	0	0	0	0
[35;39]	0,1	0,1	0,1	0	0
[40;44]	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1
[45;49]	1	1	0,9	0,9	0,6
[50;54]	4	3,6	3,5	3,4	2,9
[55;59]	12,3	12,4	11,7	10	9,8
[60;64]	33,3	33,7	30,5	27,3	23,2
[65;69]	74,6	76,9	70,3	62,7	51,3
[70;74]	164,3	164,1	140,8	125,8	106,2
[75;79]	314,8	318	268,1	239,7	202,8
[80;84]	525,5	541,9	510,7	431,9	379,7
[85;++]	767	895,1	920,1	875,5	823

Sources : INVs, CépiDC, Inserm 2010
Taux pour 100 000

Cancer de la prostate : taux de mortalité spécifique de 1983-87 à 2003-07



► Incidence et mortalité - situation aux Antilles

Il existe un registre général des cancers en Martinique depuis 1983 (en cours de qualification 2008-2011). Un registre a été mis en place en Guadeloupe en 2008.

Des données d'incidence et de mortalité dans les DOM (Guadeloupe, Martinique, Réunion, Guyane) sont disponibles sur le site de l'OMS Globocan 2008 (25) ainsi que des données de mortalité issues de la base du CépIDC.

Incidence

Les taux d'incidence des 5 premières localisations de tumeurs, en France métropolitaine, en Martinique et Guadeloupe, issus du site Globocan IARC 2008 (25) sont présentés ci-dessous.

	France métropolitaine		Martinique		Guadeloupe	
	N	Taux	N	Taux	N	Taux
Prostate	65 862	118,3	548	173,7	391	108,2
Poumon	24 236	47,7	43	15	44	13,8
Côlon	20 502	36	45	15,5	46	13,5
Vessie	8 936	14,8	21	6,7	26	6,8
Lymphome non hodg.	5 582	11,6	24	8,9	28	8,9
Estomac	4 335	7,5	59	18,7	14	14
Autre "pharynx"	4 296	9,4	23	8,4	27	8,9

Taux pour 100 000

Source : Globocan IARC 2008 25 03 2011 (25)

Concernant les Antilles, le nombre de cas estimé de CaP en 2008 était de 548 en Martinique et 391 en Guadeloupe (65 862 en France métropolitaine). Les taux d'incidence standardisés sur l'âge (monde) étaient plus élevés pour la Martinique (173,7 pour 100 000) que pour la France métropolitaine (118,3) et la Guadeloupe (108,2). Comme pour la France métropolitaine, le CaP se situe au 1^{er} rang des cancers incidents aux Antilles.

L'interprétation de ces données doit cependant rester prudente, compte tenu des modalités de recueil et d'estimation différentes de ces taux selon les localisations géographiques.

Mortalité

Les taux de mortalité des 5 premières localisations de tumeurs, en Martinique, Guadeloupe et France métropolitaine, issus du site Globocan IARC 2008 sont présentés ci-dessous.

Tableau 5. Les 5 premières localisations de tumeurs en termes de taux de mortalité standardisé sur l'âge (monde)

	France métropolitaine		Martinique		Guadeloupe	
	N	Taux	N	Taux	N	Taux
Poumon	20 909	38,9	38	13,2	40	12,3
Côlon	9 122	14,1	25	7,5	33	9
Prostate	9 932	12,7	119	29,5	127	24,2
Foie	5 656	10	14	4,6	19	5,9
Pancréas	4 491	7,9	16	4,7	18	5,1
Estomac	2 875	4,7	37	10,8	43	11,2
Leucémie	3 123	5,1	17	5,7	7	1,9

Taux pour 100 000

Source Globocan IARC 2008 25 03 2011 (25)

Selon les données de Globocan IARC 2008, le nombre de décès estimé par CaP en 2008 était de 119 en Martinique et 127 en Guadeloupe (9 932 en France métropolitaine). Ce cancer arrive au 1^{er} rang des causes de mortalité par cancer en Martinique (taux de 29,5 pour 100 000) et en Guadeloupe (24,2), devant le cancer du poumon (13,2 en Martinique et 12,3 en Guadeloupe) et le cancer de l'estomac (10,8 en Martinique et 11,2 en Guadeloupe). En France métropolitaine, ce cancer arrive au 3^e rang des causes de mortalité (12,7), loin derrière le cancer du poumon (38,9) et derrière le cancer du côlon (14,1).

L'interprétation de ces données doit cependant rester prudente, compte tenu des modalités de recueil et d'estimation différentes de ces taux selon les localisations géographiques.

- Selon les données de mortalité issues de la base du CépiDC, en 2008, les taux bruts de mortalité en Martinique (49,7) et en Guadeloupe (47,7) sont proches. Aucun décès n'est observé parmi les hommes de moins de 55 ans. En Martinique comme en Guadeloupe, les décès par CaP représentent environ 6 % des décès masculins, et environ, 23 %-24 % des décès par tumeurs chez l'homme. Les évolutions des taux de mortalité par cancer de la prostate depuis 2000 issus de cette même source sont présentées ci-dessous.

Tableau 6. Évolution des taux de mortalité par cancer de la prostate, tous âges et moins de 65 ans

	Martinique		Guadeloupe		France métrop.		Martinique		Guadeloupe		France métrop.	
	N	Taux	N	Taux	N	Taux	N	Taux	N	Taux	N	Taux
	Tous âges						Moins de 65 ans					
2000-2002	99	30,4	84	27,9	9133	14,0	6	3,1	6	3,3	577	1,8
2003-2005	102	27,3	95	26,1	9214	13,0	7	3,5	5	2,7	571	1,7
2006-2008	109	24,3	99	25,3	8952	11,5	5	2,2	6	2,9	617	1,6

Taux standardisé (monde) pour 100 000

(Source : base CépiDC 2008 : <http://www.cephdc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>)

Aux Antilles, le nombre de cas observés de décès par CaP sur la période 2006-2008 est de 109 en Martinique et de 99 en Guadeloupe, avec des taux standardisés (monde) qui semblent diminuer sur la dernière période (cf. tableau). Le nombre de décès par CaP d'hommes de moins de 65 ans varie entre 5 et 7 selon les périodes.

Les taux standardisés par âge sont de 24,3 pour 100 000 pour la Martinique et 25,3 en Guadeloupe, soit un peu plus de deux fois plus élevés que celui observé en France métropolitaine (11,5).

L'interprétation de ces données doit rester prudente compte tenu des modalités de recueil et d'estimations différentes de ces taux selon les localisations géographiques et des nombreux facteurs socio-économiques et environnementaux pouvant expliquer ces différences.

► **Prévalence des cancers de la prostate en France**

La prévalence exacte des cancers en général (nombre de cas à un instant donné) est mal connue en raison notamment de l'absence d'enregistrement exhaustif des données concernant le suivi des patients atteints et des difficultés à trouver les données de statut vital des patients français tous cancers confondus (27,29). Colonna *et al.* soulignent la grande sensibilité des indicateurs de prévalence des CaP aux fluctuations de l'incidence et aux variations démographiques. L'interprétation de l'incidence doit tenir compte des facteurs de risque et des pratiques diagnostiques.

Selon l'âge

Comme attendu, la prévalence augmente avec l'âge. Les cas prévalents de CaP en 2002 représentaient 6 % des cas de cancers toutes localisations confondues pour les 45-54 ans (64 pour 100 000). Les taux pour 100 000 atteignaient 777 pour les hommes de 55-64 ans, 2 799 pour ceux de 65-74 ans, et 3 582 pour ceux de 74 ans et plus (29). Les variations nettes contribuaient à 76,2 % des variations totales (+ 105,1 %), celles liées à l'âge représentant 17,2 % et celles liées à l'augmentation de la population à 11,6 %.

Selon le stade

Selon une étude descriptive des caractéristiques cliniques de 2 181 cas de CaP en 2001 (11 départements métropolitains), 86,6 % des patients avaient une forme localisée de stade T1 ou T2 (dont 27,4 % T1 et 59,2 % T2). Seuls 5,4 % avaient des taux de PSA inférieurs à 4 ng/ml. Les tumeurs avec un score de Gleason ≤ 6 étaient les plus fréquentes (50,6 %) (score 7 : 32,6 % et score 8-10 : 16,8 %) (30).

Nombre d'hommes atteints de cancer de la prostate admis en affection de longue durée

Les effectifs des hommes admis en affection de longue durée (ALD 30 tumeur maligne) pour tumeur de la prostate au 31 décembre de l'année pour le régime général (population prévalente) étaient de 223 482 hommes en 2005, non précisés en 2006, 277 616 en 2007, 300 550 en 2008, 322 377 en 2009. En 2009, ce taux est de 1 177 pour 100 000 hommes. Le taux de croissance annuel moyen 2005-2009 est estimé à 9,6 %, l'âge moyen à 73 ans (écart-type 13) (taux de décès de 4,4 %) (31). Le cancer de la prostate se situe ainsi au 5^e rang des ALD (juste derrière le cancer du sein) (Ameli tableau III (32)).

Le nombre d'hommes en 2010 ayant une tumeur maligne de la prostate diagnostiquée est en partie connu. Les répartitions par stade clinique et par stade histologique de cancer de la prostate ne sont actuellement pas connues. Des données devraient être disponibles dans le courant de l'année 2011.

► **Mise en perspective de l'évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate**

Une incidence en forte hausse et une mortalité en baisse

Belot *et al.* (26), cités dans le rapport sur la situation des cancers en France 2010, indiquent que les taux d'incidence des cancers de la prostate en France entre 1995 et 2005 ont augmenté de manière importante (+ 115 %), les taux de mortalité diminuant de manière moins marquée (- 21 %). Les évolutions ont été plus modérées pour le cancer du rein (+ 7 % ; - 9 %), le lymphome malin non hodgkinien (+ 5 % ; - 17 %) et les cancers du système nerveux central (+ 4 % ; - 5 %). A titre de comparaison, chez les femmes, le cancer de la thyroïde (+ 81 % ; - 25 %) est celui ayant le profil

d'évolution d'incidence et de mortalité le plus proche de celui du cancer de la prostate chez l'homme (à titre indicatif cancers du sein + 23 % ; - 13 %).

Selon le rapport de l'INCa sur la situation du cancer en France, la diminution de la mortalité par cancer de la prostate est liée aux progrès thérapeutiques et aux nouvelles approches de prise en charge plutôt qu'à un impact de l'adoption du dosage du PSA (27).

Un cancer de bon pronostic avec une survie relative à 5 ans proche de 80 %

Des survies relatives ont été estimées par modélisation des taux de mortalité supplémentaire liée au cancer pour 46 localisations à partir des cas enregistrés⁵ entre 1989 et 1997 du réseau Francim. Pour le cancer de la prostate, la survie à 5 ans a été estimée à 77 % (à titre indicatif, 55 % pour le cancer du côlon et 12 % pour celui du poumon) (33).

Cependant, la survie relative varie notamment avec l'âge et le stade au diagnostic.

L'effet de l'âge au diagnostic est très variable en fonction des localisations de cancers. Les patients d'âge élevé au moment du diagnostic ont habituellement un pronostic moins favorable que les patients plus jeunes. Cet effet n'est cependant pas toujours linéaire. Un profil particulier est ainsi observé pour les cancers du sein et de la prostate avec un surcroît de mortalité en excès chez les patients les plus jeunes (cf. figure 3 B de la publication) (33).

Les données relatives au stade de cancer au diagnostic sont limitées. Très peu de registres en France, comme au niveau international, fournissent des données par stade de cancers pour les analyses de survie (pour différentes raisons : données difficiles à collecter en routine, informations disponibles pas toujours concordantes en fonction de la source d'information, erreurs de classification, stade clinique *versus* stade anatomopathologique) (21). À partir de 2010, l'enregistrement du stade sera mis en place progressivement dans les registres français, permettant dans le futur l'analyse des données de survie par stade (21).

En France, selon les données de l'étude Prévention et épidémiologie des tumeurs en région Ile-de-France⁶, le taux de survie à 5 ans est de 100 % pour les patients de stade T1 et de 92 % pour ceux de stade T2, 74 % pour ceux de stade T3 et 60 % pour ceux de stade 4 ; 57 % des cas correspondant à des stades T1 ou T2.

Selon les données américaines du programme SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), les taux de survie à 5 ans pour les patients diagnostiqués en 1999-2005 sont de 100 % pour le stade local ou stade régional (envahissement ganglionnaire) contre 30,6 % pour le stade métastatique ; 80 % des cas étant localisés (34). La répartition des stades au diagnostic est très différente selon les sources de données (80 % de stade localisé dans les données SEER, contre 57 % selon l'étude PETRI). Le dépistage par PSA plus largement répandu aux États-Unis qu'en Europe pourrait entraîner un sur-diagnostic et donc un sur-enregistrement des cas de stade localisé¹¹.

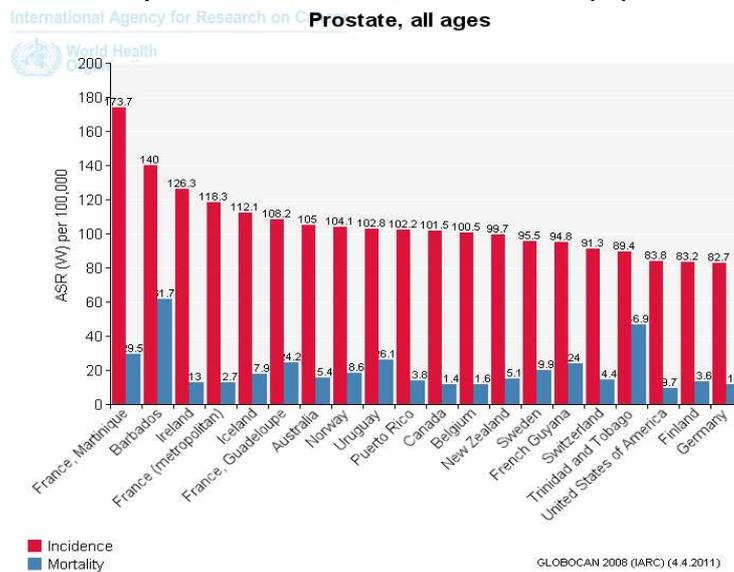
► Comparaisons internationales des taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate

Les pays avec les 20 taux d'incidence standardisés sur l'âge (monde) de cancer de la prostate issus du site Globocan IARC 2008 les plus élevés au monde et en Europe sont présentés ci-dessous.

⁵ Quinze registres

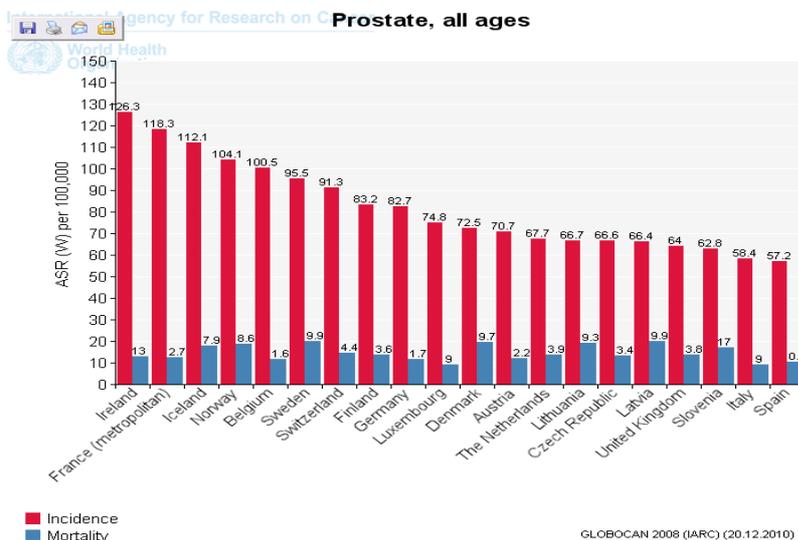
⁶ Données issues de l'étude de cohorte menée par l'association PETRI (Prévention et épidémiologie des tumeurs en région Île-de-France) de 1994 à 1999, avec recueil exhaustif des cas de cancers incidents déclarés en ALD en Île-de-France à l'Assurance maladie (27 080 patients) ; analyse de la survie effectuée sur un échantillon de 4 166 patients avec une analyse par stade tumoral. Les données ne concernent pas la totalité des cas incidents dans la mesure où tous les cancers ne sont pas individualisés par l'Assurance maladie et, par ailleurs, elles ne concernent que la région Île-de-France. Néanmoins, cette étude présente des résultats en termes de survie par stade pour la majorité des localisations, au niveau d'une région entière, qui couvre 20 % de la population française (23).

Figure 1. Les 20 taux d'incidence de cancer de la prostate les plus élevés au monde, Globocan 2008 (25)



La Martinique présente un des taux d'incidence de cancer de la prostate parmi les plus élevés au monde, équivalent à ceux observés parmi les populations afro-américaines des Etats-Unis et les populations africaines⁷ et caribéennes résidant au Royaume-Uni. L'âge et la susceptibilité génétique liée aux origines ethniques et géographiques de la population sont deux des facteurs de risque connus de la maladie qui contribuent à expliquer au moins en partie ces incidences élevées (35).

Figure 2. Les 20 taux d'incidence du cancer de la prostate les plus élevés en Europe, Globocan, 2008 (25)



La France figure parmi les pays de l'Union européenne à fort taux d'incidence (taux standardisé monde supérieur à 100 pour 100 000 hommes). Certains autres pays de l'Europe du Nord (Irlande, Islande, Suède, Norvège) et la Belgique affichent également des taux d'incidence ≥ 100 pour

⁷ A titre indicatif : aux Etats-Unis, le programme SEER indique pour la période 2003-2007 des taux d'incidence ajustés sur l'âge de 156,9 pour 100 000 hommes (Caucasiens 150,4, Africains Américains 234,6, « *Asian/Pacific Islander* » 90, « *American Indian/Native* » Alaska 77,7, Hispaniques 125,8) et des taux de mortalité de 24,7 pour 100 000 hommes (Caucasiens 22,8, Afro-Américains 54,2, « *Asian/Pacific Islander* » 10,6, « *American Indian/Native* » Alaska 20, Hispaniques 18,8).

100 000. Le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne ont des taux d'incidence plus faibles (respectivement de 64, 58,4 et 57,2 pour 100 000 hommes).

Le taux d'incidence de CaP standardisé à la population mondiale estimé en France en 2008 est de 118,3 pour 100 000 hommes, nettement supérieur à celui estimé dans l'Union européenne (69,5), aux États-Unis (83,8) et au Canada (101,1).

Les taux de mortalité rapportés varient entre 9 (Italie, Luxembourg) et 19,9 pour 100 000 (Suède), la Suède, le Danemark et la Lettonie affichant les taux les plus élevés.

Au sein des pays de l'ouest de l'Union européenne, un contraste se dessine concernant les taux de mortalité, moindre pour les régions méditerranéennes (Espagne, Grèce et Italie) et plus importants dans les pays du Nord. La France se situe dans une position intermédiaire.

L'interprétation de l'ensemble de ces données épidémiologiques doit rester prudente.

En effet, l'incidence et la mortalité sont sensibles au développement de la maladie au sein de la population étudiée, mais également à d'autres facteurs : vieillissement de la population, pratiques diagnostiques, pratiques de prise en charge, accès aux soins.

2.1.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque cités dans le rapport élaboré par l'Anaes en 2004 sur les éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate sont rappelés dans ce paragraphe (7). Par ailleurs l'Afsset (aujourd'hui Anses) avait sollicité l'Inserm pour réaliser un bilan des connaissances sur les liens entre l'environnement et neuf types de cancer, dont celui de la prostate. Cette expertise collective publiée en 2008 a consacré un chapitre aux nombreux facteurs de risque débattus de CaP dont les éléments de conclusion sont rappelés ci-dessous. Ce rapport ainsi qu'une revue des facteurs de risque évoqués dans les recommandations de sociétés savantes et d'agences étrangères d'évaluation en santé (cf. *supra*) sur le dépistage du cancer de la prostate ont permis d'identifier les principaux facteurs de risque du cancer de la prostate (11).

« Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate » Anaes 2004 (7)

- Age : l'incidence et la mortalité sont très faibles avant 50 ans.
- Antécédents familiaux de CaP : le RR est estimé à 2 à 3,5 en cas de CaP parmi les apparentés du 1^{er} degré (niveau de preuve 2) ; le risque de diagnostic de CaP augmente avec le nombre de sujets atteints dans la famille et est multiplié par un facteur de l'ordre de 10 en cas de forme dite héréditaire (niveau de preuve 3) ; le risque semble plus important en cas d'ATC familiaux de CaP chez les frères que chez les pères. Le sur-risque rapporté doit être relativisé par rapport au niveau de risque considéré, notamment en fonction de l'âge ; il existe une possible implication de plusieurs gènes avec différents modes de transmission ; aucun gène identifié à ce jour ne peut expliquer, à lui seul, un pourcentage substantiel des formes familiales.
- Possible existence d'un risque supérieur pour les hommes d'origine africaine comparés au reste de la population. Les données ne permettent cependant pas d'exclure que cette observation ne soit que la résultante de différences d'ordre socio-économique. Le risque est en revanche plus faible pour les hommes d'origine asiatique. L'âge moyen au diagnostic semble plus bas chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens (niveau de preuve 3). La proportion de CaP avec un score de Gleason > 7 semble significativement plus élevée chez les sujets afro-américains que chez les sujets d'origine caucasienne (niveau de preuve 3).
- Les antécédents de syphilis ou de gonococcie semblent associés à un risque plus élevé de diagnostic de CaP (risque faible) (niveau de preuve 2).
- Les antécédents de vasectomie, de prostatite ou le profil d'activité sexuelle n'ont pas d'influence démontrée sur le risque du CaP (niveau de preuve 2).
- Par ailleurs, un lien entre la concentration sanguine en testostérone et l'augmentation du risque de CaP a été rapporté, sans qu'un mécanisme précis ait été démontré (niveau de preuve 2).
- Le rôle protecteur de la tomate et de ses dérivés, et l'influence de l'apport en matières grasses n'ont pas été démontrés (niveau de preuve 2).

« Cancer et environnement » Expertise collective de l'Inserm 2008 (11)

Ce rapport indique dans sa conclusion sur les facteurs de risque débattus de CaP que l'augmentation d'incidence du CaP est multifactorielle, en lien essentiellement avec l'âge, l'ethnie et l'alimentation.

Le lien avec les facteurs infectieux a été exploré (IST, gonorrhée, papillomavirus) mais aucune conclusion claire ne peut être apportée.

Le lien avec des expositions professionnelles est difficile à mettre en évidence. Il est nécessaire de tenir compte du (des) produit(s), de la dose utilisée et du temps d'exposition. Les données recueillies sont souvent incomplètes et imprécises. Néanmoins, l'exposition à certains pesticides, en

particulier chez les applicateurs de pesticides et les employés des usines de production de pesticides, serait associée à un risque accru de CaP. Mais actuellement ce facteur n'est pas statistiquement indépendant des autres facteurs de risque. Ces résultats suggèrent cependant que l'interaction gènes-environnement devrait être explorée.

Les principaux facteurs de risque de cancer de la prostate cités sont les suivants :

- âge avancé
- antécédents génétiques et familiaux
 - mutation BRCA1 ou BRCA2
 - histoire familiale de CaP sans mutation identifiée
- origine africaine
- 5 alpha réductase (résultats contradictoires)
- taux élevé d'androgène circulant (rôle précis ?)
- facteurs alimentaires
 - consommation de graisses mono-saturées, saturées et animales
 - consommation de viande
 - zinc
 - cadmium
- exposition professionnelle
 - certains pesticides
 - certains insecticides (chlorpyrifos, coumaphos, fonofos, phorate et permethrine)
 - certains herbicides (butylate)
 - polychlorobiphényles PCB
 - cadmium
 - arsenic
 - fumée de diesel
- agents infectieux (pas de conclusions claires)
 - IST, gonorrhée, papillomavirus (HPV33)

Par ailleurs, certains facteurs protecteurs sont débattus :

- consommation de tomate
- consommation de poissons riches en graisse
- sélénium (mais l'étude SELECT en prévention n'est pas concluante)
- vitamine D (données contradictoires)

2.1.4. Prévention primaire

Une diminution de la mortalité par cancer de la prostate n'a été établie pour aucun médicament utilisé dans un objectif de prévention du développement du cancer de la prostate (36). Aucun inhibiteur de la 5 alpha réductase n'a d'autorisation de mise sur le marché dans une indication de prévention du cancer de la prostate.

L'essai contrôlé randomisé SELECT (*Selenium and Vitamine E Cancer Prevention Trial*) n'a pas montré de réduction de l'incidence du CaP, dans le groupe traité par vitamine E comme dans celui traité par sélénium ou l'association des deux.

2.1.5. Tests de dépistage et examens de confirmation diagnostique

Les éléments - clés issus du guide sur les éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate (7) ainsi que du guide ALD sur le cancer de la prostate (10) et des conclusions des annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale (37) sont rappelés ci-dessous.

► Examens de dépistage

Les examens de dépistage du cancer de la prostate sont le dosage sanguin de l'antigène spécifique prostatique (PSA) et l'examen clinique de la prostate par toucher rectal effectué par un médecin.

• Dosage du PSA

Le PSA (initiales correspondant à la traduction anglaise d'antigène spécifique prostatique) est une protéine non toxique, qui n'est produite que par la prostate. Elle est présente dans le sperme, où elle joue un rôle dans la reproduction. Le PSA est aussi présent dans le sang (normalement en quantité très faible) ce qui permet son dosage. Un PSA élevé peut éventuellement être évocateur de la présence d'un CaP.

La valeur du PSA doit être interprétée en fonction du contexte clinique. Une valeur supérieure à 4 microgrammes par litre ($\mu\text{g/l}$) [ou nanogrammes par millilitre (ng/ml)] est généralement considérée comme anormale. Cela dépend néanmoins de l'âge de la personne et de la taille de sa prostate (7). Lorsque la valeur du PSA est supérieure à 4 ng/ml , un CaP est diagnostiqué environ 3 fois sur 10 avec la biopsie prostatique de confirmation.

Certains événements physiologiques (l'éjaculation par exemple) peuvent entraîner des variations peu importantes et qui ne gênent généralement pas l'interprétation du résultat.

Le toucher rectal n'entraîne pas de modification importante du taux de PSA.

Une élévation importante du PSA peut avoir lieu à la suite de certaines maladies comme les infections urinaires ou la prostatite aiguë ou suite à certains gestes chirurgicaux comme un examen endoscopique de la vessie, une biopsie de prostate ou encore une résection endoscopique de prostate.

Au seuil de 4 ng/ml , la sensibilité du dosage du PSA sérique total pour le diagnostic précoce du CaP est de l'ordre de 75 % et la spécificité de l'ordre de 90 %. En situation de dépistage individuel, la valeur prédictive positive (VPP) est de l'ordre de 30 %, ce qui signifie que parmi les personnes qui ont un PSA total > 4 ng/ml , 3 sur 10 ont un CaP et 7 sur 10 n'ont en réalité pas de CaP. Dans ce même cadre, la valeur prédictive négative (VPN) est de l'ordre de 90 % : cela signifie que lorsque le PSA total est < 4 ng/ml , l'absence de cancer de la prostate est réelle dans 9 cas sur 10. Le taux de détection varie de 0,9 à 3,4 % et la proportion d'hommes de 50 à 75 ans avec un PSA > 4 ng/ml est de l'ordre de 10 %. Les données de la littérature sont insuffisantes pour estimer les performances du test de dosage de PSA sérique total dans les populations présentant des facteurs de risque (7).

L'intérêt de l'abaissement du seuil au-dessus duquel une biopsie est à proposer reste discuté. Cet abaissement augmenterait la sensibilité du test au détriment de sa spécificité.

Cela conduirait à une augmentation du nombre de cas diagnostiqués, mais aussi à celle du nombre de biopsies négatives. La proportion de cancers considérés comme cliniquement non significatifs (de petit volume et de faible grade) dans les cancers diagnostiqués en supplément est mal déterminée (7).

• Examens dérivés du dosage des PSA

Le dosage du PSA sérique libre et le calcul du rapport entre la concentration sérique en PSA libre et la concentration sérique en PSA total pour les patients dont la concentration sérique en PSA total est comprise entre 4 et 10 ng/ml pourraient éviter des biopsies chez des patients qui ne sont pas atteints de CaP, tout en gardant une bonne sensibilité. Cependant il existe à ce jour des problèmes de standardisation de la mesure. Par ailleurs, le seuil optimal n'a pas été défini et il n'a été retrouvé aucune donnée sur l'utilisation de ce test comme outil de diagnostic précoce en population générale ou en population à risque.

L'utilisation du PSA libre n'est pas recommandée en 1^{re} intention comme élément du diagnostic précoce du CaP (accord professionnel) (7).

Il n'a pas été retrouvé de preuves que les techniques dérivées du dosage du PSA sérique (PSA ajusté sur l'âge, densité de PSA et vélocité de PSA) aient un intérêt pour le diagnostic précoce du

CaP. Leur utilisation dans ce cadre n'est pas recommandée en 1^{re} intention (accord professionnel). Elles peuvent cependant aider à la décision individuelle de biopsie prostatique après discussion de leurs avantages et inconvénients entre le patient et le spécialiste (accord professionnel) (7).

- Reproductibilité du dosage de PSA, inter-tests et inter-laboratoires

Comme l'indiquent les conclusions des annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale (37) :

- des écarts de résultats sur le dosage du PSA total ont été observés (coefficient de variation toutes techniques de 10,2 % en 2008). Ces écarts s'expliquent essentiellement par l'hétérogénéité de reconnaissance des différentes formes circulantes de PSA par les différents systèmes de dosage (spécificité des anticorps) ;
- la dispersion inter-laboratoires globale du rapport PSA libre/PSA total n'est pas négligeable (coefficient de variation = 16,8 %).

- Toucher rectal

À l'examen clinique, le toucher rectal permet parfois de sentir un nodule dur au niveau de la prostate. Cette perception est néanmoins inconstante. L'association des 2 examens (TR et dosage de PSA) est la plus performante (7).

► Examens de confirmation diagnostique

Les biopsies prostatiques sont le plus souvent pratiquées en ambulatoire, sous antibioprophylaxie et sous anesthésie locale. Sous contrôle échographique, plusieurs échantillons de tissu prostatique sont prélevés à l'aiguille, dans différentes zones de la prostate (généralement 10 à 12 prélèvements pratiqués) (7,10).

L'examen peut être douloureux et peut parfois provoquer des saignements (dans les urines, le sperme ou le rectum), et plus rarement des infections ou une inflammation (de l'ordre du pourcent) (7).

Des biopsies négatives n'écartent pas totalement le diagnostic de CaP et ne permettent pas d'éliminer la survenue ultérieure de cette maladie. Cependant, si les éléments cliniques ou biologiques continuent d'indiquer un risque de CaP, les biopsies peuvent être refaites. Si le dosage du PSA est resté anormal alors que la biopsie est négative, il y a un risque maximum de 1 sur 4 qu'une nouvelle biopsie soit positive et qu'on détecte un CaP (7).

Le stade de développement du cancer s'apprécie essentiellement sur les données de l'examen clinique de la prostate, sur la valeur du PSA et sur les résultats des biopsies prostatiques.

Les éléments sur la prise en charge par l'Assurance maladie des examens de dépistage et de confirmation diagnostique sont disponibles en annexe.

2.1.6. Intervention en cas de diagnostic de cancer de la prostate

Les éléments - clés sont issus du guide sur les éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate (7) ainsi que du guide ALD sur le cancer de la prostate (10).

Le PSA sérique total est le seul marqueur biologique inclus dans le bilan initial. Au-delà de l'examen clinique et anatomopathologique, le bilan de l'extension locorégionale et à distance peut comprendre une TDM ou une IRM abdomino-pelvienne avec injection et une scintigraphie du corps entier le cas échéant. Une échographie rénale peut être demandée en cas de tumeur avec rupture capsulaire (T3/T4) et/ou symptomatique (10).

Le choix de la stratégie thérapeutique se fait à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et en accord avec le patient. Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou la surveillance active (10), en fonction des caractéristiques du cancer, de l'âge du patient et des éventuelles pathologies associées.

À titre curatif, plusieurs attitudes thérapeutiques peuvent être proposées :

- la chirurgie (prostatectomie totale) ;
- la radiothérapie (externe ou curiethérapie).

Le traitement chirurgical curatif consiste à enlever complètement la prostate. La vessie, qui se trouve au-dessus de la prostate, est ensuite suturée à l'urètre qui se trouve au-dessous de la prostate. Une sonde urinaire est laissée en place le temps de la cicatrisation. Cette intervention se pratique le plus souvent au travers d'une incision abdominale au-dessus du pubis. Elle peut également être pratiquée par cœlioscopie ou par incision du périnée. L'ablation de la prostate s'accompagne de l'ablation des vésicules séminales. L'hospitalisation en rapport avec cette intervention dure généralement de 1 à 2 semaines (7).

La radiothérapie externe consiste, après repérage préalable de la prostate par radiographie, à délivrer des rayonnements qui provoquent préférentiellement la mort des cellules prostatiques anormales. Cette technique nécessite plusieurs séances de courte irradiation sur plusieurs semaines [6 à 8].

La curiethérapie consiste, grâce à un guidage par échographie réalisée sous anesthésie, en l'implantation permanente de grains d'iode radioactifs ou en l'implantation temporaire de grains d'iridium 192 dans la prostate. Ces grains émettent des radiations qui détruisent les cellules avoisinantes. La portée de ces radiations est très faible et reste confinée à la prostate. L'implantation dure environ 2 ou 3 heures, l'hospitalisation environ 2 jours.

À l'issue du bilan initial, dans certains cas, une attitude de « surveillance active » initiale est une option possible. Elle consiste à évaluer régulièrement l'évolution de la maladie (TR et dosage du PSA total tous les 6 mois, biopsie à 1 an puis tous les 2 à 3 ans) pour ne débiter le traitement curatif qu'à l'apparition de tout événement indicatif d'une progression tumorale :

- stade clinique au-delà de T2a ;
- temps de doublement du PSA inférieur à 3 ans ;
- PSA supérieur à 10 ng/ml ;
- plus de 2 biopsies positives ;
- score de Gleason à 7 ou plus ;
- longueur du tissu tumoral supérieure à 3 mm sur au moins une biopsie (10).

L'« abstention surveillance » peut être proposée chez les patients asymptomatiques et non éligibles au traitement curatif. Son principe consiste à différer l'initiation du traitement hormonal ou hormonoradiothérapeutique jusqu'à l'apparition de symptômes ou d'une élévation rapide des PSA. Une hormonothérapie par analogue de la LHRH (+/- anti-androgènes) de durée variable peut être prescrite en association à un traitement curatif ou en monothérapie selon le stade de la tumeur. La chimiothérapie peut être indiquée pour les cancers métastatiques hormono-résistants (10).

Les traitements hormonaux isolés ne sont habituellement pas utilisés dans le traitement des formes localisées.

L'HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité, Ablaterm®) est une technique pour laquelle la HAS a proposé une prise en charge par l'Assurance maladie à titre dérogatoire limitée dans le temps et avec encadrement pour permettre la production de données suffisantes (avec réévaluation à 5 ans), dans le cadre des articles L. 165-1-1 du Code de la sécurité sociale et L. 1151-1 du Code de la santé publique (38).

Les principaux effets secondaires des traitements curatifs des cancers localisés de la prostate sont présentés ci-dessous (7).

Tableau 2. Principaux effets secondaires des traitements curatifs des cancers localisés de la prostate 1 an après traitement (à partir des différentes études publiées) (7)

Traitement	Incontinence urinaire*	Autres troubles urinaires **	Troubles de l'érection ¶	Absence d'éjaculation	Troubles digestifs §
Prostatectomie totale	4 - 39 %	-	20 - 80 %	100 %	-
Radiothérapie externe	0 - 13 %	3 - 36 %	4 - 55 %	-	1-36 %
Curiethérapie	6 - 15 %	0 - 18 %	5 - 70 %	-	5-19 %

* : la définition dépend de l'âge. L'intensité et les circonstances de survenue (à l'effort, régulière, occasionnelle, totale [0 à 7 %]) en sont variables.

** : complications urinaires tardives ou persistantes. ; ¶ : la définition dépend de l'âge au moment du traitement.

§ : diarrhées, rectorragies.

2.2. État des lieux du dépistage

2.2.1. Des positions divergentes

► Positions de l'Académie nationale de médecine

Au vu des éléments disponibles en 2003, l'Académie nationale de médecine recommande :

- 1- qu'un dosage du PSA total soit proposé et un toucher rectal effectué par le médecin traitant tous les ans dès 50 ans et jusqu'à 75 ans dans la population masculine, et dès 45 ans s'il existe un risque héréditaire apprécié par la connaissance de cancers de la prostate dans la famille ;
- 2- que, en cas d'anomalie au toucher rectal ou dans la concentration de PSA, le malade consulte un urologue ;
- 3- que des informations détaillées soient fournies par celui-ci au patient sur les avantages et les limites du dosage de PSA, la nécessité de la biopsie pour obtenir un diagnostic certain, les diverses modalités thérapeutiques en cas de cancer avec les éléments de choix en fonction de l'état général, des motivations personnelles et de la connaissance des éventuelles complications postopératoires ou post-radiothérapiques ;
- 4- que des études soient poursuivies sur la distribution des concentrations plasmatiques de PSA dans la population en fonction de l'âge, sur la recherche de marqueurs améliorant la spécificité et la sensibilité du test et sur l'évaluation comparative au long cours des principaux traitements ;
- 5- que soient encouragés et aidés les dépistages en cours dans des départements ou régions dans le cadre plus général des études européennes qui fourniront des données épidémiologiques utiles et qui permettront d'évaluer sur le long terme l'intérêt relatif du dépistage organisé par rapport au dépistage individuel (39).

En 2008, l'Académie nationale de médecine indique que « *l'intérêt du dépistage systématique du cancer de la prostate fait l'objet d'un débat majeur. Il n'existe pas de preuve que le dépistage organisé apporte un bénéfice à la population à laquelle il est proposé. Cependant l'utilisation du PSA dans le cadre d'un dépistage individuel est devenue très fréquente en France comme dans la plupart des pays européens. Cette pratique est à l'origine d'une augmentation majeure de l'incidence du cancer de la prostate qui est devenu en quelques années le cancer le plus fréquent. Le problème du dépistage se pose en termes d'articulation, entre un test ayant des performances médiocres eu égard à l'objectif qu'on lui fixe, à savoir dépister des tumeurs prostatiques agressives, et une prise en charge qui doit être nuancée en fonction de l'agressivité de la tumeur pour ne pas induire dans la population des effets négatifs insupportables. L'utilisation des résultats des essais en cours sur les performances du dépistage par PSA devra prendre en compte l'ensemble de ce problème* » (40).

► Positions de l'Association française d'urologie (AFU)

En 2007, l'AFU a recommandé un dépistage individuel du CaP entre 50 et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est ≥ 10 ans. Le dépistage est annuel, il repose sur le toucher rectal et le PSA total sérique. Il commence à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (Afro-Antillais, antécédent familial) (41).

En septembre 2009, dans le cadre de la journée annuelle de la prostate, l'AFU a proposé la mise en œuvre d'un dépistage « modulé » en fonction de l'âge (42) :

- de 45 à 54 ans, dépistage organisé pour les groupes à risque (antécédents familiaux, origine africaine ou antillaise) ;
- de 55 à 69 ans, dépistage organisé annuel si le PSA est supérieur à 1 ng/ml, tous les 3 ans si le PSA est inférieur à 1 ng/ml ;
- de 70 à 75 ans, dépistage individuel proposé au patient, qui doit être informé de la maladie, de ses traitements et de leurs effets indésirables ;
- après 75 ans, le dépistage n'est pas recommandé.

En 2010, l'AFU, dans le cadre de ses recommandations en onco-urologie sur le cancer de la prostate, indique qu'alors que le dépistage organisé est en cours d'évaluation, une détection précoce du cancer de la prostate peut être proposée à titre individuel après information objective, pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate. Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans). Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères (43).

► Précédents travaux d'évaluation de l'Anaes puis de la HAS

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) puis la Haute Autorité de Santé se sont prononcées à plusieurs reprises sur le dépistage du CaP depuis 1998.

En 1998, l'Anaes a évalué l'opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA. Fondant son analyse sur les critères définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour évaluer la pertinence d'un dépistage, elle a considéré que « *les connaissances actuelles ne permettaient pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate* ». Elle a par ailleurs souligné la nécessité « *de conduire une réflexion complémentaire sur l'information au patient et sur l'opportunité d'un dépistage individuel par la bonne prescription du dosage du PSA* » (44).

En 2004, l'Anaes a précisé, dans le cadre de recommandations pour la pratique clinique, élaborées avec la participation de l'Association française d'urologie (AFU), les éléments d'information à fournir aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Ce document à destination des professionnels de santé rappelle que « *le bénéfice en termes de réduction de mortalité globale d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique total n'est pas démontré* » et que « *les résultats des études portant sur le dépistage systématique ne permettent pas de conclure sur l'opportunité d'un dépistage individuel* » (7).

En mars 2009, cette position générale a été rappelée par la HAS et l'INCa dans le cadre d'un communiqué de presse diffusé à l'occasion de la publication des essais *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening* et *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*.

En 2010, à l'issue de l'analyse critique de ces articles et au vu des travaux récents parus en France, la HAS (4) :

- « considère qu'aucun élément scientifique nouveau n'est de nature à justifier la réévaluation de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA ;
- rappelle les recommandations publiées par l'Anaes en 1999 et 2004 considérant que « les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate » par dosage du PSA et propose que soit étudiée l'inscription au programme de travail de la HAS l'élaboration de recommandations professionnelles afin de préciser les indications du dosage du PSA dans le cadre de la démarche diagnostique ;
- relève l'existence d'éléments concordants tendant à démontrer l'importance des inconvénients du dépistage et insiste sur la nécessité de mieux apprécier les effets délétères des pratiques actuelles de prescription des dosages de PSA, au moyen de la mise en place d'une étude des pratiques ;
- insiste enfin sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate et rappelle l'existence d'un guide d'information publié par l'Anaes en 2004, dont la mise à jour devra être réalisée conformément aux recommandations de la HAS sur l'élaboration de l'information à destination des patients et en fonction des données »(7).

► Positions du Collège de la médecine générale en 2011

En février 2011, en réponse aux campagnes de promotion d'un dépistage systématique du cancer de la prostate soutenues par l'AFU (journée de la prostate depuis 2005) et plus spécifiquement à une campagne véhiculée par un animateur de télévision, le Collège de la médecine générale⁸ observe que, dans le cas du cancer de la prostate, « si la majorité des hommes de la soixantaine ont des cellules cancéreuses dans leur prostate, seul un faible pourcentage d'entre eux verra se développer un véritable cancer, généralement après 80 ans. Assimiler ces cellules cancéreuses à un cancer maladie est un abus de langage qui explique la difficulté à communiquer sur ce sujet difficile. (...)».

Le dépistage du cancer de la prostate aboutit donc à de nombreux sur-diagnosics, c'est-à-dire à considérer comme malades des hommes qui n'ont pas et ne développeront pas de cancer. En effet le devenir le plus fréquent des cellules cancéreuses prostatiques est de " ne jamais faire parler d'elles " ». Le Collège considère que « le dépistage aboutit à de nombreuses opérations ou irradiations inutiles, lourdes de conséquences pour la sexualité ou la continence d'hommes encore jeunes et actifs. De plus, un faible pourcentage de biopsies réalisées au travers du rectum aboutit à des hémorragies, des septicémies, voire exceptionnellement des décès ». Le Collège invite les médecins généralistes à continuer « à informer clairement les hommes de plus de 50 ans à la fois sur les avantages espérés et les inconvénients potentiels du toucher rectal et du dosage des PSA dans le sang, tant que persisteront des inconnues sur le rapport bénéfices/risques d'un dépistage systématique du cancer de la prostate » (45).

2.2.2. Un dilemme important pour les soignants et les hommes à l'issue d'une démarche diagnostique fondée sur des examens avec des performances intrinsèques médiocres

Les avis de la HAS et les positions de certaines sociétés savantes telles que l'AFU sont divergentes. Les évaluations de la HAS sont réalisées selon une approche populationnelle. Il s'agit de savoir si la mise en œuvre d'une démarche de dépistage à travers la mise en place d'un programme auprès d'une population donnée aurait un impact positif sur l'état de santé global de cette population.

Un praticien s'inscrit dans une approche individuelle. Ainsi, certains praticiens fondent leur position sur la recherche de tous les cas qui pourraient potentiellement bénéficier d'une prise en charge

⁸ Le Collège de la médecine générale, qui rassemble les composantes professionnelles, scientifiques et universitaires de la spécialité, est né en juin 2010. Il est présidé par le Pr Pierre-Louis Druais.

thérapeutique, notamment de l'excision de l'organe malade ou de la radiothérapie. Ces interventions apparaissent être des solutions efficaces chez certains hommes pour vaincre le cancer. Malheureusement, elles entraînent aussi des effets secondaires importants, alors qu'un certain nombre de ces hommes n'auraient jamais souffert de leur tumeur.

Le dilemme est ainsi réel, pour les médecins comme pour leurs patients, compte tenu notamment des incertitudes associées aux examens de dépistage et de confirmation diagnostique.

La principale difficulté est que les praticiens ne disposent pas à ce jour d'examens valides et fiables qui permettraient de distinguer les tumeurs qui ont un potentiel évolutif alarmant de celles qui ne l'ont pas.

2.2.3. Connaissances, perceptions, attitudes des hommes et des médecins

► Aux Antilles sur le chlordécone en 2008

En 2008, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) (46) a mené une enquête téléphonique afin de mesurer les connaissances, les perceptions et les comportements de la population antillaise sur le chlordécone (2 000 personnes). Les résultats de l'étude montrent que plus de 8 personnes sur 10 ont déjà entendu parler du chlordécone (85,1 % en Martinique, 85,0 % en Guadeloupe). Parmi elles, 46,4 % des Martiniquais et 39,7 % des Guadeloupéens savent que c'est un pesticide. Près des deux tiers de la population pensent que le chlordécone présente un risque « très » important pour la population (64,5 % en Martinique, 61,1 % en Guadeloupe).

La population antillaise se sent personnellement concernée par la problématique du chlordécone, puisque respectivement 77,6 % des répondants martiniquais et 77,2 % des répondants guadeloupéens estiment que celui-ci peut avoir des effets sur leur propre santé. Environ 4 personnes sur 10 (39,3 % en Martinique, 40,2 % en Guadeloupe) affirment d'ailleurs avoir changé certaines de leurs habitudes depuis qu'elles ont entendu parler du chlordécone. La précaution la plus souvent déclarée consiste à limiter la consommation de certains produits considérés comme plus contaminés, tels que les légumes racines (respectivement 72,4 % des Martiniquais et 73,4 % des Guadeloupéens déclarent avoir modifié certains comportements).

La population se montre critique vis-à-vis de l'information reçue sur le chlordécone : ainsi, seule la moitié des répondants (54,5 % en Martinique, 48,6 % en Guadeloupe) s'estime satisfaite. Le principal motif d'insatisfaction est l'insuffisance de l'information diffusée (83,6 % des insatisfaits en Martinique, 86,2 % en Guadeloupe). Viennent ensuite le manque de cohérence de l'information diffusée (55,7 % en Martinique, 58,4 % en Guadeloupe), le manque de confiance dans l'information (44,5 % en Martinique, 42,8 % en Guadeloupe) et enfin sa complexité (38,8 % en Martinique, 39,6 % en Guadeloupe).

Les résultats de cette étude mettent en évidence un réel besoin d'information de la population antillaise. Si la grande majorité de la population a déjà entendu parler du chlordécone, les connaissances restent dans l'ensemble peu précises et l'information reçue est perçue comme insatisfaisante par la moitié des Antillais.

Suite à cette enquête, il est prévu que l'Anses assurera la mise à disposition des données scientifiques sur le site de l'Observatoire des résidus des pesticides (ORP, créé par l'action n°36 du premier Plan national santé environnement 2004-2008) (47).

► En France, sur le cancer de la prostate et son dépistage entre 2005 et 2010

Diverses études qualitatives et enquêtes déclaratives auprès d'hommes et de médecins généralistes ont été menées en France depuis 2005. Si certaines sont publiées (48), d'autres sont partiellement présentées dans le rapport sur le dépistage et le traitement du CaP piloté par l'AFU pour le compte de l'Opeps (2008) (49). Une synthèse de 6 enquêtes menées entre 2005 et 2008 est présentée ci-dessous, selon un ordre chronologique, ainsi qu'une synthèse d'une enquête menée par l'INCa en 2010 auprès de médecins généralistes et présentée dans le récent rapport sur la situation du cancer en France en 2011 (24) .

Enquêtes auprès de médecins entre 2005 et 2008

D'après une enquête qualitative menée auprès de médecins (2005).

- Les connaissances sur la prostate sont en général floues ; une volonté de ne pas s'occuper d'un organe dont les problèmes signent l'atteinte potentielle de la virilité et de la masculinité et l'entrée dans la vieillesse est rapportée.
- Les pathologies prostatiques et leurs traitements sont mal connus ; des effets secondaires, notamment sexuels, sont redoutés.
- Une attitude attentiste vis-à-vis de la prostate et de ses atteintes est fréquemment adoptée, l'apparition de symptômes pour consulter étant souvent attendue.

D'après l'enquête téléphonique EDIFICE (2005), 68 % des médecins interrogés (600 MG), recommandaient un test de dépistage du cancer du sein, 18 % du cancer colorectal, 58 % du CaP et 4 % du cancer du poumon à leur patientèle. Selon une enquête téléphonique conduite sur la même période auprès de 1 504 personnes de 40 à 75 ans, 93 % des femmes interviewées déclaraient avoir réalisé au moins une mammographie *versus* 25 % un test de dépistage lié au cancer du colon, 36% des hommes un test de dépistage du CaP et 6 % du cancer du poumon (48).

D'après 3 focus groupes de médecins généralistes (MG) interrogés en 2006, l'un de médecins très actifs en matière de dépistage, l'autre de médecins moins à l'aise avec le sujet, le troisième de médecins s'en remettant systématiquement aux urologues : « *Pour tous, le dépistage du CaP 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 sûrs d'eux et de préconiser le mode de dépistage le mieux adapté.* ». Selon le rapport de l'Opeps, cette étude mettait également 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).

D'après une enquête menée auprès de médecins généralistes (n = 500) interrogés en 2007/2008, la majorité des médecins répondants déclarait proposer un dépistage régulier par dosage de PSA (90 %) et à partir de 50 ans (79 %). Les motivations d'une prescription régulière rapportées étaient multiples et pouvaient s'associer chez un même praticien : 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 %).

- Une minorité des MG interrogés (10 %) déclarait ne pas prescrire de dosage de PSA dans une démarche de dépistage. Les MG non-prescripteurs réguliers de PSA (10 %) faisaient état de l'absence de consensus sur les recommandations de dépistage et/ou l'absence de preuve d'un bénéfice du dépistage.
- Parmi les MG déclarant pratiquer un dépistage, les MG interrogés déclaraient pratiquer un dosage de PSA à titre systématique (92,4 %), plus souvent qu'un toucher rectal (46,4 %) ou une échographie (22,9 %).
- Près de la moitié des MG ne cherchaient pas à estimer l'espérance de vie du patient avant de proposer de réaliser un test de dépistage ; 36,2 % associaient régulièrement PSA total et PSA libre ; 17,8 % des MG déclaraient ne jamais pratiquer de toucher rectal et 42,6 % occasionnellement, illustrant ainsi des pratiques en partie différentes de celles préconisées par l'AFU en 2007.

Enquêtes auprès d'hommes

D'après l'analyse des 1 131 questionnaires issus d'une enquête déclarative⁹ (2008) auprès d'hommes de plus de 45 ans se présentant pour un dosage de PSA dans un des 166 laboratoires d'analyses biologiques participants (49).

- La réalisation d'un premier dosage du PSA (19,2 % des interviews analysées) a été suggérée par le médecin (72,2 %), généraliste dans la grande majorité des cas (93,4 %). Une demande émanant du patient lui-même était plus rare (17,9 %).
- La compréhension par les patients de l'utilité du dosage du PSA était hétérogène : 65 % des patients disaient comprendre que le dosage du PSA était un test de dépistage du CaP ; 30,5 % ne savaient pas pourquoi cet examen avait été demandé. 78,7 % ne savaient pas que le PSA pouvait être élevé en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate.
- 53,4 % savaient que le toucher rectal est aussi un moyen de dépistage.
- 40,6 % savaient que le diagnostic de CaP 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.

Si ces enquêtes sont soumises à des biais de différentes natures (objectifs initiaux de leur commanditaire, modalités de réalisation), elles peuvent néanmoins fournir des éléments d'orientation sur les connaissances, perceptions, attitudes et pratiques des hommes et des médecins généralistes en France sur la prostate, le CaP et sa détection.

En synthèse, concernant les connaissances des hommes sur la prostate et la demande de dépistage du CaP, les éléments suivants peuvent ainsi être soulignés :

- une connaissance parcellaire et probablement très hétérogène de l'organe et de ses atteintes, dont le caractère intime le rend tabou pour certains hommes ;
- une attitude des hommes le plus souvent attentiste, compte tenu notamment de la perception d'une atteinte de la virilité et d'une stigmatisation de l'entrée dans la vieillesse ;
- une connaissance partielle de ce qu'est ou n'est pas un dosage de l'antigène spécifique prostatique et des démarches d'examen clinique et d'exploration complémentaire ultérieures associées à l'interprétation de ce dosage.

A noter que tous ces travaux ont été réalisés en France métropolitaine et sont antérieurs à la publication des résultats des 2 grandes études PLCO et ERSPC qui ne permettent pas de conclure aux bénéfices d'un dépistage du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50 ans.

Plus récemment, l'INCa a réalisé en septembre 2010 une enquête téléphonique sur les implications, les opinions et les pratiques de dépistage des cancers, dont celui de la prostate auprès de 600 médecins généralistes. Il ressort de cette enquête présentée dans le rapport « La situation du cancer en France en 2011 » (24) :

- une hétérogénéité de l'implication et de la pratique des médecins généralistes selon les cancers : si 56 % d'entre eux déclarent vérifier systématiquement que leurs patientes concernées ont bien réalisé un dépistage du cancer du sein, ils sont 47 % à le faire pour celui du cancer de la prostate, 45 % pour celui du cancer du col de l'utérus et 34 % pour celui du cancer colorectal ;
- une absence de cohérence entre perception et pratiques des dépistages : si les médecins se déclarent moins convaincus de l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate (46 % le considèrent comme tout à fait efficace) par rapport à celui du cancer colorectal (72 %), ce rapport est inversé lorsqu'il s'agit de la vérification systématique de sa réalisation dans leur patientèle (47 % pour la prostate et 34 % pour le colorectal). L'hypothèse liée à la perception de l'efficacité des différents tests de dépistage n'apparaît pas comme une explication possible des différents niveaux d'implication. En effet, l'opinion des médecins sur le dosage de PSA est moins bonne que celle sur le test Hemocult® alors qu'il est plus pratiqué. Il existe une discordance entre le niveau de conviction des médecins généralistes sur l'efficacité d'un

⁹ ITEC-AFU, avec le concours de la SFBC et de la SdB

dépistage et leur pratique déclarée (préconisation, vérification, voire réalisation pour le col de l'utérus) ;

- une pratique globale du dépistage des cancers révélatrice d'habitudes de soins et corrélée à l'importance de la patientèle : les médecins réalisant systématiquement les dépistages recommandés (sein, colorectal et col) sont également ceux qui réalisent systématiquement le dépistage du cancer de la prostate. Inversement, les médecins ne pratiquant aucun des trois dépistages recommandés de façon systématique ne le font pas non plus pour le cancer de la prostate, témoignant ainsi du caractère global de l'inscription de la prévention secondaire dans la pratique du médecin généraliste. Lorsque le dépistage est inscrit dans la pratique du médecin généraliste, il l'est quelle que soit la conviction qu'a le médecin de l'efficacité de l'acte de dépistage ou de l'importance qu'il perçoit de son rôle dans l'organisation de ce dépistage. Les analyses montrent également que plus les médecins ont une patientèle importante, plus ils s'inscrivent dans cette démarche de dépistage ; et ce, quel que soit le type de dépistage.

► En France sur la signification du dosage de PSA et sa réalisation en 2010 (Baromètre cancer 2010)

Le Baromètre santé est une enquête déclarative réalisée tous les 5 ans par l'Inpes sur les attitudes et comportements de santé des Français. Deux baromètres sur le thème du cancer ont été conduits en 2005 et 2010.

En 2005, aucune question ne concernait le cancer de la prostate.

L'enquête téléphonique du Baromètre 2010 repose sur un échantillon aléatoire de 3 728 personnes francophones âgées de 15 à 85 ans, représentatif de la population résidant en France métropolitaine.

Le Baromètre cancer 2010 a exploré :

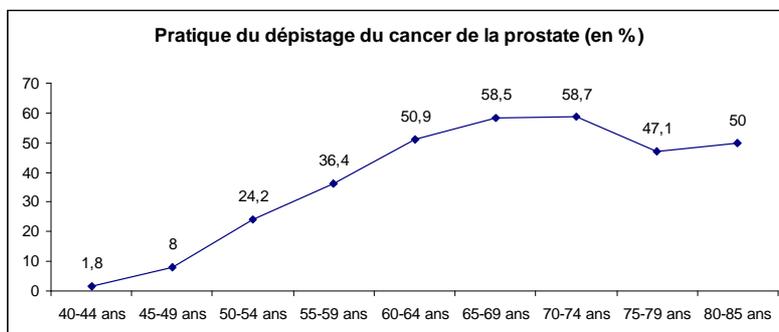
- la connaissance de la signification du PSA ;
- la réalisation ou non d'un dépistage du CaP chez les hommes de plus de 40 ans ;
- les raisons de la réalisation d'un test (médecin, demandeur...) ;
- les méthodes de dépistage (test PSA, TR, autres) chez les hommes avec un cancer de la prostate.

Concernant ce dernier point, les résultats ne sont pas présentés compte tenu des effectifs très limités (n = 22) de personnes déclarant avoir eu un cancer de la prostate.

Les résultats récemment disponibles portent sur 957 hommes de 40 ans et plus et n'ayant jamais eu de cancer de la prostate.

31,3 % des hommes de 40 ans et plus déclarent avoir fait un dépistage du cancer de la prostate au cours de leur vie (soit 314 personnes).

La pratique du dépistage augmente jusqu'à la tranche d'âge 70-74 ans.



Source : Baromètre cancer 2010, Inpes - INCa

Parmi les personnes ayant pratiqué ce dépistage :

- 39,5 % l'ont fait par le dosage du PSA ;
- 23,6 % par toucher rectal pratiqué par le médecin ;

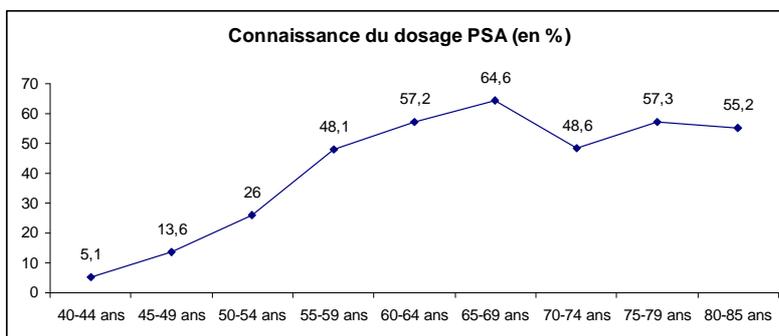
- 28,2 % ont fait les 2 ;
- 5,6 % par une autre méthode (non précisée) ;
- et 3,1 % ne savent pas.

La 1^{re} fois qu'ils ont passé cet examen :

- 20,1 % l'ont demandé à leur médecin ;
- pour 73,1 %, c'est le médecin qui a dit qu'il fallait le faire ;
- pour 6,1 %, c'était pour une autre raison ;
- et 0,7 % ne savent pas ou ne veulent pas dire.

Les personnes n'ayant jamais eu de cancer de la prostate ont également répondu à la question : « Savez-vous ce qu'est un dosage du PSA ? »

36,4 % des personnes de 40 ans et plus interrogées déclarent savoir ce qu'est un dosage du PSA. Comme pour la pratique d'un dépistage, la connaissance de cet examen augmente avec l'âge jusqu'à environ 70 ans, puis diminue ensuite avec l'âge.



Source : Baromètre cancer 2010, Inpes - INCa

3. Analyse de la demande : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?

L'objectif du dépistage du cancer de la prostate chez les hommes à « haut risque » est le même que chez les hommes en population générale. Il s'agit de réduire la mortalité et d'améliorer la qualité de la survie en identifiant précocement des cancers à un stade de meilleur pronostic que s'ils avaient été dépistés plus tardivement (plus petite taille, bas grade histologique, absence d'envahissement ganglionnaire).

3.1. Méthodologie

L'avis demandé par la DGS sur la pertinence du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA des hommes présentant un risque aggravé implique :

- d'identifier les facteurs de risque de survenue de cancer de la prostate et de définir la notion de « haut risque » de ce cancer ;
- de rechercher les preuves sur les bénéfices et les risques d'un dépistage par dosage du PSA de ce cancer auprès de populations d'hommes définies « à haut risque ».

A cette fin, une recherche documentaire sur les bases Medline, Pascal et Banque de données en santé publique ainsi que sur les sites Internet des agences en santé, sociétés savantes et organismes compétents dans le domaine étudié a été réalisée.

Les facteurs de risque, les définitions associées à la notion de « haut risque » de survenue de cancer de la prostate ainsi que les stratégies de dépistage de ce cancer pour des populations particulières ont été recherchés au travers d'une revue des recommandations de sociétés savantes, d'agences d'évaluation en santé, françaises et étrangères, et une estimation de la disponibilité d'études individuelles sur le sujet.

Préalablement à l'examen du sujet par la commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la HAS, une réunion de cadrage dont le compte rendu est disponible en annexe 1 a été organisée avec les représentants de la DGS, ainsi que de l'INCa, de l'InVS, de la CIRE Antilles-Guyane et un spécialiste urologue plus particulièrement impliqué dans des travaux français (PHRC étude française sur le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque : extension à 5 ans).

3.1.1. Base documentaire

La recherche bibliographique réalisée dans le cadre de la phase de cadrage a porté sur la période de janvier 2000 à avril 2011 et a été actualisée à novembre 2011. Cette recherche documentaire a permis d'apprécier la quantité des données disponibles afin de répondre aux différentes questions envisagées. Les études recensées l'ont été sur la base de résumés, sans analyse approfondie de leur qualité méthodologique.

► Sources d'information

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de données en santé publique ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie.

Ces sources sont présentées en annexe 5.

La recherche a été complétée par les références citées dans les documents analysés. Une veille a été réalisée jusqu'à novembre 2011 pour les sites Internet des agences d'évaluation en santé et des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

► **Stratégie et résultats**

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques a été construite en utilisant soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres), associés aux termes descripteurs de type d'étude. Ils ont été combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU ». Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées. La stratégie de recherche, préliminaire, est présentée en annexe 5. Elle a été rédigée pour la base de données Medline à titre indicatif.

La recherche systématique sur Medline a permis d'identifier 650 articles en combinant les mots - clés « dépistage », « cancer », « prostate » et « isque », ainsi qu'en déclinant spécifiquement les mots clés se rapportant aux facteurs génétiques, ethniques, environnementaux, autres facteurs de risque, en se limitant pour ces derniers aux recommandations, revues systématiques et méta-analyses. La recherche des autres sources (sites institutionnels, sociétés savantes internationales et agences d'évaluation en santé) a permis de recenser environ 116 publications.

3.1.2. Sélection des publications et modalités d'analyse

Les rapports et recommandations publiés par les sociétés savantes et les organismes et agences d'évaluation en santé en France et à l'étranger ces 5 dernières années ont été examinés en recherchant les facteurs de risque cités, les notions de « haut risque » de cancer de la prostate et des modalités de détection de ce cancer qui soient spécifiques à des populations d'hommes « à haut risque ». Les informations identifiées sont disponibles en annexe 5 et une synthèse est présentée ci-dessous.

Les publications sur les facteurs de risque ethniques, environnementaux, génétiques et les antécédents familiaux, autres facteurs de risque ainsi que les modalités de dépistage chez des hommes à haut risque issues de la recherche Medline, Pascal et BDSP ont été examinées sur titres et abstracts. Les études épidémiologiques (cohortes, cas-témoins) susceptibles de documenter des niveaux de risque associés au cancer de la prostate dans une population donnée ont été recherchées ainsi que les études contrôlées randomisées susceptibles de documenter les bénéfices et les risques d'un dépistage par dosage du PSA de ce cancer auprès de populations d'hommes « à haut risque ».

3.2. Facteurs de risque et stratégies de détection précoce du cancer de la prostate

3.2.1. Revue des recommandations françaises et étrangères

Vingt recommandations en lien avec le sujet émises par les sociétés savantes ou les agences d'évaluation en santé et 4 rapports issus d'organismes d'évaluation étrangers ont été identifiés, sans que soit évaluée, à ce stade de l'analyse, la qualité méthodologique des travaux disponibles.

Les éléments - clés issus des recommandations françaises non précédemment évoquées dans ce rapport puis les recommandations de sociétés savantes et d'agences d'évaluation en santé étrangères sont présentés ci-dessous.

Recommandations françaises

► **Recommandations pour les recherches et actions de santé publique de l'InVS : « Impact sanitaire de l'utilisation du chlordécone aux Antilles françaises » (2009) (50)**

Ce rapport, publié par l'InVS en octobre 2009, a été réalisé avec l'appui d'experts d'horizons différents, toxicologues, épidémiologistes, sociologues. Il porte :

- sur les connaissances de l'état de santé des populations antillaises et ses déterminants ;
- sur un état des lieux des études réalisées ou en cours aux Antilles ;
- sur les connaissances sur la toxicité du chlordécone ;
- sur les connaissances sur les expositions ;
- sur une évaluation des impacts sanitaires en population générale et dans les populations particulières.

Des recommandations ont été émises par le conseil scientifique, dont la recommandation 9 indique qu'aucune action nouvelle de dépistage n'est justifiée.

Ce rapport rappelle que la justification première du dépistage est l'idée qu'un diagnostic précoce est susceptible d'améliorer le pronostic de la maladie. « Dépister » consiste à réaliser, au sein d'un groupe de personnes ne présentant pas de symptômes apparents de cette maladie, des tests simples et rapides permettant de distinguer celles qui ont un risque faible d'être porteuses de la pathologie et celles dont le risque est suffisamment élevé pour justifier la poursuite de la procédure diagnostique.

Il rappelle également qu'il s'agit de s'assurer que le dépistage permet effectivement d'atténuer les problèmes de santé et qu'il ne se contente pas d'allonger la durée pendant laquelle les personnes se savent malades. Le dépistage doit pouvoir conduire à modifier le processus de la maladie. Il doit reposer sur des tests valides et fiables ; il doit être possible d'atteindre une part importante de la population cible ; la procédure doit être acceptable par la population et les professionnels de santé et le dépistage doit être organisé de façon à garantir la qualité de l'ensemble des procédures.

Au regard de la problématique chlordécone, trois types de maladies font l'objet de demandes fréquentes par les parties prenantes : le CaP, la puberté précoce et la maladie de Parkinson (certaines pathologies néonatales font l'objet d'un dépistage de routine). Le conseil scientifique considère que les critères d'un dépistage en population générale ne sont réunis pour aucun de ces problèmes de santé. Concernant plus particulièrement le cancer de la prostate, le conseil scientifique indique que le principal obstacle à la mise en place du dépistage en population générale est l'absence de preuve expérimentale qu'un diagnostic précoce améliore la durée et/ou la qualité de vie.

► **Le guide des affections de longue durée « Cancer de la prostate » (2008) (10)**

Élaboré par la HAS en partenariat avec l'INCa, en septembre 2008, ce guide indique les éléments du diagnostic et du bilan initial, la prise en charge thérapeutique (pour les cancers de la prostate, localement avancés, avec une atteinte pelvienne, métastatiques) et le suivi. Il indique que les hommes présentant des antécédents familiaux (héréditaires et familiaux) ou ayant certaines caractéristiques ethno-géographiques (Afro-Antillais notamment) présentent un risque accru de cancer de la prostate.

Une mise à jour de ce guide est actuellement en cours d'élaboration (service maladies chroniques et accompagnement des malades de la HAS et INCa).

► **Recommandations d'experts réunis par le ministère de la Santé sur la prise en charge des prédispositions héréditaires du cancer du sein et de l'ovaire (2004)**

Cette recommandation s'appuie sur un travail réalisé en 2003 sur 12 mois par des experts réunis par la Direction générale de la santé, à la demande du ministère de la Santé (51). Il est présenté comme une mise à jour des recommandations Inserm-FNLCC publiées en 1998-1999. Pour ce travail, les experts ont bénéficié d'une formation assurée par le groupe SOR de la FNCLCC.

Concernant l'accès à la consultation d'oncogénétique, des recommandations nationales pour aider les médecins à orienter un(e) patient(e) jugé(e) comme étant à risque d'être porteur(se) d'une mutation BRCA1/2 vers une consultation d'oncogénétique ont été révisées en 2003.

Ainsi, parmi les éléments d'une histoire personnelle devant indiquer une consultation d'oncogénétique, figure un cancer du sein et de la prostate chez un même homme.

Selon le rapport INCa sur la synthèse de l'activité d'oncogénétique 2009, parmi les gènes étudiés en consultation d'oncogénétique en France, figure le gène CHEK2 pour le cancer familial de la prostate (transmission autosomique dominante) (52).

En 2009, 2 % [n = 673] des consultations d'oncogénétique concernaient les cancers urologiques en France. Ce faible pourcentage s'explique par le fait que des gènes majeurs de prédisposition n'ont pas été mis en évidence (52).

Recommandations étrangères

► Sociétés savantes

- Plusieurs sociétés savantes et associations ont élaboré des recommandations sur le cancer de la prostate. La recherche documentaire a identifié 5 recommandations (53-57) émises par :
 - l'*American Cancer Society* (ACS) sur la détection précoce du cancer de la prostate en 2010 ;
 - les sociétés européenne (EAU) en 2010 et américaine d'urologie (AUA) en 2009, pour la première sur le cancer de la prostate, et pour la seconde sur les bonnes pratiques de dosage du PSA ;
 - les collèges australien de médecine générale (RACGP) en 2009 et américain de médecine préventive sur le dépistage du cancer de la prostate (ACPM) en 2008.

Par ailleurs, un panel d'experts américains du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) a émis des recommandations sur la détection précoce du cancer de la prostate en 2011 (58).

Les méthodes d'élaboration de ces recommandations sont inconstamment précisées. Quand elles sont disponibles, elles s'appuient le plus souvent sur une revue de la littérature associée à l'avis d'un groupe d'experts. Une seule recommandation (EAU) indique avoir réalisé une sélection des articles avec le meilleur niveau de preuve disponible sur la base d'une échelle adaptée de l'*Oxford Centre of Evidence based medicine levels*.

- Les facteurs de risque régulièrement cités sont :
 - l'âge ;
 - l'origine ethnique (Afro-Américains) ;
 - l'hérédité, l'histoire familiale de CaP, les ATC familiaux, les facteurs héréditaires.

Des facteurs exogènes dont des facteurs alimentaires sont cités dans une recommandation (EAU). Il est notamment indiqué que les études cas-témoins disponibles soulèvent plus de questions qu'elles n'apportent de données probantes ; des essais contrôlés randomisés sont en cours.

- La notion de risque « moyen » est utilisée dans 3 recommandations : à partir de 50 ans pour l'ACS, entre 50-75 ans pour le RACGP, entre 50-70 ans pour l'ACPM.

Les notions de « plus haut risque », « haut risque », « risque plus élevé » sont utilisées dans 4 recommandations (ACS, RACGP, ACPM, AUA), avec des définitions partiellement communes, qui englobent les hommes :

- afro-américains ;
- ayant un parent du 1^{er} degré (père ou frère) avec un CaP diagnostiqué avant 65 ans ;
- ayant plusieurs parents avec un CaP diagnostiqué avant 65 ans ;
- ayant un ou plusieurs parents du 1^{er} degré avec un CaP diagnostiqué avant 65 ans ;

- ayant un parent du 1^{er} degré atteint de cancer du sein familial (BRCA1/BRCA2) (dans une seule recommandation (RACGP)).

Une recommandation (EAU) mentionne la notion de « vrai cancer héréditaire », définie par :

- trois parents ou plus atteints,
- ou au moins deux parents ayant développé la maladie avant 55 ans.

- Les recommandations indiquent que le dépistage de « masse » (EAU), de « routine en population » (RACGP, ACPM), n'est pas recommandé.

Les recommandations insistent globalement sur la nécessité d'une démarche d'information préalable à celle d'une détection précoce du cancer de la prostate sur les incertitudes, les risques, les bénéfices ou avantages potentiels d'un dépistage.

L'existence de controverses persistantes ainsi que la nécessité de meilleures méthodes de détection (permettant de distinguer les formes indolentes de cancer de la prostate des formes agressives) et de traitement des cancers au stade précoce (diminuant les effets secondaires) sont rappelées par l'ACS et le NCCN. Pour l'EAU, l'âge de début d'une détection précoce reste une question ouverte et empirique ; un PSA de référence dès 40 ans est toutefois suggéré, comme par l'AUA. La majorité des experts du NCCN recommande la réalisation d'un PSA et d'un TR de base dès 40 ans et l'abaissement du seuil de PSA indiquant un suivi annuel sans qu'un consensus ne soit obtenu parmi les experts. Les experts du NCCN indiquent que les hommes d'origine afro-américaine et ceux avec un parent du 1^{er} degré ayant eu un diagnostic de CaP (en particulier à un jeune âge) ont un risque significativement plus élevé de développer ce cancer. Pour ces hommes, les experts ont considéré comme approprié un dépistage plus précoce (à partir de la quarantaine) et plus fréquent. La plupart des experts pensent que pour les hommes âgés de plus de 75 ans, la décision de dépistage et de réalisation de biopsie devrait être individualisée (en tenant compte de l'état de santé général, de la longévité familiale), un dosage du PSA et un TR moins fréquents pouvant être raisonnables chez les patients les plus âgés.

► Organismes et agences d'évaluation en santé

Plusieurs organismes et agences d'évaluation en santé étrangers ont élaboré des rapports et recommandations sur le cancer de la prostate et son dépistage. La recherche documentaire a identifié 12 rapports de différentes natures. Le tableau ci-dessous présente les travaux ayant abordé la question du dépistage du cancer de la prostate, en général et plus spécifiquement auprès d'hommes « à haut risque ».

Tableau 3. Rapports d'organismes et agences d'évaluation en santé étrangers sur le cancer de la prostate et son dépistage			
Organismes	Thèmes	Année	Réf
États-Unis			
<i>National Cancer Institute (NCI)</i>	aspects génétiques	2011	(17)
<i>National Cancer Institute (NCI)</i>	dépistage du cancer de la prostate	2011	(59)
<i>US Preventive Services Task Force (USPSTF) (en cours d'actualisation)</i>	dépistage du cancer de la prostate	2008	(60)
Australie			
<i>Cancer Council of Australia (CCA)</i>	dépistage du cancer de la prostate	2010	(61)
Nouvelle-Zélande			
<i>New Zealand Guidelines Group (NZGG)</i>	impact du dosage de PSA chez les hommes asymptomatiques	2009	(62)
Royaume-Uni			
<i>UK National Screening Committee</i>	dépistage du cancer de la prostate	2010	(63)
<i>NHS cancer screening program</i>	plan de gestion de risque du cancer de la prostate	2010	(64)
<i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>	anciens et nouveaux biomarqueurs pronostiques de risque	2009	(65)

Les méthodes d'élaboration de ces rapports sont variées. En général, ils s'appuient sur une revue systématique de la littérature.

Un seul rapport du NCI "*Genetics of Prostate Cancer* " a plus spécifiquement porté sur des groupes d'hommes à plus haut risque de cancer de la prostate. Les autres travaux ont abordé la question du dépistage du cancer de la prostate en général.

- Les facteurs de risque mentionnés dans ces rapports sont :
 - hommes afro-américains, hommes originaires d'Afrique subsaharienne ;
 - composante héréditaire, histoire familiale de CaP, antécédents familiaux de CaP ;
 - consommation d'alcool, interactions vitamines-minéraux, régime riche en graisses, en particulier en graisses saturées d'origine animale ;
 - une influence hormonale est également évoquée (androgènes et œstrogènes endogènes).
- Les notions d'« hommes à risque supérieur à la moyenne » (CCA), « à plus haut risque » (NCI), « à haut risque » (NZGG) sont retrouvées dans 3 rapports et englobent :
 - les hommes ayant des parents du 1^{er} degré (père, fils, frère) atteints avec un risque deux à trois fois plus élevé, et d'autant plus si le CaP chez les parents est diagnostiqué avant 60 ans ;
 - les hommes porteurs de mutations génétiques BRCA1/2 (pas de RR précisé) ;
 - les hommes de plus de 70 ans ;
 - une histoire familiale de CaP, deux rapports évoquant plus précisément les notions de famille à plus haut risque de cancer de la prostate (NCI, NHS).

Le rapport du NCI décrit des risques relatifs estimés entre 2 et 5 chez les hommes avec une histoire familiale de cancer de la prostate selon le degré de parenté et le nombre de parents atteints. Un tableau élaboré à partir d'une méta-analyse sur le risque familial (Zeegers *et al.* (66)) fondée sur la revue de 33 études de cohorte et cas-témoins est présenté dans ce rapport et mentionné à titre indicatif ci-dessous. Un excès de risque d'autres cancers dans des familles à cas multiples de CaP est suggéré mais aucune association n'est établie de façon définitive. Le lien entre l'histoire familiale de cancer du sein et le risque de CaP est évoqué. Les associations positives retrouvées dans une étude de cohorte ne sont toutefois pas retrouvées dans d'autres études. Une augmentation du risque de CaP pour les porteurs de mutations BRCA1/2, impliquées dans le cancer du sein/ovaires est suggérée. Enfin, selon une étude cas-témoins en population, l'histoire familiale de CaP est associée à une augmentation du risque de CaP dans chacun des trois groupes ethniques, afro-américains, caucasiens, asiatiques-américains (OR 2,5 ajusté sur l'âge et l'ethnie IC95 % [1,9-3,3]).

Tableau 4. Risque relatif associé à une histoire familiale de cancer de la prostate, adapté de Zeegers *et al.* 2003 (66), NCI 2011 (17)

Frère avec un cancer de la prostate diagnostiqué, quel que soit l'âge au diagnostic	3,4 IC95 % (3,0-3,8)
Père avec un cancer de la prostate diagnostiqué, quel que soit l'âge au diagnostic	2,2 IC95 % (1,9-2,5)
Un parent du 1er degré atteint, quel que soit l'âge au diagnostic	2,6 IC95 % (2,3-2,8)
Un parent du 2nd degré atteint, quel que soit l'âge au diagnostic	1,7 IC95 % (1,1-2,6)
Parents du 1er degré atteints diagnostiqués avant 65 ans	3,3 IC95 % (2,6-4,2)
Parents du 1er degré atteints diagnostiqués après 65 ans	2,4 IC95 % (1,7-3,6)
Deux ou plus parents atteints, quel que soit l'âge au diagnostic	5,1 IC95 % (3,3-7,8)

- Existence d'une démarche spécifique de détection précoce chez les hommes à haut risque de cancer de la prostate

Aux Etats-Unis, le *National Cancer Institute* (NCI) indique dans son rapport sur les aspects génétiques et l'histoire familiale de CaP l'absence d'éléments de preuve pour soutenir une démarche de dépistage spécifique dans les familles à haut risque de CaP. Ce rapport souligne en 2011 le peu d'informations disponibles sur les bénéfices et les risques associés au dépistage des hommes à plus haut risque de CaP et l'absence d'éléments de preuve pour soutenir une démarche de dépistage spécifique dans les familles à plus haut risque de CaP. Il mentionne également que l'information est insuffisante pour déterminer si l'efficacité d'une stratégie de traitement diffère pour les cas sporadiques par rapport aux cas familiaux (17).

Un autre rapport du NCI présente les éléments de preuve sur les bénéfices et les risques du dépistage.

Pour les bénéfices, les éléments sont considérés comme insuffisants pour déterminer si le dépistage par dosage du PSA et TR réduit la mortalité due au CaP, déterminer l'impact d'une détection précoce et par conséquent d'un traitement précoce sur l'histoire naturelle de la maladie ou ses conséquences.

Pour les risques, des éléments de preuve robustes indiquent que le dépistage par PSA et/ou TR détecte des CaP qui n'auraient jamais causé de problèmes cliniques importants. Ainsi le dépistage conduit à un certain degré de sur-traitement. Les traitements, dont la prostatectomie et la radiothérapie, sont accompagnés d'effets secondaires permanents chez beaucoup d'hommes (dont dysfonctionnement érectile et incontinence urinaire). Le processus de dépistage lui-même a des effets psychologiques quelles que soient les modalités chez les hommes qui ont une biopsie de la prostate sans cancer identifié. Les biopsies peuvent être associées à des complications dont la fièvre, les douleurs, une hémospérmié, une hématurie, des cultures urinaires positives, rarement des septicémies (59).

Le Cancer Council of Australia souligne l'absence de preuve scientifique en faveur d'un dépistage en population du CaP des hommes asymptomatiques et indique la nécessité d'une connaissance partagée, d'un processus de décision entre le médecin et l'homme concerné, avec une discussion sur les avantages, les risques et les incertitudes du dépistage et sur les options de traitement et les effets secondaires. Cette démarche devrait toujours prendre en compte l'âge et les autres facteurs de risque individuel (61).

Le *UK National Screening Committee* ne recommande pas de programme national de dépistage du CaP au vu de l'examen des critères d'évaluation des programmes de dépistage. Sont notamment soulignés les limites du test PSA et le besoin de tests plus sensibles et plus spécifiques, l'impossibilité actuelle d'identifier correctement les cancers qui vont progresser par rapport à ceux qui sont indolents et qui peuvent être surveillés en toute sécurité, la faiblesse des données d'incidence, de prévalence et les données limitées sur les traitements (63).

Le *NHS Cancer Screening Programmes* soutient un plan de gestion de risque du CaP au lieu d'un programme de dépistage. Il est indiqué **qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de lignes directrices définitives pour le dépistage du CaP dans les familles à haut risque en Grande-Bretagne en raison des incertitudes autour de l'efficacité du test et des traitements.** Il est souligné l'anxiété accrue et fréquente des hommes présentant des facteurs de risque en particulier ceux qui ont des antécédents familiaux de cancer de la prostate. Il préconise que ces hommes reçoivent la meilleure information disponible et un soutien pour les aider dans la décision de réaliser ou non un dosage du PSA.

Il est également indiqué que les avantages d'un programme de dépistage en population ne sont pas encore connus en raison de la faible compréhension de l'histoire naturelle des différents types de cancer et du traitement optimal. Il est souligné qu'il existe d'importantes lacunes dans les connaissances sur le PSA, le CaP et les options de traitement. Les effets potentiellement négatifs du dépistage du CaP sont particulièrement significatifs. Alors que certains cancers précoces seraient détectés et des vies sauvées, l'introduction d'un programme de dépistage fondé sur le dosage du PSA entraînerait inutilement sans aucun doute pour certains hommes atteints de formes indolentes des effets secondaires des traitements radicaux y compris la dysfonction sexuelle, les problèmes urinaires et, dans les cas extrêmes, le décès (64).

Le New Zealand Guidelines Group (NZGG) a analysé différentes questions sur le dépistage du cancer de la prostate dont celle de l'impact d'un dosage de PSA sur la mortalité due au CaP chez les hommes asymptomatiques à haut risque. Cette revue systématique **rapporte l'absence d'études examinant la réduction de la mortalité spécifique due au CaP grâce au dosage du PSA chez les hommes porteurs de mutations génétiques BRCA1/BRCA2 ou avec une histoire familiale de CaP et l'absence de données**

issues d'essais contrôlés randomisés documentant l'impact du dépistage par dosage du PSA sur la mortalité due au CaP chez les hommes de plus de 70 ans.

Cette revue indique notamment que lorsque le risque de décès par CaP est pris en considération, les études fournissent des éléments de preuve très limités pour les hommes de moins de 50 ans ; la durée des études est encore trop limitée pour appuyer une recommandation d'inclure des hommes plus jeunes dans des programmes de dépistage. Le rapport indique que le dépistage des hommes asymptomatiques a entraîné une augmentation du diagnostic de CaP considérée comme significative, dont certains n'auraient entraîné aucun signe clinique s'ils étaient restés non détectés. Ce sur-diagnostic a des conséquences en termes d'investigations additionnelles et de traitement potentiel d'hommes qui ne seraient pas décédés de cancer de la prostate. La nécessité de l'identification d'un outil de dépistage du cancer de la prostate spécifique, précis et efficient est soulignée. L'utilité de combinaisons de tests ou de nomogrammes pronostiques prenant en compte le niveau de PSA, l'âge, les comorbidités et l'histoire familiale par exemple est indiquée, sans préciser lesquels (62).

L'*US Preventive Services Task Force* conclut en 2008 que les données probantes sont insuffisantes pour évaluer la balance bénéfico-risque du dépistage chez les hommes de moins de 75 ans et se prononce contre ce dépistage chez les hommes de 75 ans et plus. L'*USPSTF* indique que les hommes plus âgés, afro-américains, et avec une histoire familiale de CaP ont « un risque plus élevé de diagnostic et de décès dû au CaP ». Les manques précédemment décrits sur les éléments de preuve s'appliquent également à ces hommes (60).

Sur la base notamment de deux revues systématiques sur les bénéfices et les risques, l'une du dépistage du cancer de la prostate et l'autre des traitements du cancer localisé de la prostate, réalisées par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (67), (68), l'*US Preventive Services Task Force* a formulé **de nouvelles recommandations, mises en consultation publique en octobre 2011 et destinées à remplacer les précédentes. L'USPSTF se prononce contre le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA de population d'hommes sans symptômes qui soient hautement évocateurs de cancer de la prostate quels que soient l'âge, l'origine ethnique ou l'histoire familiale (grade D). L'USPSTF n'a pas évalué l'utilisation du PSA au sein d'une stratégie diagnostique chez les hommes hautement suspectés d'être atteints de cancer de la prostate ou comme examen de surveillance après le diagnostic ou le traitement.**

- **Autres rapports sur les biomarqueurs**

Le *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment* au Royaume-Uni a évalué l'utilisation des biomarqueurs classiques et nouveaux comme marqueurs pronostiques. Cette revue a souligné en 2009 la mauvaise qualité des études et leur hétérogénéité avec comme conséquence l'impossibilité d'émettre des recommandations. Ce rapport souligne également l'intérêt du marqueur vélocité du PSA (temps de doublement), tout en indiquant qu'il n'y a pas encore de consensus sur la façon dont il convient de l'utiliser et en particulier sur le seuil indiquant la nécessité d'un traitement radical (65).

La *Blue Cross Blue Shield Association* américaine a synthétisé les éléments de recherche sur les marqueurs génétiques. En 2009, elle indique que les marqueurs examinés sont dans une phase de développement, sans preuve d'utilité clinique (69).

- **Rapports sur les traitements du cancer de la prostate**

L'*Agency for Healthcare Research and Quality* a examiné l'efficacité des traitements du cancer localisé de la prostate sur la base d'une revue systématique des essais contrôlés randomisés. Le rapport documente 1) les risques, bénéfices, conséquences à court et à long terme des traitements ; 2) l'impact des caractéristiques des patients (dont l'âge et l'origine ethnique) sur les résultats des traitements ; 3) l'impact des caractéristiques de l'offre de soins sur les résultats des traitements ainsi que 4) l'impact des caractéristiques des tumeurs dépistées ou cliniquement diagnostiquées. Le rapport de l'*AHRQ* indique l'absence d'ECR et des données

limitées sur l'efficacité des traitements du CaP selon les caractéristiques des patients (âge, ethnie) et les comorbidités (70).

L'Agency for Healthcare Research and Quality a réalisé, en 2011, une revue systématique sur les bénéfices et les risques des traitements du cancer localisé de la prostate. Cette revue conclut que des recherches complémentaires sont nécessaires pour comprendre les bénéfices des traitements du cancer localisé de la prostate. Les traitements couramment utilisés sont associés à un risque accru d'importants inconvénients. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour savoir si les thérapeutiques et techniques nouvelles sont associées à moins d'inconvénients (68).

Aucune agence d'évaluation en santé étrangère ne préconise de démarche particulière de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes dits à haut risque (NCI, USPSTF, NSC).

3.2.2. Analyse de la disponibilité d'études individuelles

La recherche documentaire a fourni plusieurs listings portant sur l'exposition environnementale (dont les pesticides), sur les prédispositions génétiques et les antécédents familiaux, sur les facteurs ethno-géographiques, sur d'autres facteurs de risque de cancer de la prostate, ainsi que sur les modalités de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes à haut risque. Une recherche des données francophones sur le cancer de la prostate a également été conduite.

650 références ont été identifiées. Elles ont été examinées sur titre et abstract. Une littérature relativement importante et non convergente sur facteurs alimentaires et cancer de la prostate a été identifiée ainsi que des publications portant sur l'association entre prise de médicaments et CaP. La question des facteurs de risque étant abordée dans la perspective de la mise en place d'un dépistage, cette littérature n'a pas été examinée. Des variants et polymorphismes génétiques ont été étudiés dans des publications qui n'ont pas été retenues dans la mesure où ces informations n'ont pas de traduction pratique à l'heure actuelle.

Les études épidémiologiques (cohortes, cas-témoins) susceptibles de documenter des facteurs de risque associés au cancer de la prostate dans une population donnée ont été recherchées ainsi que les études contrôlées randomisées susceptibles de documenter les bénéfices et les risques d'un dépistage par dosage du PSA de ce cancer auprès de populations d'hommes « à haut risque ». 145 références ont ainsi été identifiées.

► Aspects épidémiologiques

• Facteurs de risque ethno-géographiques

La recherche documentaire a permis d'identifier 177 références dont 30 retenues en première analyse. La littérature retrouvée est abondante mais hétérogène tant en termes de qualité que de thème étudié. Plusieurs facteurs de risque de CaP ont ainsi été étudiés au sein de grandes cohortes dont la cohorte multi-ethnique aux Etats-Unis et la cohorte PROCESS au Royaume-Uni (n = 26]. Des aspects cliniques (n = 4] ou des associations à d'autres pathologies (obésité, diabète) ont notamment été étudiés. Une publication concerne plus spécifiquement l'histoire familiale de CaP chez les hommes afro américains recrutés pour un dépistage dans l'étude *Prostate Cancer Risk Assessment Program*.

• Facteurs de risque environnementaux

La recherche documentaire sur facteurs environnementaux et cancer de la prostate a permis d'identifier 151 références dont 42 retenues en première analyse.

La littérature retrouvée est abondante mais là encore hétérogène. La recherche a porté sur les facteurs d'exposition environnementale dont les pesticides. Les publications ont été classées en 4 groupes : expositions aux pesticides (n = 25), autres expositions professionnelles (n = 14) (dont vibrations, cadmium, champs électromagnétiques, biphényles polychlorés, métaux fluides, exposition

à divers produits chimiques des industries aérospatiale et nucléaire, hydrocarbures polycycliques aromatiques, exposition des opérateurs en cas de curiethérapie, arsenic), et d'autres facteurs parmi lesquels l'activité physique, l'exposition au soleil (n = 3).

● **Facteurs de risque génétiques et antécédents familiaux**

La recherche documentaire a permis d'identifier 127 références, dont 28 retenues en première analyse. Elles traitent principalement de l'histoire familiale de CaP.

● **Autres facteurs de risque**

La recherche documentaire s'est limitée aux recommandations, méta-analyses et revues systématiques. Elle a trouvé 135 références dont 21 retenues en première analyse.

Ces publications ont été classées selon qu'elles concernaient :

- des facteurs modifiables : infectieux (n = 4], exposition aux UV, consommation de tabac, activité physique ;
- des facteurs non modifiables : histoire familiale (n = 3], autres maladies (n = 3], caractéristiques physiques (n = 2], autres facteurs (n = 6].

► **Modalités de dépistage chez les hommes à haut risque**

La recherche documentaire a permis d'identifier 57 références dont 24 ont été retenues en première analyse. La littérature identifiée est hétérogène.

Aucune étude contrôlée randomisée sur l'efficacité du dépistage dans des populations à haut risque n'a été identifiée. Quelques études de faible niveau de preuve sur les PSA chez des hommes africains ont été répertoriées. Une dizaine de publications portent sur la définition même du haut risque (haut risque de décès, haut risque de cancers agressifs, haut risque de maladie).

Quatre références ont trait à des nomogrammes et calculateurs de risque.

3.3. Conclusions

► **Identification des facteurs de risque de cancer de la prostate ?**

● **Notions de haut risque de cancer de la prostate**

Différentes terminologies sont employées à l'étranger pour caractériser les hommes à haut risque de cancer de la prostate et les distinguer des hommes dits à risque normal ou risque moyen. Le Plan cancer évoque des hommes « à plus haut risque de CaP ».

Il semble important de distinguer les notions de risque augmenté de survenue de CaP dans une population donnée par rapport à une population de référence, de celles de risque de développement de formes agressives et de risque de décès par cancer de la prostate pouvant avoir un impact sur la durée de vie.

● **Analyse préliminaire des facteurs de risque identifiés**

Peu de facteurs de risque de CaP sont formellement établis : un âge avancé, l'histoire familiale de CaP, l'origine africaine. Aucun de ces facteurs n'est modifiable.

La terminologie et les définitions utilisées dans les recommandations sont variées et peu précises.

- Age avancé : 70 ans ou 75 ans selon les sources.
- L'histoire familiale de CaP : le RR de survenue d'un cancer de la prostate est estimé entre 2 et 5 si un parent du 1^{er} degré est atteint, variable selon le nombre de parents concernés et l'âge au diagnostic du parent atteint, cette notion étant différemment précisée selon les sources.

Il convient de rappeler que le recueil de cette information dans les études observationnelles comme dans la pratique clinique est soumis à un biais de mémorisation. La prévalence d'une histoire familiale de CaP ne semble pas documentée de manière précise en France.

- L'origine ethnique : le RR de survenue d'un cancer de la prostate est de l'ordre de 2 à 3 pour les hommes d'origine africaine par rapport à des hommes d'origine caucasienne ; les données semblent très limitées pour les populations caribéennes. La majorité des données portant sur des populations afro-américaines ou d'origine africaine en Grande Bretagne, l'évaluation nécessite de poser la question de leur transposabilité à des populations caribéennes. Cette question amène d'une part celle de la pertinence scientifique de cette approche, au vu notamment de l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux encore imparfaitement cernée, et d'autre part celle de la transposition de niveau de risque à la pratique courante en raison de la mixité des populations.

L'étude de l'association entre des polymorphismes génétiques et le développement du cancer de la prostate fait l'objet de nombreux travaux de recherche, avec une littérature abondante, à ce jour sans traduction clinique.

La notion d'exposition professionnelle (sans précision) n'est évoquée que dans une recommandation.

Il est par ailleurs important de souligner le caractère potentiellement additif de ces facteurs démographiques, génétiques et environnementaux, avec un niveau de risque cumulé qu'il sera cependant difficile de documenter, dans la littérature comme dans la pratique.

En effet, la transformation maligne des cellules épithéliales de la prostate résulte probablement d'une série complexe d'événements, avec des interactions entre les facteurs de risque génétiques et environnementaux encore imparfaitement cernées.

Ainsi, les résultats de la seule étude cas-témoins ayant exploré la relation entre l'exposition à un pesticide, le chlordécone, et le risque de survenue d'un cancer de la prostate sur des données observées aux Antilles illustrent la complexité des interactions entre facteurs de risque génétiques et facteurs de risque environnementaux. Si le risque de survenue de cancer de la prostate apparaît statistiquement augmenté lorsque les concentrations de chlordécone dépassent 0,96 µg/ml, le risque n'apparaît pas distribué de manière homogène entre les individus. Il est significativement augmenté pour la classe la plus élevée d'exposition parmi les hommes ayant déclaré des antécédents familiaux de cancer de la prostate chez des parents du 1^{er} degré (pères, frères) ou parmi ceux ayant résidé temporairement (plus d'un an) dans un pays occidental/industrialisé avant la survenue de la maladie. En stratifiant sur les deux facteurs de risque, seuls les sujets déclarant simultanément des ATC familiaux du 1^{er} degré et une résidence temporaire dans un pays occidental présentent un risque statistiquement significativement augmenté de développer la maladie (OR 4,94 IC95 % : 1,15-21,23). Selon les auteurs, Multigner *et al.* (6), l'interaction avec les antécédents familiaux de cancer de la prostate pourrait être expliquée par la présence de facteurs de susceptibilité génétiques communs à la maladie et à la sensibilité à l'exposition au chlordécone mais aussi par des facteurs de risque environnementaux de la maladie partagés par les membres d'une même famille.

Des difficultés sont d'ores et déjà identifiées pour définir et repérer des populations masculines à haut risque de cancer de la prostate, avec d'importants obstacles méthodologiques : passage de l'identification des facteurs de risque à la détermination des niveaux de risque puis au repérage des groupes d'hommes à haut risque. Ces difficultés ne seront pas levées par une analyse plus approfondie de la littérature.

► **Pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) chez les hommes à haut risque ?**

• **Repérage d'une démarche spécifique de détection du CaP chez les hommes à « haut risque » dans les recommandations**

Aucune des recommandations d'agences d'évaluation en santé examinées ne préconise de démarche particulière de dépistage chez les hommes dits à haut risque (NCI, USPSTF, NHS).

Les données sont très limitées concernant les hommes asymptomatiques dits à haut risque (âge, ethnie, histoire familiale, mutation génétique), que ce soit en termes de performances du dosage du PSA, d'impact du dépistage par dosage du PSA sur la mortalité due au CaP (NZGG 2009) ou d'efficacité des traitements du CaP localisé (AHRQ 2008, 2011).

Seules l'ACS et l'AFU soutiennent une démarche spécifique d'information des hommes à partir de 45 ans, voire plus précocement. L'AFU indique qu'un dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans). Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères. Par ailleurs, la réalisation d'un PSA initial à la quarantaine est suggérée par l'EAU. L'AUA indique qu'une détection précoce et une évaluation du risque de CaP devraient être proposées aux hommes de 40 ans et plus qui souhaitent être dépistés et avec une espérance de vie estimée à plus de 10 ans. Le NCCN indique que les hommes d'origine afro-américaine et ceux avec un parent ayant eu un diagnostic de CaP (en particulier à un jeune âge) ont un risque significativement plus élevé de CaP. Pour ces hommes, les experts du NCCN ont considéré comme approprié un dépistage plus précoce (à partir de la quarantaine) et plus fréquent. La plupart des experts du NCCN pensent que pour les hommes âgés de plus de 75 ans, la décision de dépistage et de réalisation de biopsie devrait être individualisée (en tenant compte de l'état de santé général, de la longévité familiale), un dosage du PSA et un TR moins fréquents pouvant être raisonnables chez les patients les plus âgés.

• **Pertinence d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'antigène spécifique prostatique dans des populations ciblées ?**

L'identification des groupes d'hommes plus à risque de développer un cancer de la prostate ne suffit pas elle seule à justifier la mise en place d'un dépistage.

Ainsi, il n'a pas été relevé d'éléments nouveaux dans la littérature illustrant un bénéfice en termes de diminution de mortalité d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage de PSA dans une population ciblée sur facteurs de risque. Le bénéfice de telles modalités de dépistage n'a pas été établi en population générale.

Par ailleurs, quand bien même il serait possible de définir des niveaux de risque et que le dépistage serait considéré comme pertinent, des interrogations émergent sur la faisabilité d'un dépistage fondé sur des facteurs de risque.

Aucun examen de dépistage performant n'est actuellement disponible, le dosage de PSA n'ayant pas toutes les qualités nécessaires à un test de dépistage (reproductibilité, validité) : les limites et les difficultés d'interprétation de cet examen en population générale se retrouvent de la même façon pour des hommes avec des facteurs de risque (antécédents familiaux de cancer de la prostate, origine africaine).

Concernant le cas particulier des Antilles :

- La question des conséquences potentielles de l'exposition au chlordécone ne se limite pas au cancer de la prostate.
- Il serait nécessaire, au-delà de la question du chlordécone, de mieux caractériser la situation épidémiologique aux Antilles à travers la poursuite des études en cours et la mise en place d'études portant sur les spécificités cliniques éventuelles et l'organisation de la prise en charge actuelle du cancer de la prostate.
- Il existe des interrogations quant à la qualité des données d'incidence aux Antilles.

Suite à l'analyse de la demande, la HAS a considéré qu'il n'y avait pas lieu de poursuivre le projet d'évaluation au-delà de la note de cadrage réalisée sur le sujet et a souhaité qu'à partir de ce document, la réponse au demandeur prenne la forme d'un rapport d'orientation et d'un avis intégré dans le présent rapport.

4. Avis de la HAS

Au vu :

- de l'existence de facteurs de risque génétiques et environnementaux de survenue de cancer de la prostate (et plus ou moins précisément établis dans la littérature) tels que des antécédents familiaux de ce cancer chez des parents du 1^{er} degré, une origine africaine, une exposition à certains agents chimiques,
- des difficultés attendues à définir et à repérer des populations à plus haut risque de survenue de cancer de la prostate, en raison de la connaissance insuffisante des interactions entre ces facteurs de risque et donc de l'absence de modèles de risque fiables et validés,
- des incertitudes scientifiques sur l'évolution clinique des différentes formes d'atteinte tumorale de la prostate,
- des limites des examens de dépistage actuellement disponibles, dosage sanguin de l'antigène spécifique prostatique total couplé au toucher rectal,
- de l'absence à ce jour de marqueurs et d'examen de dépistage ou de diagnostic permettant d'identifier précocement les formes de cancer de la prostate qui ont un risque d'évoluer de manière défavorable et de les distinguer de celles dont la lente évolution n'aura pas d'impact sur la vie des patients,
- des positions récentes des agences d'évaluation étrangères ne préconisant pas de démarche particulière de détection précoce chez les hommes dits « à haut risque »,
- de l'insuffisance de données probantes pour évaluer la balance bénéfique/risque d'un dépistage des hommes plus à risque de développer un cancer de la prostate, par exemple ceux avec un antécédent familial de ce cancer,
- du fait que la prescription d'un dosage sanguin du PSA est souvent plus simple et plus rapide que l'explicitation des arguments pour ou contre un dépistage compte tenu du contexte de soins, de la norme sociale, des positions de certains professionnels de santé, de la demande de certains patients,

la HAS rappelle que, conformément à ses précédents avis, les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage systématique en population générale du cancer de la prostate par dosage du PSA.

Concernant les populations à haut risque, la HAS indique :

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

Pour autant, la HAS souligne l'importance d'une analyse complémentaire de la situation épidémiologique aux Antilles à travers la poursuite des études en cours et la mise en place d'études portant sur les spécificités cliniques éventuelles et l'organisation de la prise en charge actuelle du cancer de la prostate. Il est rappelé que la préconisation d'un dépistage du cancer de la prostate dans une population donnée a pour objectif d'améliorer l'état de santé de cette population. En l'état actuel des connaissances, les bénéfices d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ne sont pas établis et des effets délétères ont été clairement identifiés.

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

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

La HAS insiste enfin, dans ces conditions, sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate et rappelle l'existence d'un guide d'information publié par l'Anaes en 2004, dont la mise à jour fait l'objet d'un travail sous la coordination de l'INCa, en association avec la HAS.

Annexe 1. Compte rendu de la réunion de cadrage

Réunions des : 13 et 14 avril 2011

Titre : risque aggravé de K de la prostate et dépistage

Ordre du jour : réunion de cadrage du projet de recommandations en santé publique intitulé « Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage du PSA chez les hommes à haut risque ».

Présents : Rosemary Ancelle-Park (DGS), Mireille Fontaine (DGS), Jérôme Viguié (INCa), Arnaud Porte (INCa), Emmanuelle Salines (InVs), Catherine Rumeau-Pichon (HAS), Olivier Scemama (HAS), Agnès Dessaigne (HAS)

Excusés : Odile Kremp-Roussey (DGS), Martine Lequelléc-Nathan (INCa), Philippe Quenel (CIRE Antilles-Guyane), Martine Ledrans (CIRE Antilles-Guyane)

Cette réunion s'inscrit dans la phase de cadrage du sujet sur le « risque aggravé de cancer de la prostate et dépistage », au programme de travail 2011 de la HAS, suite à la saisine de la Direction générale de la santé. Son compte rendu sera annexé au projet de note de cadrage de recommandations en santé publique qui sera examinée par la commission évaluation économique et santé publique de la HAS le 26 avril 2011, avant validation par le Collège de la HAS.

Le thème trouve sa place dans le Plan cancer 2009-2013, mesure 17, action 17.1 qui comporte trois sous-actions dont l'une (17.1.3) se rapporte spécifiquement au dépistage des personnes à risque aggravé de cancer de la prostate. Le travail est mené en concertation étroite avec l'INCa et est inscrit dans le programme d'actions communes HAS-INCa 2011.

Les objectifs de la réunion sont rappelés : recueil des attentes du demandeur sur le « risque aggravé de cancer de la prostate et dépistage », et adéquation des questions d'évaluation envisagées en phase initiale du projet.

Un tour de table est réalisé, qui permet aux participants de se présenter :

Pour la DGS : Rosemary Ancelle-Park (bureau cancers, maladie chronique et vieillissement), Mireille Fontaine (sous-direction prévention des risques liés à l'alimentation et à l'environnement)

Pour l'INCa : Jérôme Viguié, Arnaud Porte (INCa, département dépistage)

Pour l'InVS : Emmanuelle Salines (maladies chroniques et traumatismes)

Pour la HAS : Catherine Rumeau-Pichon, Olivier Scemama, Agnès Dessaigne (service évaluation économique et santé publique)

Ainsi que le Pr Antoine Valéri (urologue, CHU de Brest) qui évoque différents travaux français (PHRC étude française sur le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque : extension à 5 ans)

Compte tenu des contraintes d'agenda et de calendrier, un échange complémentaire a lieu avec la CIRE Antilles-Guyane (Philippe Quenel et Martine Ledrans ARS Antilles), le jeudi 14 avril à 15 h 30 par conférence téléphonique afin de recueillir les informations spécifiques aux Antilles et à la question chlอร์ดေး.

Suite à une question de la DGS, il est précisé que le groupe de travail mis en place par l'INCa et présidé par le Pr Valéri a été supprimé, le thème du risque aggravé étant transféré à la HAS.

Il est rappelé qu'il existe deux groupes de travail en cours pilotés par l'INCa et auxquels la HAS est associé :

- l'un sur l'information à apporter aux hommes souhaitant un dépistage du cancer de la prostate ;
- l'autre sur le dépistage des hommes à risque moyen de cancer de la prostate.

Précisions sur les éléments de contexte

Données épidémiologiques

- Les problèmes de qualité des données d'incidence du cancer de la prostate en Guadeloupe sont soulignés.
- Des réserves sont formulées concernant la réalisation de l'étude Madiprostate en Martinique au vu de l'évaluation de faisabilité en cours par les services concernés INCa/DGS.
- Il est rappelé qu'un registre des cancers en Guadeloupe a été récemment mis en place.
- Les données épidémiologiques sont limitées concernant les stades de cancer toutes localisations confondues. Concernant le cancer de la prostate, le recueil des stades histologiques (score de Gleason) devrait désormais être réalisé au niveau des registres.
- Dans les bases de données américaines (SEER), une migration vers les stades les plus précoces (50 % des cancers de la prostate à faible récurrence) a été constatée.
- Plusieurs gènes (au moins 3 en dehors de BRCA1/2), loci et variants génétiques ont été identifiés, qui sont associés au développement du cancer de la prostate et expliquent en partie la composante héréditaire de certains cancers.
- Certaines définitions sont précisées. Les formes familiales, définies comme 2 cas de cancers de la prostate dans la famille (parents du 1^{er} ou du 2^d degré), doivent être distinguées des formes héréditaires (familles avec au moins 3 cas chez des parents du 1^{er} degré, 1 cancer sur 3 générations de suite dans la lignée maternelle ou paternelle, 2 parents du 1^{er} degré avant 55 ans).
- Il est noté que l'âge de survenue des cancers de la prostate est plus précoce dans le cas des formes héréditaires par rapport aux formes non héréditaires.

Test, diagnostic, traitements

- Le renouvellement du dosage du PSA par l'urologue est justifié par des fluctuations du PSA du fait de pathologies inflammatoires ou infectieuses.
- L'intérêt de la réalisation d'un dosage PSA libre/PSA total a été précisé. Dans la tranche « grise » d'un taux du PSA entre 4 et 10 ng/ml, un PSA libre/PSA total < 10 % serait prédictif d'un cancer de la prostate dans 85 % des cas, > 25 % prédictif d'une hypertrophie bénigne de la prostate dans 90 %-95 % des cas selon le Pr Valéri qui indique également que : l'examen ne permettrait cependant pas d'éviter une 1^{re} série de biopsies ; il permettrait en revanche d'orienter vers la réalisation d'une 2^e série de biopsies en cas de 1^{re} série négative ; il précise par ailleurs, qu'à 60 ans, un taux de PSA entre 4 et 10 ng/ml est associé à un risque de cancer de la prostate de 25 à 35 %.
- Les limites du dosage du PSA sont rappelées. Elles concernent la validité et la reproductibilité intra et inter-laboratoires des tests en référence notamment aux contrôles de l'Afssaps.
- La question du niveau de seuil indiquant une biopsie (3 ou 4 ng/ml) est posée, en sachant qu'il n'existe pas de valeur seuil en dessous de laquelle un cancer peut être exclu.
- Un des axes de recherche en cours concerne la caractérisation des cancers à risque d'évolution.
- Concernant le bilan d'extension d'un cancer de la prostate : pour les tumeurs considérées comme à faible risque (PSA < 10 ng/ml et Gleason < 6), une scintigraphie osseuse n'est plus préconisée compte tenu du faible risque de métastases osseuses (2 %). Les résultats de l'IRM sont pris en compte dans le cadre du choix thérapeutique (curiethérapie). Le scanner est en règle générale inutile en raison de sa faible performance diagnostique : il doit être réservé aux hommes ayant une contre-indication à l'IRM (pacemaker par ex.).
- Il est précisé qu'un dosage du PSA de référence dès 40 ans est également préconisé par l'*American Urology Association* (comme par l'EAU). Il permettrait une stratification des niveaux de risque en fonction du taux de PSA.

- L'anxiété des hommes issus de familles avec des cas de cancer de la prostate antérieurs a été soulignée.

Définition des questions d'évaluation et modalités de réalisation envisagées

Le principe d'un travail en 2 temps (définition du sur - risque de cancer de la prostate puis le cas échéant évaluation de la pertinence d'un dépistage chez les hommes définis comme à haut risque) est considéré comme pertinent.

Les 5 questions sur les facteurs de risque seront examinées : quels sont les facteurs de risque identifiés du cancer de la prostate ? Quel est le niveau de risque associé à chacun (et avec quel niveau de preuve) ? Présentent-ils des spécificités épidémiologiques (âge de survenue du cancer de la prostate, spécificités histologiques et histoire naturelle de la maladie) pouvant justifier un dépistage ? Peut-on calculer un risque global, fiable et utilisable en routine, pour les hommes présentant plusieurs facteurs de risque ? Quelle est la taille des populations à haut risque ?

Il est demandé que la situation antillaise fasse l'objet d'une attention particulière. Ce point sera souligné dans la note de cadrage.

Ces questions d'évaluation sont considérées comme pertinentes.

Il est précisé que les calculateurs de risque ne sont pas utilisés en pratique quotidienne en France mais leur revue est considérée comme pertinente.

Par ailleurs, il convient de distinguer les facteurs de risque des niveaux de risque qui déterminent les éventuelles stratégies de dépistage.

Points divers

Un recensement des travaux en cours sur le sujet à l'InVS, notamment au sein des départements santé et travail et santé et environnement, sera réalisé par la représentante de l'InVS.

Le nom de la personne en charge du suivi du dossier chlordécone au sein de la sous-direction prévention des risques liés à l'alimentation et à l'environnement à la Direction générale de la santé est précisé (Isabelle de Guido). La DGS indiquera à la HAS la personne contact au sein de la sous-direction prévention des risques liés à l'alimentation et à l'environnement.

D'autres personnes ressources sont évoquées (MSA).

Les principes généraux de la composition des groupes de travail à la HAS sont rappelés (sollicitation des collègues nationaux de spécialités, appel à candidature sur le site de la HAS, examen des déclarations publiques d'intérêts).

Points évoqués à l'occasion de la réunion téléphonique du 14/04/2011

Personnes présentes :

Pour la DGS : Rosemary Ancelle-Park (bureau cancers, maladie chronique et vieillissement)

Pour la CIRE Antilles-Guyane : Philippe Quenel et Martine Ledrans

Pour l'INCa : Arnaud Porte (département dépistage)

Pour la HAS : Olivier Scemama, Agnès Dessaigne (service évaluation économique et santé publique)

Réception locale des résultats de Karuprostate

- La publication des résultats a donné lieu à un certain battage médiatique (relatif). Ces résultats ont été interprétés comme confirmant des annonces faites il y a longtemps par certains lanceurs d'alerte.
- La présentation de ces résultats a laissé la place à de nouvelles questions ayant trait aux risques sanitaires liés au chlordécone, comme la maladie de Parkinson, au diabète et aux malformations congénitales.
- Même si aujourd'hui, la question du dépistage du cancer de la prostate est récurrente, la relation entre chlordécone et cancer de la prostate ne résume pas les préoccupations du corps social local.

Travaux publiés ou en cours

- Un travail est en cours, réalisé par l'InVS/CIRE AG, afin d'une part d'évaluer la causalité entre exposition au chlordécone et cancer de la prostate et d'autre part d'estimer la part des cancers de la prostate attribuable au chlordécone. Un des principaux points de discussion porte sur le fait que cette association, pour des niveaux d'exposition environnementale, n'a été mise en évidence, chez l'homme, que dans une étude. Si des études complémentaires apparaissent comme nécessaires, l'ensemble des données scientifiques disponibles serait plutôt en faveur d'une relation de nature causale. Néanmoins, les informations issues de Karuprostate ne sembleraient pas suffisantes pour le calcul d'un risque attribuable.
- Une revue de la littérature sur chlordécone et cancer de la prostate a été réalisée dans le cadre du rapport InVS-Inserm « Impact sanitaire de l'utilisation du chlordécone aux Antilles françaises ».
- L'étude Madiprostate en Martinique n'a pas démarré.
- Des analyses complémentaires de l'étude Karuprostate devraient être réalisées. Elles s'intéresseront à d'autres expositions que le chlordécone.

La question du dépistage

- En Guadeloupe, les résultats de Karuprostate ont été considérés par certains professionnels de santé comme offrant l'opportunité d'améliorer les stratégies de prise en charge du cancer de la prostate en Guadeloupe. Au vu de la forte incidence et de certaines difficultés de prise en charge du cancer de la prostate, la question du dépistage organisé est notamment soulevée.
- En Martinique, les prises de position par des professionnels de santé sont moins marquées. Cependant il semblerait que le corps social fasse un lien rapide entre chlordécone, cancer de la prostate et dépistage.
- Pour certains, au-delà de la question de santé publique, il s'agit également d'une reconnaissance des problématiques spécifiques de la région.
- La question se pose avec plus d'acuité chez les populations plus particulièrement exposées en termes d'alimentation, actuellement estimées à 2 500. Cependant ces enquêtes estiment l'exposition actuelle qui est en baisse grâce aux mesures de gestion et les cancers incidents aujourd'hui réfèrent à des expositions passées qui ont sans doute été différentes en particulier chez les personnes ayant manipulé le produit.
- Le sujet mérite que des réponses claires et argumentées, quelles qu'elles soient, soient apportées.

Points divers

Il est précisé que le registre des cancers de Guadeloupe fonctionne depuis 2009 et que des analyses spécifiques tenant compte des stades de cancer pourraient être envisagées compte tenu de la présence d'un registre dans chacun des 2 départements.

Annexe 2. Recommandations françaises et étrangères

Tableau 10. Haut risque de cancer de la prostate dans les recommandations de sociétés savantes sur le CaP

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>American Cancer Society (ACS) États-Unis Avril 2010</p> <p>American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer (53)</p>	<p>Série de revues systématiques, GT et GL Medline (janv 1950-juin 2009) ; 2 relecteurs indépendants ; sélection articles et abstracts de congrès ; données stratifiées selon âge, « race » et histoire familiale positive de CaP</p>	<p>« recommande que les H asymptomatiques avec une espérance de vie \geq 10 ans aient l'opportunité de prendre une décision informée avec les professionnels du soin sur le fait d'être dépistés pour le CaP après avoir reçu une information sur les incertitudes, risques et bénéfices potentiels associés au dépistage de ce cancer. Le dépistage du CaP ne devrait pas se dérouler avant un processus de décision informé. Les H à risque moyen devraient recevoir cette information à partir de 50 ans. Les hommes à plus haut risque, dont les afro-américains et les hommes avec un parent du 1^{er} degré (père ou frère) diagnostiqués CaP avant 65 ans, devraient recevoir cette information à partir de 45 ans. Les H avec un risque sensiblement plus élevé (plusieurs parents diagnostiqués CaP avant 65 ans devraient recevoir cette information à 40 ans »</p> <p>Conclusions « Bien qu'il persiste des controverses au regard des bénéfices des stratégies actuelles de dépistage pour réduire le fardeau* du CaP, il y a un consensus sur l'urgente nécessité de meilleures méthodes de détection et de traitement des CaP à un stade précoce. Nous espérons que les futures avancées dans la détection précoce du CaP conduiront à permettre de distinguer précisément entre les formes indolentes de K et les formes agressives et que les effets secondaires des traitements du CaP seront suffisamment diminués pour faire pencher clairement la balance en faveur du dépistage. Jusque-là, il incombe aux professionnels du soin et au système de soins de donner aux H l'opportunité de décider s'ils souhaitent poursuivre la détection précoce du CaP. »</p>	<p>Age avancé, Afro-Américains, histoire familiale de CaP</p> <p>Sur les bases d'une incidence plus élevée de CaP à un âge plus jeune pour les H à haut risque et en l'absence de nouvelles données, ACS continue de recommander que... (cf. colonne gauche). Pour les hommes qui choisissent d'être dépistés, ACS recommandent d'intégrer des facteurs de risque établis à travers une évaluation individualisée du risque, particulièrement quand PSA atteint ce qui est actuellement considéré comme la fourchette normale haute 2,5 ng/mL à 4,0 ng/mL</p>	<p>Méthodologie non précisément décrite</p> <p>Sur la base de données d'incidence, essentiellement américaines, pas de dépistage spécifique mais une information plus précoce, sur incertitudes, risques, bénéfices potentiels du dépistage, chez les hommes afro-américains ou avec ATC familiaux du 1^{er} degré à 45 ans, à 40 ans si plusieurs parents avec CaP avant 65 ans</p> <p>Performances du PSA selon l'âge, chez les Afro-Américains, en cas d'histoire familiale abordées avec des données limitées sur ATC familiaux et hommes afro-américains et afro--caraïbéens, à interpréter avec prudence selon les auteurs</p> <p>Une revue sur les outils d'aide à la décision a été réalisée</p>

*Fardeau : ampleur d'un problème de santé dans un lieu donné, mesurée selon la mortalité, la morbidité ou d'autres indicateurs

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p><i>European Association of Urology (EAU) Europe Janvier 2011</i></p> <p><i>Guidelines on prostate cancer (55)</i></p>	<p>Panels d'experts Revue de littérature (janv 2009 à janv 2010) Sélection des articles avec le niveau d'évidence le plus élevé (adapté de l'Oxford Centre of evidence based medicine levels)</p>	<p>« ...Compte tenu des résultats des 2 grandes études randomisées, la plupart sinon la majorité des principales sociétés d'urologie concluent qu'à présent un dépistage de masse du CaP n'est pas approprié. Une détection précoce (dépistage opportuniste) pourrait être proposée à des hommes bien informés. Deux questions restent ouvertes et empiriques : à quel âge débiter une détection précoce ? Quel intervalle pour le PSA et le TR ? (...) Un PSA de base a été suggéré à 40 ans, à partir duquel un intervalle pour un dépistage ultérieur pourrait se fonder (grade B). Un intervalle de 8 ans pourrait être suffisant, avec des niveaux initiaux de PSA < 1 ng/ml. D'autres PSA ne sont pas nécessaires chez les hommes âgés de 75 ans et un PSA de base ≤ 3 ng/ml en raison de leur très faible risque de décéder d'un CaP.</p>	<p>Facteurs de risque de développer un CaP clinique mal connus. Augmentation avec l'âge, origine ethnique, hérédité Facteurs héréditaires : 1 parent 1^{er} degré, risque au moins x2, 2 ou + parents touchés, risque augmenté de 5 à 11^{1,2} fois. Environ 9 % des hommes avec « vrai cancer héréditaire » ; défini par 3 parents ou + ou au moins 2 parents ayant développé la maladie avant 55 ans³ ; patients CaP héréditaire habituellement 6-7 ans plus tôt que cas spontané, pas d'autres caractéristiques différentielles⁴ Des facteurs exogènes : influent sur le risque de progression de CaP latent vers CaP clinique. Consommation alimentaire, comportement sexuel, alcool, exposition au UV, et exposition professionnelle discutés⁵ ...Facteurs diététiques/nutritionnels pouvant influencer le développement de CaP : apport énergétique total, graisses alimentaires, viande cuite, micronutriments/vitamines des fruits (caroténoïdes, rétinoïdes, vitamines C, D, E), légumes, minéraux (calcium, sélénium), et phyto-œstrogènes (isoflavones, flavonoïdes, lignanes). Analyses cas-témoins disponibles, mais plus de questions que de données probantes. Plusieurs grands essais randomisés en cours tentent de clarifier rôle et possibilité de prévention efficace⁶ Facteurs héréditaires importants pour déterminer le risque de développement clinique de CaP, alors que facteurs exogènes peuvent avoir un impact important sur ce risque. « La question clé est de savoir s'il y a suffisamment de preuves pour recommander des changements de mode de vie (baisse de la consommation de l'apport en graisses animales et l'augmentation de celle des fruits, des céréales et légumes) afin de diminuer le risque⁷. Il existe des éléments pour appuyer une telle recommandation et cette information peut être donnée aux parents de sexe masculin des patients CaP qui s'interrogent sur l'impact de l'alimentation (niveau de preuve : 2-3). »</p> <p>1 Steinberg GD, 1990. 2 Gronberg H, 1996. 3 Carter BS, 1992. 4 Bratt O, 2002. 5 Kolonel LN, 2004. 6 Schmid H-P, 2007. 7 Schulman CC, 2000</p>	<p>Recommandation ne traitant pas directement du dépistage du CaP</p> <p>Méthodologie non précisément décrite</p> <p>Pas de notion de haut risque mais des facteurs héréditaires et exogènes sont décrits</p>

Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) Australie Mai 2009</p> <p>Prostate screening (56)</p>	<p>Revue des recommandations en matière de prévention</p>	<p>« Les hommes âgés de 50-75 ans devraient être informés des risques et des bénéfices du dépistage. Le dépistage en routine du CaP avec le toucher rectal, l'antigène prostatique spécifique (PSA) ou l'échographie transabdominale n'est pas recommandé. Les patients doivent prendre leur propre décision concernant le dépistage du CaP après avoir été pleinement informés des bénéfices potentiels, des risques et des incertitudes du dépistage du CaP (VC). Si un patient décide d'être testé, le dosage du PSA et le toucher rectal doivent être effectués. »</p> <p>Bien qu'il existe actuellement des données probantes indiquant que le dépistage par dosage du PSA peut détecter des cancers de la prostate à un stade précoce, lorsqu'un traitement curatif peut être proposé, il conduit également à une sur-détection c-à-d à une détection de la maladie qui n'aura pas d'impact sur la santé d'un homme au cours de sa vie. Il n'y a pas de preuves concluantes qu'une telle détection précoce diminue la mortalité (il existe deux grandes études conçues pour documenter cette question dans les 5 prochaines années). Le test et le traitement peuvent causer des dommages substantiels dont des dysfonctions érectiles (20 %-70 %) et une incontinence urinaire (15 %-30 %).</p>	<p><u>Risque moyen</u> : le risque de développer un CaP augmente avec l'âge. Cependant, parce que le CaP se développe habituellement lentement, les hommes de plus de 75 ans ou avec une espérance de vie de moins de 10 ans sont moins à risque de décéder d'un CaP ; les hommes atteints de symptômes du bas appareil urinaire ne semblent pas avoir un risque accru de CaP. Les causes les plus fréquentes de symptômes concernent l'hypertrophie bénigne de la prostate. Il n'y a souvent pas de symptômes en cas de CaP précoce.</p> <p><u>Haut risque</u> : hommes avec un ou plusieurs parents du 1^{er} degré diagnostiqués avant l'âge de 65 ans ; les hommes ayant un parent au 1^{er} degré atteint d'un cancer du sein familial (BRAC1 ou BRAC2).</p> <p>Pour les deux groupes : informer les patients sur les risques et bénéfices du dépistage.</p>	<p>Méthode non précisée</p> <p>Recommandation ne soutenant pas un dépistage du CaP : « Bien que beaucoup d'hommes atteints de CaP puissent être asymptomatiques, ce n'est pas en soi une justification pour le dépistage. Il est essentiel qu'il y ait un test de dépistage de haute qualité (actuellement non disponible) et des interventions précoces efficaces disponibles qui démontrent une amélioration des résultats de santé sans risque d'engendrer des complications. »</p>
<p>American College of Preventive Medicine (ACPM) États-Unis 2008</p> <p>Screening for prostate cancer in U.S. men. ACPM position statement on preventive practice (57)</p>	<p>Revue systématique de la littérature (jusqu'en juillet 2007) sur l'efficacité du dosage du PSA et du TR dans le dépistage du CaP (méthode non précisée)</p>	<p>« L'American College of Preventive Medicine conclut qu'il n'existe pas actuellement de preuves suffisantes pour recommander le dépistage en routine en population par TR ou dosage du PSA (...). Le Collège est en accord avec la position de l'American College of Physicians, selon laquelle les hommes devraient se voir proposer une information sur les bénéfices et risques potentiels du dépistage afin qu'ils puissent prendre une décision éclairée concernant le dépistage. La discussion sur le dépistage devrait intervenir tous les ans, à l'occasion de l'examen périodique de routine, ou en réponse à une demande du patient. (...) Enfin, un homme devrait pouvoir faire son propre choix concernant le dépistage, après consultation de son médecin, en tenant compte de ses préférences personnelles et de son espérance de vie. »</p>	<p>En attendant la résolution des controverses en cours, le dépistage du CaP chez les H afro-américains et ceux ayant des antécédents familiaux de CaP a le potentiel de détecter des formes traitables de la maladie qui sont plus susceptibles de se produire dans ces groupes que dans la population générale¹.</p> <p>Bien que l'âge habituel du dépistage du CaP se situe entre 50 et 70 ans pour les H à risque moyen, il a été suggéré que ceux qui sont à haut risque pourraient bénéficier d'un dépistage plus précoce à partir de 45 ans, tandis que les hommes à risque élevé (ceux qui ont deux ou plus parents au 1^{er} degré atteints d'un CaP avant l'âge de 65 ans) seront dépistés à 40 ans².</p> <p>En admettant qu'un CaP ait plus de chances d'être trouvé chez les H à haut risque, les questions relatives au grade de la tumeur ne sont pas encore résolues (c-à-d, le grade optimal de la tumeur qu'un test de dépistage devrait permettre de détecter pour conférer un avantage en termes de survie ou de morbidité), et il n'y a toujours pas de preuve établissant l'efficacité du dépistage chez les H à haut risque. Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir l'efficacité et l'âge optimal auquel le dépistage du CaP devrait être débuté pour ces groupes de population à haut risque.</p> <p>1 Catalonia, 2002. 2 Smith ACS, 2006</p>	<p>Recommandation</p> <p>Méthodologie non explicite</p> <p>Recommandation générale de prévention ne soutenant pas un dépistage du CaP</p> <p>Indique qu'en théorie, pour les hommes afro-américains et ceux avec ATC familiaux de CaP, détection du CaP augmentée mais souligne que les questions sur l'identification du grade de la tumeur ne sont pas résolues et l'absence de preuves d'efficacité du dépistage chez les hommes à haut risque.</p> <p>Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir l'efficacité et l'âge optimal auquel le dépistage du CaP devrait être initiés pour ces groupes de population à haut risque.</p> <p>Pas de recommandations particulières formulées pour ces hommes.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>American Urological Association (AUA) 2009</p> <p>Prostate-specific antigen best practice statement: 2009 update (54)</p>	<p>Revue de littérature par groupe d'experts cliniciens et épidémiologistes, groupe de lecture selon consensus (non formalisé)</p> <p>Mise à jour de la version de 2000</p>	<p>Mise à jour de la version de 2000 avec deux différences notables : premièrement, l'âge d'obtention d'un PSA de référence a été abaissé à 40 ans.</p> <p>Deuxièmement, il n'est actuellement plus recommandé une valeur seuil unique de PSA qui devrait conduire à la réalisation d'une biopsie de la prostate. La décision de procéder à une biopsie de la prostate devrait se fonder principalement sur les résultats du PSA et du toucher rectal, mais devrait tenir compte de multiples facteurs (PSA libre et le PSA total, l'âge du patient, la vélocité du PSA, la densité de PSA, les antécédents familiaux, l'appartenance ethnique, les antécédents de biopsie et les comorbidités). En outre, bien que des essais récemment publiés montrent des résultats différents en ce qui concerne l'impact du dépistage du CaP sur la mortalité, les deux suggèrent que le dépistage du cancer de la prostate conduit à un sur-diagnostic et à un sur-traitement de certains patient. Par conséquent, l'AUA soutient fermement que les hommes soient informés des risques et des avantages d'un dépistage du CaP avant la biopsie et l'option de la surveillance active pour certains hommes nouvellement diagnostiqués.</p>	<p>AUA et ACS ont recommandé une détection précoce à partir de 50 ans chez hommes à risque moyen de CaP et plus tôt chez ceux ayant un risque sur la vie entière plus élevé (parent du 1^{er} degré atteint, Afro-Américain). Bien que l'histoire familiale de CaP confère un risque plus élevé de diagnostic de CaP, il n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate de haut grade. Parmi les hommes de 40 à 50 ans un niveau de PSA en deçà de la valeur médiane pour l'âge est plus fortement prédictif de risque de CaP que l'histoire familiale ou la « race » (Fang J, 2001 ; Loeb S, 2006)</p> <p>.....</p>	<p>Méthodologie non explicite</p> <p>Bien que l'histoire familiale de CaP confère un risque plus élevé de diagnostic de CaP, il n'est pas associé à une augmentation du risque de CaP de haut grade</p> <p>Pas de recommandation spécifique de dépistage formulée</p>
<p>Association française d'urologie (AFU) 2010</p> <p>Recommandations en oncurologie 2010 : cancer de la prostate (43)</p>	<p>Revue d'experts</p>	<p>Alors que le dépistage organisé est en cours d'évaluation, une détection précoce du cancer de la prostate peut être proposée à titre individuel après information objective, pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate. La détection précoce du CaP repose actuellement sur un TR et un dosage de PSA dont le rythme de réalisation reste à préciser. Selon l'ERSPC, le bénéfice en termes de survie spécifique est démontré chez les hommes de 55 à 69 ans, avec un dosage de PSA tous les 4 ans, au prix d'un risque de sur-traitement de cancers peu évolutifs (Schroeder, 2009). L'étude PLCO ne montre pas de différence mais avec seulement 7 ans de recul. Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux de survenue avant 55 ans). Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères.</p>	<p>Origine afro-antillaise</p> <p>Antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans)</p>	<p>Méthodologie non explicite</p> <p>Détection précoce peut être proposée à titre individuel après information objective pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate</p> <p>Recommandation de dépistage au conditionnel pour les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate</p>

Tableau 11. Haut risque de cancer de la prostate dans les recommandations d'agences et d'institutions sur le dépistage du CaP

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>National Cancer Institute (NCI) États-Unis 2010 Last modified 10/06/2011 Genetics of prostate cancer (17)</p>	<p>Revue d'études par comité d'experts sur : loci de susceptibilité, polymorphismes génétiques, interventions (prévention primaire, dépistage, traitements), évaluation du risque, aspects psychosociaux (perception du risque, intérêt anticipé pour les tests, attitude vis-à-vis du dépistage, qualité de vie) du CaP familial</p>	<p><u>Prévention primaire</u> : pas d'étude décisive sur des stratégies de prévention primaire chez les hommes avec un risque héréditaire de CaP ; pas de recommandation définitive à proposer à ces hommes pour diminuer le risque de CaP (...)</p> <p><u>Dépistage</u> : peu d'informations sur les bénéfices nets et les risques associés au dépistage des hommes à plus haut risque de CaP ; il n'y a pas d'éléments de preuve pour soutenir une démarche de dépistage spécifique dans les familles à haut risque de CaP (...)</p> <p><u>Biomarqueurs</u> : beaucoup (seuls ou en combinaison) seront identifiés et proposés dans les 5 à 10 prochaines années. Bien que ce soit une aire de recherche active, avec beaucoup de biomarqueurs en développement précoce, aucun d'entre eux, seul ou en combinaison, n'a été suffisamment bien étudié pour justifier en pratique clinique de routine une utilisation dans un objectif de dépistage, que ce soit en population générale ou chez les hommes avec un haut risque de CaP basé sur l'histoire familiale.</p> <p><u>Traitement</u> : diverses études ont montré des taux de survie meilleurs, moindres ou similaires après traitement d'hommes atteints de CaP avec ATC familiaux de parents au 1^{er} degré affectés par rapport à pas d'ATC familiaux. Il existe une littérature abondante documentant si les ATC familiaux de CaP sont liés à des tumeurs agressives et par conséquent à un moins bon pronostic. L'étude longitudinale la plus actuelle indique que ce n'est probablement pas le cas. L'information disponible est insuffisante pour déterminer si l'efficacité d'une stratégie de traitement diffère pour les cas sporadiques par rapport aux cas familiaux. Les décisions de traitement concernant les formes familiales de CaP sont guidées par les informations d'études menées en population générale. (...)</p>	<p>Age, « race », histoire familiale de CaP Influence hormonale (andro/œstrogènes endogènes) sur carcinogénèse FR diététiques potentiels modulateurs de risque de CaP : consommation de viandes, lycopène, calcium/vitamine D Hypothèse d'un rôle protecteur des phyto œstrogènes, alcool (évidence faible), tabac, vasectomie (études contradictoires)</p> <p>Pas de définition standard de CaP familial ; à ce jour pas de caractéristiques cliniques ou pathologiques permettant de différencier les formes sporadiques des formes héréditaires</p> <p>Excès de risque d'autres cancers ds familles à cas multiples de CaP suggéré mais aucune association définitivement établie</p> <p><u>Histoire familiale de CaP</u> : méta-analyse (33 études), risque > pour H avec frère atteint (RR 3.4; IC95 % 3.0-3.8) que père atteint (RR 2.2; IC95 %, 1.9-2.5); ↑ avec nombre de parents atteints (RR 2.6 (IC95 %2.3-2.8)) si 1 parent du 1^{er} degré et 5.1 IC95 % (3.3 7.8) si 2 ou +, RR seulement RR1.7 (IC95 %1.1-2.6) si parent 2^e atteint ; influence de l'âge au diagnostic de CaP (RR 3.3 (IC95 % 2.6-4.2) < 65 ans, vs 2.4 (IC95 % 1.7-3.6) ≥ 65 ans)</p> <p>Histoire familiale (HF) de cancer du sein : cohorte Iowa : cancer sein/ovaire mère/sœur + associée au risque de CaP (RR ajusté sur âge 1.7 ; IC95 %, 1.0-3.0 ; multivarié RR1.7 ; 95 % (0.9-3.2). H avec HF de CaP et de cancer sein/ovaire : association + avec risque de CaP (RR 5.8 ; IC95 % 2.4-4.0). D'autres études ne retrouvent pas l'association.</p> <p>HF de CaP : association + avec risque de cancer sein pour parentes ; ↑ suggérée de risque de CaP pour hommes porteurs de mutations BRCA1/2 cancer sein/ovaire</p> <p><u>HF : FR pour des hommes de ≠ ethnies</u>; étude cas-contrôle en population, CaP afro-américains, caucasiens, et asiatiques américains (US, Canada) : 5 % contrôles -13 % de tous les cas rapportant CaP frère, père, fils. Prévalence estimée < pour Asiatiques Américains vs Afro-Américains. HF + associée à ↑ risque dans chacun des 3 groupes ethniques (OR 2.5 (IC95 % 1.9-3.3) ajustement sur âge et ethnicité)</p> <p>Comme la +part des cancers, CaP maladie néoplasique complexe, déclenchement : interaction entre des facteurs génétiques ou non. Identification imprécise des gènes responsables du CaP en dépit d'analyses de ségrégation de familles CaP. Plusieurs loci potentiels identifiés par analyse du génome dans les familles à haut risque, mais études de confirmation manquent. Certains gènes de prédisposition au CaP, (...). Aucun gène de prédisposition au CaP putatif identifié dans les analyses de liaison à ce jour largement accepté comme cliniquement utile.</p> <p>Suggéré dans la littérature : légère ↑ du risque de CaP chez H ashkénazes porteurs de mutations de fond BRCA1/BRCA2 et ↑ plus importante du risque chez les porteurs BRCA2 en général, risque pas clair chez porteurs de mutation BRCA1. Observations font partie des nombreux facteurs à considérer par H envisageant le dépistage de mutation du gène BRCA. Au vu des incertitudes concernant le dépistage et la prise en charge des H à risque accru de CaP, il est difficile d'encourager le dépistage de mutation du gène BRCA uniquement pour la prise en charge du CaP.</p>	<p>Ne concerne pas directement le dépistage du CaP des hommes à haut risque</p> <p>Il ne s'agit pas d'une recommandation formelle mais d'une synthèse d'études sur les aspects génétiques et histoire familiale de CaP.</p> <p>Méthodologie non explicite</p> <p>Une version existe pour les patients</p> <p>La notion de familles à haut risque de CaP est documentée, RR de 2 à 5 selon le degré de parenté et nombre de parents atteints.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>National Cancer Institute (NCI) États-Unis Décembre 2010</p> <p>Prostate cancer screening (59)</p>	<p>Revue d'études par comité d'expert : synthèse des données probantes sur les bénéfices et les risques associés au dépistage du cancer de la prostate par TR et PSA</p>	<p>Bénéfices : les éléments de preuve sont insuffisants pour déterminer si le dépistage du CaP par le PSA ou le TR réduit la mortalité due au CaP. Des tests de dépistage peuvent détecter le CaP à un stade précoce mais l'impact de cette détection plus précoce, et par conséquent d'un traitement plus précoce, sur l'histoire naturelle ou les conséquences de la maladie n'est pas clair. Des éléments observationnels indiquent une tendance à une mortalité plus faible dans certains pays mais le lien entre ces tendances et l'intensité du dépistage n'est pas clair, et les associations avec les modalités de dépistage ne sont pas univoques. Les tendances observées peuvent être dues au dépistage ou à d'autres facteurs tels que l'amélioration des traitements. Les résultats de 2 études randomisées ne montrent pas d'effet sur la mortalité à 7 ans mais sont contradictoires entre 7 et 10 ans.</p> <p>Description des éléments de preuve : design : études observationnelles et descriptives ; validité interne : faible ; consistance : faible ; magnitude de l'effet sur le résultat de santé : incertaine ; validité externe : faible.</p> <p>Risques : sur la base d'éléments de preuve robustes, le dépistage avec PSA et/ou TR détecte des CaP qui n'auraient jamais causé d'importants problèmes cliniques. Ainsi, le dépistage conduit à un certain degré de sur-traitement. Sur la base d'éléments de preuve robustes, les traitements actuels du CaP, incluant la prostatectomie radicale et la radiothérapie, sont accompagnés d'effets secondaires permanents chez beaucoup d'hommes. Les plus communs sont le dysfonctionnement érectile et l'incontinence urinaire. Quelles que soient les modalités de dépistage, le processus de dépistage en lui-même peut entraîner des effets psychologiques chez les hommes qui ont une biopsie de la prostate sans CaP identifié. Les biopsies sont associées à des complications dont la fièvre, la douleur, l'hémospérmié/hématurie, les cultures urinaires positives, rarement la septicémie.</p> <p>Description des éléments de preuve : design : études de cohorte ou cas-contrôles ; validité interne : bonne ; consistance : bonne ; magnitude de l'effet sur le résultat de santé : 20 % à 70 % des hommes qui n'avaient pas de problèmes avant une prostatectomie radicale ou radiothérapie externe auront une fonction sexuelle diminuée et/ou des problèmes urinaires.</p>	<p>Rare avant 50 ans</p> <p>Incidence ajustée sur âge 231,9 pour 100 000 pour hommes afro-américains et 146,3 pour 100 000 chez les blancs ; mortalité plus élevée chez hommes afro-américains, même après ajustement sur accès aux soins ; histoire familiale de CaP ; autres facteurs potentiels inclus la consommation d'alcool, les interactions vitamines et minéraux, et autres habitudes alimentaires. Des éléments de preuve significatifs suggèrent qu'un régime riche en graisses, en particulier en graisses saturées ou d'origine animale, est associé à un risque élevé de cancer de la prostate. D'autres influences alimentaires possibles (sélénium, vitamine E, vitamine D, lycopènes et isoflavones) (...)</p>	<p>Ne concerne pas directement le dépistage du CaP des hommes à haut risque.</p> <p>Synthèse des données probantes en termes de bénéfice/risque sur le dépistage du CaP</p> <p>Une version existe pour les patients</p> <p>Méthodologie non explicite</p>

Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) France Juin 2010</p> <p>Dépistage du CaP Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009 (4)</p>	<p>Analyse critique par un expert méthodologiste et groupe de travail des résultats des 2 essais randomisés sur le dépistage du cancer de la prostate publiée New England</p>	<p>En 2010, à l'issue de l'analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009 et au vu des travaux récents parus en France, la HAS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considère qu'aucun élément scientifique nouveau n'est de nature à justifier la réévaluation de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA ; • Rappelle, dans ces conditions, les recommandations publiées par l'Anaes en 1999 et 2004 considérant que « les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate » par dosage du PSA et propose que soit étudiée l'inscription au programme de travail de la HAS de l'élaboration de recommandations professionnelles afin de préciser les indications du dosage du PSA dans le cadre de la démarche diagnostique ; • Relève l'existence d'éléments concordants tendant à démontrer l'importance des inconvénients du dépistage et insiste sur la nécessité de mieux apprécier les effets délétères des pratiques actuelles de prescription des dosages de PSA, au moyen de la mise en place d'une étude de pratiques ; <p>Insiste enfin sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate et rappelle l'existence d'un guide d'information publié par l'Anaes en 2004, dont la mise à jour devra être réalisée conformément aux recommandations de la HAS sur l'élaboration de l'information à destination des patients et en fonction des données</p>	<p>NA</p>	<p>Ne concerne pas directement le dépistage du CaP des hommes à haut risque Analyse critique des essais ERSPC et PLCO publiée dans le Lancet Hommes des études âgés de à Les études PLCO et ERSPC pas d'analyses selon le groupe ethnique ou histoire familiale</p>
<p>Cancer Council of Australia (CCA) Juin 2010</p> <p>Prostate cancer screening Position statement 2010 (61)</p>	<p>SO</p>	<p>Les avantages d'un dépistage en population du CaP sont, à ce jour, non prouvés. La préoccupation centrale est que de nombreux CaP ne progresseront pas suffisamment pour causer des dommages au cours de la vie, tandis que d'autres progresseront et seront mortels. Aucun test actuel (y compris l'examen PSA) ne permet de distinguer de façon adéquate ces types de cancer.</p> <p>Il n'y a pas de preuves scientifiques pour un dépistage du CaP systématique en population. Des recherches récentes confirment que les inconvénients du dépistage par le test PSA (voir ci-dessous) l'emportent sur les avantages.</p> <p>En l'absence de preuves scientifiques démontrant un avantage évident du dépistage du CaP en population, une approche centrée sur le patient pour des décisions individuelles sur le dépistage est recommandée. Idéalement, cela doit prendre la forme d'un processus de décision informée et partagée entre le médecin et l'homme concerné, avec une discussion sur les bénéfices, les risques et les incertitudes du dépistage, et une discussion sur les options de traitement et les effets secondaires</p> <p>Les discussions sur le dépistage et les décisions devraient toujours inclure et prendre en compte, l'âge et les autres facteurs de risque individuels, tels que des antécédents familiaux de la maladie. La recherche sur le diagnostic du CaP et le traitement doit continuer à être une priorité. En particulier, le développement d'un test précis pour détecter les formes potentiellement mortelles de CaP (...).</p>	<p>Les hommes à risque supérieur à la moyenne : bien que l'âge soit le facteur de risque le plus important pour le CaP, il a été suggéré qu'entre 5 et 10 % des CaP peuvent être causés par des atteintes génétiques héréditaires. Bien que les chercheurs n'aient pas encore confirmé les mutations génétiques spécifiques augmentant le risque de CaP, il est connu que les hommes ayant des ATC familiaux de CaP chez un parent du 1^{er} degré (père, fils, frère) ont un risque sur la vie plus élevé (2-3 fois) de développer la maladie. Il existe des preuves suggérant que ce risque soit plus élevé si les parents ont été diagnostiqués avant l'âge de 60 ans.</p> <p>Les autres personnes avec des risques supérieurs à la moyenne sont celles ayant eu une élévation de PSA ou des biopsies anormales dans le passé. Les hommes à risque supérieur à la moyenne du CaP devrait discuter des risques et des avantages du dépistage du CaP avec leur médecin, en prenant l'âge et autres facteurs de risque individuels en compte. Ils devraient également leur être donné des informations objectives adéquates sur les avantages et les inconvénients du dépistage, du diagnostic et du traitement du CaP pour leur permettre de prendre une décision éclairée sur l'opportunité d'être testés ou non.</p>	<p>Ne concerne pas directement le dépistage du CaP des hommes à haut risque Position du <i>Cancer Council of Australia</i> sur le dépistage du CaP La notion d'hommes à risque supérieur au risque moyen est formulée : atteintes génétiques héréditaires, parents du 1^{er} degré avec ATC familiaux de CaP, risque sur la vie 2 à 3 fois plus élevé (si parent < 60 ans). PSA élevé et biopsie positive antérieure Pour ces hommes, prise en compte de l'âge et d'autres facteurs individuels (non précisés) et information objective sur les avantages et inconvénients du dépistage.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>UK National Screening Committee Novembre 2010</p> <p>Screening for prostate cancer (63)</p>	<p>Examen des critères d'évaluation des programmes pour le Comité national de dépistage du Royaume-Uni (UK NSC)</p>	<p>Un programme national de dépistage du CaP n'est pas recommandé. Toutefois, un programme de choix éclairé devrait être disponible pour les hommes qui cherchent à être examinés pour le CaP. Le programme devrait veiller à ce que les hommes reçoivent une information claire et équilibrée sur les avantages et les inconvénients du test PSA et du traitement du CaP.</p>		<p>Examine le dépistage du CaP au regard des critères associés à un programme national de dépistage au Royaume-Uni. La notion d'hommes à risque n'est pas abordée ; les dommages du dépistage du CaP avec le dosage du PSA l'emportent sur les bénéfices. Sont soulignés la faiblesse du test et le besoin d'un test plus spécifique et plus sensible, l'impossibilité de distinguer les CaP qui vont progresser des CaP indolents et qui peuvent être suivis en toute sécurité, les données limitées sur l'incidence, la prévalence et les traitements.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>NHS Cancer Screening Programmes Janvier 2010</p> <p>Prostate cancer risk management programme. Information for primary care. PSA testing in asymptomatic men (71)</p>	<p>Mise à jour du document 2009 (information sur l'évolution des recherches récentes et recommandations du NICE sur diagnostic et traitement (février 2008) Examiné par des médecins généralistes et les membres du groupe scientifique du PCRMP, 1^{er} document en 2002</p>	<p>« A ce jour, il n'existe pas de données probantes issues d'ECR sur le traitement optimal du CaP localisé (...). Lors de l'examen des programmes de dépistage, les avantages et les inconvénients doivent être évalués, et les avantages doivent toujours l'emporter sur les inconvénients. Pour le CaP les avantages d'un programme de dépistage en population ne sont pas encore connus en raison de la faible compréhension de l'histoire naturelle des différents types de CaP et du traitement optimal. Il existe d'importantes lacunes sur nos connaissances sur le PSA, le CaP, et les options de traitement. Les effets potentiellement négatifs du dépistage du CaP sont particulièrement significatifs. Alors que certains cancers précoces seraient détectés et des vies sauvées, l'introduction d'un programme de dépistage fondé sur le PSA, à ce stade, entraînerait inutilement sans aucun doute pour certains hommes atteints de la maladie indolente des effets secondaires des traitements radicaux, y compris le dysfonctionnement sexuel, les problèmes urinaires et, dans les cas extrêmes, le décès. Pour ces raisons, le <i>National Screening Committee</i> a recommandé qu'un programme de dépistage du CaP ne doit pas être mis en place au Royaume-Uni à ce jour. A la place le PGR a été introduit afin que les hommes qui s'interrogent sur un test PSA puissent faire un choix éclairé, sur la base d'informations de bonne qualité, sur les avantages et les inconvénients de faire le test. Pour aider les hommes à prendre une décision, une aide à la décision a été élaborée et est disponible à http://www.prosdex.com/index_content.htm.</p>	<p>Il y a souvent une anxiété accrue chez les hommes présentant des facteurs de risque, en particulier ceux qui ont des antécédents familiaux de CaP (...), il est important que ces hommes reçoivent la meilleure information disponible et un soutien pour les aider dans la décision d'avoir ou non un test PSA.</p> <p>5 %-10 % des cas considérés comme ayant une forte composante héréditaire (...), recherche en cours pour identifier des marqueurs de prédisposition. Un lien entre CaP et antécédents familiaux de cancer du sein a été établi, serait dû à des gènes BRCA1 et BRCA2. Le risque relatif d'un patient augmente avec le nombre croissant de parents au premier degré diagnostiqués . RR père fils- x 2,5 fois ; RR frères x 3,4 fois. (...)</p> <p>À l'heure actuelle, il n'existe pas de lignes directrices définitives pour le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à haut risque au Royaume-Uni en raison des incertitudes autour de l'efficacité du dépistage et du traitement optimal.</p> <p>Les hommes « noirs » (sans distinction d'origine africaine ou caribéennes) ont un peu plus de 3 fois plus de risque de développer un CaP que les hommes « caucasiens » (Ben-Shlomo Y, 2008) tandis que Asiatiques et Orientaux ont la plus faible incidence (Parkin D, 1997 Parker SL 1998). Hommes sud-asiatiques vivant en Angleterre ont une plus faible incidence du CaP que leurs homologues blancs (0.8 :1) (Metcalf C, 2008.).</p> <p>Une grande partie de la recherche portant sur un lien entre alimentation et CaP est, à ce jour, sans résultat concluant (Cancer Research UK, 2008)</p> <p>Alors que l'obésité a été associée à des cas de cancer au Royaume-Uni, elle n'a pas été révélée être un facteur de risque important de cancer de la prostate (Bergstrom A, 2007)</p> <p>Les résultats de la récente publication sur le sélénium et la vitamine E <i>Cancer Prevention Trial</i> (SELECT) ont montré qu'aux doses étudiées, ni le sélénium ni la vitamine E (individuellement ou en combinaison) n'ont empêché le développement du cancer de la prostate dans une population de plus de 35 000 hommes en bonne santé (Lippman SM, 2009).</p>	<p>Ne concerne pas directement le dépistage du CaP des hommes à haut risque</p> <p>Il ne s'agit pas d'une recommandation de dépistage du CaP mais d'un plan de gestion de risque du CaP qui vise à aider les équipes de soins primaires à donner une information claire et équilibrée aux hommes qui demandent plus de détails sur le dépistage du CaP</p> <p>Méthodologie partiellement décrite</p> <p>Souligne l'anxiété générée chez les hommes présentant des risques particuliers ainsi que l'absence de lignes directrices définitives pour le dépistage du CaP dans les familles à haut risque compte tenu des incertitudes autour de l'efficacité du dépistage et du traitement optimal</p> <p>Document complété par rapport à celui de 2010 Document à destination des patients disponibles.</p> <p>ERSPC et PLCO prises en compte</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>New Zeland Guidelines Group (NZGG) Nouvelle-Zélande Novembre 2009</p> <p>Cancer Control Strategy Guidance Completion. Update of evidence for prostate-specific antigen (PSA) testing in asymptomatic men (62)</p>	<p>Revue systématique (2000-2008) pour documenter questions dont :</p> <p>2 Le test PSA chez les hommes asymptomatiques à haut risque modifie-t-il la mortalité associée au CaP ?</p>	<p>Le dépistage donne lieu à une augmentation de l'incidence du CaP localisé. La question importante n'est pas la détection des CaP indolents mais celle des cancers agressifs afin d'initier des mécanismes de dépistage plus sélectifs.</p> <p>Quand on prend en considération le risque de décès par CaP, les études fournissent des éléments de preuve minimales pour les hommes < 50 ans. La durée des études est encore trop limitée pour appuyer l'allégation d'inclure des hommes plus jeunes dans les programmes de dépistage.</p> <p>Cox et Sneyd (2009) ont suggéré que la réduction de la mortalité associée au dépistage par le PSA observée dans certaines études est en partie plus susceptible d'être imputable aux progrès des traitements qu'au dépistage lui-même. Le risque de dommages supplémentaires (associés aux traitements) au regard des bénéfices (réduction de la mortalité) ne peut pas encore être établi en l'absence de preuves sur le risque de mortalité à long terme issues d'ECR (...) Les seuls éléments de preuve disponibles sont ceux de PLCO et ERSPC (...) dont les résultats intermédiaires sont équivoques et contradictoires. Une mise à jour Cochrane sur le dépistage systématique du CaP est prévue au début de 2010 ainsi qu'une méta-analyse à partir des résultats de PLCO et ERSPC.</p> <p>Le dépistage des hommes asymptomatiques entraîne une augmentation des diagnostics de CaP considérés comme cliniquement non significatifs, dont certains n'auraient entraîné aucun signe clinique s'ils étaient restés non détectés. Ce sur-diagnostic a des conséquences en termes de coûts des investigations additionnelles et de traitement potentiel d'hommes qui ne seraient pas décédés de CaP.</p> <p>Il est bien établi dans la littérature qu'il existe des effets indésirables associés aux interventions chirurgicales et à la radiothérapie pour le traitement du CaP (sexuels, intestinaux, urinaires) qui se prolongent jusqu'à 5 ans après le traitement initial. Les coûts financiers pour les hommes néo-zélandais à un niveau personnel (perte de travail et diminution de la qualité de vie) et pour le système de santé n'ont pas été documentés, mais doivent être pris en compte. Les hommes asymptomatiques concernés par le dépistage du CaP avec PSA devraient être avertis des dommages et conséquences potentiels d'un test positif et des implications à long terme des effets secondaires.</p> <p>(...)</p> <p>Le défi se poursuit dans l'identification d'un outil de dépistage du CaP spécifique, précis et coût-efficace. Une combinaison de tests ou un nomogramme pronostique prenant en compte le niveau de PSA, l'âge, les comorbidités et l'histoire familiale par exemple peuvent être utiles à la fois pour le praticien et les patients qui cherchent à se faire dépister.</p>	<p>...Mortalité chez les hommes à haut risque : pas d'évidence identifiée sur mutations génétiques BRCA1/BRCA2 ou histoire familiale de CaP et mortalité spécifique due au CaP. Les hommes de plus de 75 ans ont plus de probabilité de décéder d'une autre cause que de CaP et les risques associés au dépistage et au traitement dépassent probablement les bénéfices (mortalité diminuée/métastases). Le dépistage individualisé basé sur l'état de santé, les comorbidités et la longévité familiale peut être plus approprié pour ce groupe d'hommes (AUA 2009).</p> <p>Q2 : Pas d'études identifiées sur test PSA chez hommes asymptomatiques avec gène BRCA positif ou histoire familiale positive rapportant une mortalité spécifique du CaP pour les hommes de plus de 70 ans, aucune revue systématique ou ECR identifiée. Cinq études de cohortes (Schaeffer, 2009 -bonne qualité, Vutuc, 2005 et Hoffman, 2007 - qualité mixte- et deux de faible qualité Bartsch, 2008 et Lu Yao, 2008) dont il est difficile de tirer des conclusions. Hétérogénéité clinique substantielle rend les comparaisons difficiles. Il est supposé qu'une proportion d'hommes dans ces études sont symptomatiques. Malheureusement, celle-ci n'est pas définie dans les articles ce qui peut fausser les résultats (...) Pour les hommes de plus de 75 ans, l'USPTF recommande de ne pas dépister, les bénéfices étant improbables. Cela semble être conforté par les éléments de preuve identifiés dans le rapport.</p>	<p>Aborde la notion d'hommes à haut risque : histoire familiale, gène BRCA, âge de plus de 70 ans à travers la Q2, indique la faiblesse de données disponibles</p> <p>Autres questions abordées :</p> <p>1 Le test PSA chez les hommes asymptomatiques modifie-t-il la mortalité associée au CaP ?</p> <p>3 Le test PSA chez les hommes asymptomatiques modifie-t-il le risque de développer CaP métastatique ?</p> <p>4 Est-ce que la surveillance ou le traitement précoce des hommes asymptomatiques qui ont un test PSA positif modifie la mortalité et la morbidité associées au CaP ?</p> <p>5 Parmi les modalités disponibles de PSA pour le dépistage du CaP, sensibilité et spécificité de chacune ?</p> <p>6 Dépistage annuel versus tous les 3 ans modifie-t-il les conséquences du CaP chez les hommes asymptomatiques ?</p> <p>7 Incidence de la mortalité et de la morbidité associées au traitement chez les hommes asymptomatiques qui ont un PSA (excluant les études publiées avant 2003, et la morbi-mortalité associée à la biopsie) ?</p>

Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) 2009</p> <p>Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review (65)</p>	<p>Rapport d'évaluation de technologie de santé</p> <p>Revue de la littérature 1970-avril 2007 sur la valeur pronostique des nouveaux marqueurs</p>	<p>Cette revue a mis en évidence la mauvaise qualité des études et l'hétérogénéité entre les études ce qui rend les résultats d'une grande partie de cette recherche non concluants. Par conséquent, il n'est pas possible de faire des recommandations. Toutefois, un marqueur, la vélocité du PSA (ou temps de doublement), se distingue, non seulement en termes de force de la preuve à l'appui de ses valeurs pronostiques, mais aussi en termes de <i>hazard ratios</i> relativement élevés. Il y a un grand intérêt pour la vélocité du PSA comme outil de surveillance pour la surveillance active mais il n'y a pas encore de consensus sur la façon dont il convient de l'utiliser, et, en particulier, du seuil indiquant la nécessité d'un traitement radical.</p>		<p>Ne concerne pas directement le dépistage chez les hommes à haut risque de CaP mais revue d'évidence sur les biomarqueurs anciens et nouveaux comme éléments de facteurs pronostiques du CaP.</p> <p>Souligne l'hétérogénéité des études et intérêt pour la vélocité du PSA tout en indiquant qu'il n'y a pas encore de consensus sur la façon dont il convient de l'utiliser, et, en particulier, du seuil indiquant la nécessité d'un traitement radical.</p>
<p>Blue Cross Blue Shield Association (BCBS) 2009</p> <p>Special report: recent developments in prostate cancer genetics and genetic testing (69)</p>	<p>Littérature grise 2007 à mai 2008 articles sur les biomarqueurs génétiques et le cancer de la prostate</p>	<p>Polymorphismes de nucléotides simples (SNP), pour l'évaluation des risques</p> <p>Gènes de fusion TMRSS pour le diagnostic et le pronostic</p> <p>Panels de gènes candidats pour le diagnostic du CaP</p> <p>Gènes d'hyperméthylation pour le diagnostic et le pronostic de CaP</p> <p>Bien que ces études génèrent beaucoup d'informations utiles qui peuvent aider à élucider les mécanismes biologiques du CaP et, éventuellement, aider à la conception des traitements, les biomarqueurs examinés sont dans une phase de développement, actuellement sans preuve d'utilité clinique.</p>		<p>Ne concerne pas directement le dépistage mais synthétise les éléments de recherche sur les marqueurs génétiques; en 2009, les biomarqueurs examinés sont dans une phase de développement, actuellement sans preuve d'utilité clinique</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) États-Unis 2008</p> <p>Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer (70)</p>	<p>Revue systématique des ECR sur les options thérapeutiques du CaP localisé ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - risques, bénéfices, conséquences à court et long terme ? - Impact des caractéristiques patients (âge, ethnie « race », présence ou non de comorbidité) et préférences (compromis entre effets du traitement et potentiel de progression de la maladie) - Impact des caractéristiques de l'offre de soins sur les résultats des traitements ? - Impact des caractéristiques des tumeurs dépistées ou cliniquement diagnostiqués (Gleason et volume de la tumeur), sur résultat thérapeutique, 	<p>ND</p> <p>Initiation et réalisation d'ECR à long terme de puissance adéquate nécessaire (inter ttt et non de modalités intra ttt) avec confirmation/réfutation des résultats incluant survie globale, survie spécifique sans maladie, survie sans métastase, preuve biologique d'absence de la maladie, effets secondaires, qualité de vie ; idéalement efficacité comparée et effets secondaires stratifiés sur tumeur (PSA, stade, grade histologique) et patients (âge, race, comorbidité) ; essais en cours.</p> <p>Nouvelle génération de support d'éducation nécessaire pour une info équilibrée sur risques et bénéfices du ttt et aide à la décision pour les patients ; incorporation de valeurs centrées patients (éradication tumeurs, impact effets secondaires, anxiété, etc. ; incorporation d'éléments issus de revue systématique limitant les biais et évaluant la qualité de l'évidence souhaitable ; synthèse des résultats dans format compréhensible/utile pour soignants et patients.</p>	<p>Elements sur facteurs de risque</p> <p>Pas d'ECR stratifiés selon race/ethnie (caractéristiques non indiquées dans la plupart des essais) ; séries de cas et qq études face face avec limites sur ajustement sur facteurs confondants</p> <p>Peu d'études de comparaison directe des traitements selon groupes d'âge ; pas de critères d'exclusion dans la plupart des études ; médiane/moyenne : de 63 ans pour prostatectomie radicale à 72 ans pour EBRT ; 1 seul ECR suggère (analyse en sous-groupe selon âge) que les bénéfices en termes de survie de la prostatectomie vs surveillance active peuvent être limités chez les hommes de moins de 64 ans ; des études observationnelles indiquent que la prostatectomie radicale est plus fréquente chez les hommes plus jeunes.</p>	
<p>U.S. Preventive Services Task Force États-Unis 2008</p> <p>Screening for prostate cancer. Recommendations statement (72)</p>	<p>Revue systématique portant sur les ECR et méta-analyses concernant le dépistage par dosage de PSA ainsi que les études de cohorte portant sur les effets délétères du dépistage et l'histoire naturelle des cancers dépistés (PubMed et <i>Cochrane Library</i> – janvier 2002 à juillet 2007)</p> <p>Utilisation des critères de qualité de l'USPSTF</p>	<p>L'USPSTF conclut que les preuves scientifiques actuelles sont insuffisantes pour évaluer la balance bénéfices/risques du dépistage du CaP chez les hommes de moins de 75 ans (niveau I).</p> <p>L'USPSTF se prononce contre le dépistage du CaP chez les hommes de 75 ans et plus (recommandation de grade D).</p>	<p>Hommes à haut risque</p> <p>Les hommes plus âgés, afro-américains, et avec une histoire familiale de CaP ont un risque plus élevé de diagnostic et de décès dû au CaP. Malheureusement les manques précédemment décrits sur les données probantes concernant les bénéfices potentiels d'un dépistage s'appliquent également à ces hommes.</p> <p>1 Jemal, 2007</p>	<p>Actualisation des recommandations de l'USPSTF publiées en 2002, selon la méthodologie habituelle très clairement présentée (haut niveau de qualité). La notion d'hommes à haut risque, plus âgés, afro-américains, et avec une histoire familiale de CaP, est abordée, indique que l'insuffisance de l'évidence scientifique sur la balance bénéfice/risque du dépistage concerne également ces hommes.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Facteurs de risque	Commentaires
<p>National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C) pour le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Royaume-Uni 2008</p> <p>Prostate cancer : diagnosis and treatment (73)</p>	<p>Revue de littérature (jusqu'au 1^{er} juin 2007) et méthodologie du NICE</p>	<p>Dépistage non abordé</p>	<p>Eléments sur histoire naturelle Compte tenu des incertitudes sur l'histoire naturelle de la maladie, avec des formes souvent indolentes, et du large éventail d'options thérapeutiques, la décision de traiter un CaP localisé est difficile.</p> <p>Eléments sur facteurs de risque Parmi les recommandations : pour aider les hommes à décider d'une biopsie, les professionnels de santé devraient discuter du niveau de PSA, des résultats du toucher rectal (incluant le volume estimé de la prostate) et des comorbidités de même que des facteurs de risque (incluant l'âge, l'ethnie Noirs africains et Noirs caribéens et des biopsies négatives précédentes).</p>	

Annexe 3. Classifications

CLASSIFICATION TNM 2009 DU CANCER DE LA PROSTATE (43)

T : Tumeur primitive

TX : tumeur primitive non évaluée

T0 : tumeur non retrouvée

T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu réséqué

- T1b > 5 % du tissu réséqué

- T1c : découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA

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

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

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

- T2c : atteinte des deux lobes

T3 : extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni ou bi-latérale

- T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bi-latérale

T4 : tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)

N : ganglions régionaux

NX : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteintes ganglionnaire(s) régionale(s)

N1Mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

M : métastases à distance

MX : métastases à distance non évaluées

M0 : absence de métastases à distance

M1 : métastases à distance

- M1a : atteinte de ganglions non régionaux

- M1b : atteinte osseuse

- M1c : autres sites

On distingue la classification cTNM de la pTNM. La cTNM s'appuie sur les données dont on dispose en pré-thérapeutique (examen clinique, biopsies). Cette classification permet le choix du traitement.

La classification pTNM tient compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'histopathologie de la pièce opératoire. On doit prendre en compte le pT le plus élevé si deux résultats sont à disposition. La définition du pN implique une exérèse appropriée des ganglions concernés. La classification pM implique un examen histologique de la métastase. La classification pathologique est utilisée pour décider du choix d'un traitement adjuvant et évaluer le pronostic.

Classification pathologique (pTNM)

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale

pT2 : tumeur limitée à la prostate

- pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins

- pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais moins de deux

- pT2c : tumeur bilatérale

pT3 : extension extraprostatique

- pT3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical

- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatéral

pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne).

R : reliquat tumoral postopératoire

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

Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

- **Rx** : non évalué
- **R0** : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- **R1** : reliquat microscopique (focal ou étendue à préciser)
- **R2** : reliquat macroscopique

CLASSIFICATION DE GLEASON

La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation de la tumeur, coté du grade 1 à 5. Le score de Gleason, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades le plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée.

1 Nodule arrondi aux bords bien dessinés fait d'une prolifération de glandes simples, monotones, arrondies ou ovales, de taille moyenne (plus grande que dans le grade 3), étroitement regroupées mais restant séparées.

2 Aspect comme dans le grade 1, nodule plutôt bien circonscrit, avec cependant à la périphérie du nodule une infiltration minimale du tissu voisin.

3 Glandes séparées, de taille typiquement plus petite que dans les grades 1 et 2, s'insinuant entre les glandes non tumorales, de forme et de taille irrégulières.

4 Petites glandes fusionnées, ou glandes mal définies avec une lumière glandulaire mal formée, ou larges massifs cribriformes, ou glandes cribriformes à bordures irrégulières, ou glandes fusionnées faites de cellules claires (aspect hypernéphromatoïde). Il est actuellement proposé que les structures cribriformes de petite taille et de contours réguliers et arrondis soient classées en grade 4 (74).

5 En l'absence de différenciation glandulaire, plages massives, travées ou cellules isolées, les aspects de comédocarcinome avec nécrose centrale entourée de structures papillaires, cribriformes ou solides sont classés en grade 5 (74).

Annexe 4. Prise en charge par l'Assurance maladie

• Tarification du dosage de l'antigène spécifique prostatique

Deux types de dosages de l'antigène prostatique spécifique sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale :

- le dosage dans le sang de l'antigène prostatique spécifique (PSA), code 7318, coté 50B ;
- le dosage dans le sang de l'antigène prostatique spécifique libre avec rapport PSA libre/PSA total, code 7320, coté 95B.

Soit au 1/04/2011, pour une valeur du B de 0,27 € en France métropolitaine, 0,31 € aux Antilles, et 0,33 € en Guyane et Réunion :

- pour un dosage de l'antigène prostatique spécifique total un tarif de respectivement 13,50 €, 15,50 €, 16,50 € ;
- pour le dosage dans le sang de l'antigène prostatique spécifique libre avec rapport PSA libre/PSA total, un tarif de respectivement 25,65 €, 29,45 €, 31,35 €.

Les dosages relevant d'un examen de dépistage, d'un bilan initial ou d'un examen de suivi d'une intervention thérapeutique ne sont pas distinguables.

Le dosage du PSA total sérique est le seul marqueur inclus dans le bilan initial. Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention pour le dépistage et n'a aucune utilité dans le suivi (10).

A titre indicatif :

Biopsie de la prostate

Une biopsie de la prostate, par voie transrectale avec guidage échographique, est codée JGHD 0001 dans la CCAM, au tarif correspondant au 1/04/2011 de 76,8 €, auquel se rajoutent l'anesthésie (complémentaire de niveau 1) codée ZZPLP025 au tarif de 48 € ainsi que l'examen anatomopathologique codé YYYY042 au tarif de 28 € soit un total de 214,40 €.

Echographie

Une échographie de la prostate et des vésicules séminales, par voie rectale, est codée JGQJ001 dans la CCAM, avec un tarif correspondant au 1/04/2011 de 56,7 €.

L'échographie transcutanée de la vessie et/ou de la prostate est codée JDQM001 dans la CCAM, avec un tarif correspondant au 1/04/2011 de 56,7 €.

• Nombre de dosages de l'antigène spécifique prostatique ayant donné lieu à un remboursement

Plusieurs sources sont disponibles pour analyser l'évolution des dosages de PSA et sont présentées ci-dessous :

- à partir du rapport de l'Opeps : les nombres de dosages de PSA pour 2005, 2006 et 2007 sur la base d'une analyse des données du SNIIRAM (49) ;
- à partir de Biolam : les dénombrements, les bases de remboursement et les montants se rapportant aux actes de biologie remboursés en 2007, 2008, 2009 en France métropolitaine (75).

Code NABM	Année		
	2005	2006	2007
<i>7318</i>			
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
<i>7320</i>			
Tous régimes	879 236	1 020 931	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
<i>7318+7320</i>			
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

Source : rapport Opeps 2009 (49) 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 de séjours hospitaliers dans les établissements ex-dotation globale.

En 2007, plus de 6 millions de dosages de PSA ont été remboursés tous régimes confondus, dont 81 % concernaient le PSA total et 19 % le PSA libre.

Tableau 13. Dénombrement, base de remboursement et montant remboursé se rapportant aux actes de biologie remboursé en 2007, 2008, 2009 régime général, hors section mutualiste, métropole – Erasme V1

Code acte	Libelle	Nombre X 000°				Base (€) X 000°				Montant remboursés (€) X 000°			
		2007	2008	2009	PCAP 2008-2009	2007	2008	2009	PCAP 2008-2009	2007 (€)	2008 (€)	2009 (€)	PCAP 2008-2009
7318	PSA total	3 340	3 459	3 515	1,6 %	54 070	56 040	56 953	1,6 %	39 393	40 806	41 499	1,7 %
7320	PSA libre avec rapport PSA libre /PSA total	770	814	850	4,4 %	24 932	26 394	27 565	4,4 %	17 300	18 281	19 100	4,5 %

Source Biolam, 2011 (75)

Plus de 3 500 000 de dosages de PSA total ont été prescrits en France métropolitaine en 2009, soit une base de remboursement de 57 millions d'euros, et un montant remboursé (régime général, hors section mutualiste, métropole) de plus de 41 millions d'euros.

Plus de 850 000 dosages de PSA libre/PSA total ont été prescrits en France métropolitaine en 2009, soit une base de remboursement de 27 millions d'euros, et un montant remboursé (régime général, hors section mutualiste, métropole) de plus de 19 millions d'euros.

Annexe 5. Recherche documentaire

► Sites consultés

- Académie de médecine
- Association française d'urologie - AFU
- Base CODECS
- Base EURONHEED
- Bases Eco-Santé
- Bibliothèque interuniversitaire de santé - BIUS
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Collège des économistes de la santé
- Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision - ETSAD
- Expertise collective Inserm
- Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer – FNCLCC
- Haut Conseil de la santé publique
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé – Irdes
- Institut de veille sanitaire - InVS
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - Inpes
- Institut national du cancer - INCa
- Ligue contre le cancer
- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé
- Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé - Opeps
- Oncolor
- Réseau d'évaluation en économie de la santé - REES
- Société française de médecine générale – SFMG
- Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé - AETMIS
- Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research
- Alberta Medical Association - AMA
- American Cancer Society - ACS
- American College of Physicians – ACP
- American Joint Committee on Cancer - AJCC
- American Society of Clinical Oncology - ASCO
- American Urological Association - AUA
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical - ASERNIP
- Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
- BMJ Clinical Evidence
- British Columbia Cancer Agency - BCCA
- California Technology Assessment Forum - CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
- Canadian Task Force on Preventive Health Care - Cancer Care Ontario - CCO
- Cancer Council of Australia - CCA
- Centers for Disease Control and Prevention - CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- Clinical Knowledge Summaries - CKS
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
- Department of Health - DH
- Eurocare
- European Association of Urology - EAU
- Euroscan
- Globocan
- Groupe de recherche interdisciplinaire en santé – GRIS
- Guideline Advisory Committee - GAC
- Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
- Guidelines Finder (National Library for Health)
- Guidelines International Network - GIN
- Health and Safety Executive Horizon Scanning - HSE
- Health Economics Resource Centre - University of York
- Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
- Horizon Scanning
- IDEAS Economics and Finance Research - Base REPEC
- Institute for Clinical and Economic Review - ICER
- Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- International Agency for Research on Cancer - IARC
- Intute Health & Life Sciences - INTUTE
- Medical Services Advisory Committee - MSAC
- National Cancer Institute - NCI
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Guideline Clearinghouse - NGC
- National Health and Medical Research Council - National Health Services - NHS
- National Health Services Scotland
- National Horizon Scanning Centre - NHSC
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- National Institutes of Health - NIH
- New Zealand Guidelines Group - NZGG
- New Zealand Health Technology Assessment - NHS Economic Evaluation Database
- Oncoline
- Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
- Organisation de coopération et de développement économiques - OCDE
- Organisation mondiale de la santé - OMS
- Prostate Cancer Risk Management Programme
- RAND Corporation
- Royal Australian College of General Practitioners - RACGP
- Royal College of General Practitioners - RCGP
- Royal College of Pathologists - RCP
- Royal College of Radiologists - RCR
- Santé Canada
- Santé et services sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Social Care Institute - SCI
- State of the art Oncology in Europe
- Surveillance, Epidemiology, and End Results - SEER
- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF
- UK National Screening Committee – NCS
- Veterans Affairs Technology Assessment Program
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

► Mots - clés et descripteurs utilisés dans Medline

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Haut risque			
Facteurs génétiques – Recommandations			
Etape 1	prostatic neoplasms/de OR (prostat* AND (cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumor* OR neoplasm*))/ti	01/2000 –11/2011	1
ET Etape 2	genetic predisposition to disease/de OR (prostatic neoplasms/genetics AND family)/de		
ET Etape 3	(guidelines as topic OR practice guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de publication OR (recommendation* OR guideline*)/ti		
Facteurs génétiques – Méta-analyses et revues systématiques			
Etape 1 ET Etape 2		01/2000 –11/2011	16
ET Etape 4	meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/type de publication OR (meta-analysis OR meta analysis OR metaanalysis OR systematic* review*)/ti		
Facteurs génétiques – Essais contrôlés			
Etape 1 ET Etape 2		01/2000 –11/2011	10
ET Etape 5	(controlled clinical trials as topic OR randomized controlled trials as topic OR single-blind method OR double-blind method OR random allocation OR cross-over studies)/de OR (controlled clinical trial OR randomized controlled trial)/type de publication OR random*/ti		
Facteurs génétiques – Etudes de cohortes			
Etape 1 ET Etape 2		01/2000 –11/2011	41
ET Etape 6	(cohort studies OR longitudinal studies OR follow-up studies OR prospective studies)/de OR (cohort study OR cohort studies)/ti		
Antécédent familial – Recommandations			
Etape 1		01/2000 –11/2011	0
ET Etape 7	genetic predisposition to disease/de OR prostatic neoplasms/genetics/de		
ET Etape 8	family health/de OR hereditar*/ti OR familial prostate cancer/ti,ab OR familial risk*/ti,ab OR family history/ti,ab OR familial history/ti,ab OR familial association*/ti,ab OR familial factor*/ti,ab		
ET Etape 3			
Antécédent familial – Méta-analyses et revues systématiques			
Etape 1 ET Etape 7 ET Etape 8 ET Etape 4		01/2000 –11/2011	1
Antécédent familial – Essais contrôlés s			
Etape 1 ET Etape 7 ET Etape 8 ET Etape 5		01/2000 –11/2011	3
Antécédent familial – Etudes de cohortes			
Etape 1 ET Etape 7 ET Etape 8 ET Etape 6		01/2000 –11/2011	16
Antécédent familial – Autres essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés			
Etape 1 ET Etape 7 ET Etape 8		01/2000 –11/2011	42
ET Etape 9	(clinical trials as topic OR case-control studies OR retrospective studies)/de OR (comparative study OR clinical trial)/type de publication OR (versus OR compar*)/ti		
Facteurs ethniques – Recommandations			
Etape 1		01/2000 –11/2011	10
ET Etape 10	(prostatic neoplasms/ethnology OR ethnic groups)/de OR ethnic*/ti		
ET Etape 3			
Facteurs ethniques – Méta-analyses et revues systématiques			
Etape 1 ET Etape 10 ET Etape 4		01/2000 –11/2011	7
Facteurs ethniques – Essais contrôlés			
Etape 1 ET Etape 10 ET Etape 5		01/2000 –11/2011	33
Facteurs ethniques – Etudes de cohortes			
Etape 1 ET Etape 10 ET Etape 6		01/2000 –11/2011	127
Facteurs environnementaux – Recommandations			
Etape 1		01/2000 –11/2011	0
ET Etape 11	(pesticides OR insecticides OR chlordecone OR environmental exposure OR prostatic neoplasms/chemically induced)/de OR chlordecone/ti		
ET Etape 3			
Facteurs environnementaux – Méta-analyses et revues systématiques			
Etape 1 ET Etape 11 ET Etape 4		01/2000 –11/2011	8
Facteurs environnementaux – Essais contrôlés			
Etape 1 ET Etape 11 ET Etape 5		01/2000 –11/2011	0
Facteurs environnementaux – Etudes de cohortes			
		01/2000 –11/2011	26

Etape 1 ET Etape 11 ET Etape 6		
Facteurs environnementaux – Autres essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés	01/2000 –11/2011	27
Etape 1 ET Etape 11 ET Etape 9		
Facteurs environnementaux – Etudes de cas	01/2000 –11/2011	6
Etape 1 ET Etape 11		
ET Etape 12	case reports/type de publication OR (case study OR case studies OR case report*)/ti	
Facteurs environnementaux – Autres types d'études	01/2000 –11/2011	84
Etape 1 ET Etape 11		
SAUF	Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 9 OR Etape 12	
Autres facteurs de risque – Recommandations	01/2000 –11/2011	48
Etape 1		
ET Etape 13	risk factors/de OR high-risk*/ti	
Etape 3		
Autres facteurs de risque – Méta-analyses et revues systématiques	01/2000 –11/2011	87
Etape 1 ET Etape 13 ET Etape 4		
Modalités de dépistage – Recommandations	01/2000 –11/2011	2
Etape 1		
ET Etape 14	high-risk/ti AND ((mass screening OR early diagnosis OR early detection of cancer)/de OR (screen* OR detect* OR defin* OR identif*)/ti)	
Etape 3		
Modalités de dépistage – Méta-analyses et revues systématiques	01/2000 –11/2011	1
Etape 1 ET Etape 14 ET Etape 4		
Modalités de dépistage – Essais contrôlés	01/2000 –11/2011	2
Etape 1 ET Etape 14 ET Etape 5		
Modalités de dépistage – Etudes de cohortes	01/2000 –11/2011	13
Etape 1 ET Etape 14 ET Etape 6		
Modalités de dépistage – Autres essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés	01/2000 –11/2011	9
Etape 1 ET Etape 14 ET Etape 9		
Modalités de dépistage – Etudes de cas	01/2000 –11/2011	2
Etape 1 ET Etape 14 ET Etape 12		
Modalités de dépistage – Autres types d'études	01/2000 –11/2011	28
Etape 1 ET Etape 14		
SAUF	Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 9 OR Etape 12	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

Annexe 6. Références

1. Ministère de la Santé et des Sports. Plan Cancer 2009-2013. Paris: Institut national du cancer; 2009.
2. Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, ministère des Solidarités et de la Cohésion sociale, ministère du Travail de l'Emploi et de la Santé, ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie. Plan cancer 2009-2013. 2^e rapport d'étape au président de la République. Boulogne-Billancourt: INCa; 2010.
3. International Cancer Genome Consortium, Hudson TJ, Anderson W, Artez A, Barker AD, Bell C, *et al.* International network of cancer genome projects. *Nature* 2010;464(7291):993-8.
4. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer de la prostate - Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
5. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Lacroix-Maillard H, Cordier S, *et al.* Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3457-62.
6. Multigner L, Ndong JR, Romana M, Blanchet P. Exposition au chlordécone et risque de survenue d'un cancer de la prostate. Étude Karuprostate, Guadeloupe (France). *BEH* 2011;(3-5):40-4.
7. Association française d'urologie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.
8. Haute Autorité de Santé. La prise en charge du cancer de la prostate. Guide patient - affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_985394/ald-n-30-cancer-de-la-prostate?xtmc=&xtcr=2
9. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008;371(9625):1710-21.
10. Institut national du cancer, Haute Autorité de Santé. Cancer de la prostate. Guide médecin. Saint Denis La Plaine: HAS; 2008.
11. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Cancer et environnement. Paris: Inserm; 2008. <http://www.inserm.fr/content/download/7157/55264/version/1/file/cancer+environnement.pdf>
12. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, *et al.* High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8(3):439-43.
13. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, *et al.* Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112(12):2664-70.
14. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982;29(6):611-6.
15. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. KCE; 2006.
16. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843-8.
17. National Cancer Institute. Genetics of Prostate Cancer (PDQ®) . Health professional version. Bethesda (MD): NCI; 2011. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/prostate/healthprofessional/allpages> [last modified 10/06/2011].
18. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Cancers. Pronostics à long terme. Paris: Inserm; 2006. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000343/index.shtml>

19. Institut national de veille sanitaire, Réseau français des registres de cancer, Institut national du cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Hôpitaux de Lyon, Belot, A, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint Maurice: INVS; 2008. http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf
20. Institut national de veille sanitaire, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut de cancérologie Gustave-Roussy, Hill, C, Doyon, F, Mousannif, A. Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Saint Maurice: INVS; 2009. http://www.invs.sante.fr/publications/2009/evolution_mortalite_cancer_france_1950_2006/rapp sci cancer mortalite web.pdf
21. Institut national du cancer. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Paris: INCa; 2010. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/4890-survie-attendue-des-patients-atteints-de-cancers-en-france--etat-des-lieux
22. Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer, Réseau français des registres de cancer, Hôpitaux civils de Lyon, Réseau français des registres de cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint Maurice: INVS; 2011.
23. Institut national du cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Institut national de veille sanitaire, Réseau français des registres de cancer. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. Paris: INCa; 2010. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/5986-dynamique-devolution-des-taux-de-mortalite-des-principaux-cancers-en-france-novembre-2010
24. Institut national du cancer. La situation du cancer en France en 2011. Paris: INCa; 2011.
25. Globocan. Prostate Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. 2008. <<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp>> [consulté en 12/2010].
26. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, *et al.* Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005. Rev Epidemiol Santé Publique 2008;56(3):159-75.
27. Institut national du cancer. La situation des cancers en France en 2010. Paris: INCa; 2010. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/6035-la-situation-du-cancer-en-france-en-2010
28. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), Horner, MJ, Ries, LAG, Krapcho, M, Neyman, N, Aminou, R, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2011.
29. Colonna M, Danzon A, Delafosse P, Mitton N, Bara S, Bouvier AM, *et al.* Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. Eur J Cancer 2008;44(1):115-22.
30. Jegu J, Tretarre B, Velten M, Guizard AV, Danzon AV, Buemi A, *et al.* Le cancer de la prostate en France en 2001 : états des pratiques et facteurs associés à la réalisation d'une prostatectomie totale. Prog Urol 2010;20(1):56-64.
31. Païta M, Weill A. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2008. Point de Repère 2009;27.
32. Assurance maladie. Répartition et taux pour les principales maladies (CIM-10) des personnes en affection de longue durée (ALD 30 ou 31) pour le régime général (population prévalente), caractéristiques d'âge et de sexe. 2009. <<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2009.php>> [consulté en 06/2011].
33. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A. Survie des patients atteints de cancer en France : étude à partir des données des registres du

réseau Francim. BEH 2007;9-10:66-9.

34. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), Horner, MJ, Ries, LAG, Krapcho, M, Neyman, N, Aminou, R, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2010.
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/

35. Quénel P, Ledrans M, Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Antilles-Guyane. Pesticides organochlorés et cancers : apports des études épidémiologiques à l'évaluation et la gestion des risques sanitaires aux Antilles. BEH 2011;3-4:44-6.

36. National Cancer Institute. Prostate Cancer Prevention (PDQ®) 2010.[consulté en 05/2011].

37. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Saint-Denis: Afssaps; 2010.

38. Haute Autorité de Santé. Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate. Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.

39. Bourel M, Ardaillou R. Rapport sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le plasma. Paris: Académie nationale de médecine; 2003.
http://www.academie-medecine.fr/Upload/anciens/rapports_130_fichier_lie.rtf

40. Grosclaude P. Le cancer de la prostate, le point sur le dépistage. Bull Acad natle Méd 2008;192(5):1013-19.

41. Soulié M, Beuzeboc P, Eschwege P, Gaschichanrd N, Grosclaude P, Hennequin C, *et al.* Cancer de la prostate. Prog Urol 2007;17:1159-230.

42. Association française d'urologie. Journée de la prostate 15 septembre 2009 - Dossier de presse. Arcueil: AFU; 2009.

43. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, *et al.* Recommandations en

onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20(Suppl 4):S217-S251.

44. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate. Paris: Anaes; 1998.

45. Collège de la médecine générale. Vous avez dit « prostate ! », comme c'est bizarre... Communiqué du 1^{er} février 2011. Paris: CMG; 2011.
http://www.lecollegedelamedecinegenerale.fr/actualites/2011/communique_prostate.pdf

46. Institut national de veille sanitaire. Chlordécone aux Antilles : bilan actualisé des risques sanitaires. BEH 2011;3-4.

47. Ministère de la Santé et de la Protection sociale, ministère de l'Ecologie et du Développement durable, ministère de l'Emploi, du Travail et de la Cohésion sociale, ministère délégué à la recherche. Plan national 2004-2008 santé environnement. Franchir une nouvelle étape dans la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement. Paris: ministère de l'Emploi du Travail et de la Santé; 2009.
<http://www.sante.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-pnse,3480.html>

48. Eisinger F, Blay JY, Morere JF, Rixe O, Calazel-Benque A, Cals L, *et al.* Cancer screening in France: subjects' and physicians' attitudes. Cancer Causes Control 2008;19(4):431-4.

49. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, Debré B. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. Paris: Assemblée nationale; Sénat; 2009.

50. Institut de veille sanitaire, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Impact sanitaire de l'utilisation du chlordécone aux Antilles françaises. Recommandations pour les recherches et les actions de santé publique. 2009.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2010/chlordcone_antilles_francaises/rapport_chlordcone_antilles_francaises.pdf> [consulté en 08/2010].

51. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, *et al.* Identification et prise

en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). Bull Cancer 2004;91(3):219-37.

52. Institut national du cancer. Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2009. Consultations et laboratoires. Paris: INCa; 2010. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/6061-synthese-de-lactivite-doncogenetique-en-2009

53. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, *et al.* American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(2):70-98.

54. American Urological Association. Prostate-specific antigen best practice statement: 2009 update. Washington: AUA; 2009.

55. European Association of Urology, Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, *et al.* Guidelines on Prostate cancer 2010. <<http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>> [consulté en 08/2010].

56. Royal Australian College of General Practitioners. Prostate screening. Melbourne (AU): RACGP; 2009.

57. American College of Preventive Medicine, Lim LS, Sherin K, ACPM Prevention Practice Committee. Screening for prostate cancer in U.S. men. ACPM position statement on preventive practice. Am J Prev Med 2008;34(2):164-70.

58. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection V.1.2011. Washington: NCCN; 2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

59. National Cancer Institute. Prostate Cancer Screening (PDQ®). Health professional version. Bethesda (MD): NCI; 2011. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/prostate/HealthProfessional> [last modified 10/07/2011]

60. Agency for Healthcare Research and Quality, Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits

and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. preventive services task force. Evidence synthesis n° 63 2008. <<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf08/prostate/prostatees.pdf>> [consulté en 08/2010].

61. Cancer Council of Australia. Prostate cancer screening. Position statement 2010. <http://www.cancer.org.au/File/PolicyPublications/Position_statements/PS_prostate_cancer_screening_updated_June_2010.pdf> [consulté en 08/2010].

62. New Zealand Guidelines Group. Cancer Control Strategy Guidance Completion. Update of evidence for prostate-specific antigen (PSA) testing in asymptomatic men. Wellington: Ministry of Health; 2009.

63. UK National Screening Committee, Mackie, A. Screening for prostate cancer. Review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). London: UKNSC; 2010.

64. NHS Cancer Screening Programmes. Prostate Cancer Risk Management Programme information for primary care; PSA testing in asymptomatic men. Evidence document. 2010. <<http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/pcrmp-guide-2.html>> [consulté en 08/2010].

65. National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, Young T, Rees A, *et al.* Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. Health Technol Assess 2009;13(5).

66. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 2003;97(8):1894-903.

67. Agency for Healthcare Research and Quality. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence synthesis n°90. Rockville: AHRQ; 2011. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/prostate/prcasces.pdf>

68. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer. A Review of the

Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force - Supporting Article 2011. <<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/prostate/prostateart.htm>> [consulté en 11/11 A.D.].

69. Blue Cross Blue Shield Association, Kaiser Permanente Medical Care, Technology Evaluation Center. Special report: recent developments in prostate cancer genetics and genetic testing 2009. <http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/23/23_07.pdf> [consulté en 08/2010].

70. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer. Comparative Effectiveness Review 2008;13.

71. NHS Cancer Screening Programmes. Prostate cancer risk management programme. Information for primary care. PSA testing in asymptomatic men. London: NHS; 2010. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/prostate-booklet-text.pdf>

72. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer. Recommendations statement. Ann Intern Med 2008;149(3):185-91.

73. National Institute for Clinical Excellence. Prostate diagnosis : diagnosis and treatment 2008. <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11924/39687/39687.pdf>> [consulté en 08/2010].

74. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. J Urol 2010;183(2):433-40.

75. Assurance maladie. Biolam 2007-2009. Dénombrement, base de remboursement et montant remboursé se rapportant aux actes de biologie remboursés en 2007, 2008 et 2009. 2011. <<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medic-am-generic-am-biolam-lpp-am/biolam-2007-2009.php>> [consulté en 05/2011].

Participants

L'équipe

Ce travail a été coordonné par Mme Agnès Dessaigne, service évaluation économique et santé publique de la HAS, sous la direction du Dr Olivier Scemama et de Mme Catherine Rumeau-Pichon.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Mme Virginie Henry et Mme Isabelle Delmont, documentalistes, et Mme Maud Lefèvre, assistante documentaliste, service documentation de la HAS.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Samantha Fernandes, service évaluation économique et santé publique.

Remerciements

La HAS tient à remercier les participants à la réunion de cadrage du sujet, le Pr Antoine Valéri, ainsi que les représentants des institutions concernées.

La HAS tient à remercier Mme le Pr Dominique Costagliola, Mme le Pr Catherine Legalès et M. le Pr Roland Sambuc, membres de la commission évaluation économique et santé publique, pour leur contribution à ce rapport.

. Fiche descriptive

TITRE	Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?
Méthode de travail	Rapport d'orientation ; revue des rapports et recommandations au niveau national et international, recherche des études épidémiologiques (cohortes, cas-témoins) et des études d'efficacité du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations masculines spécifiques (études contrôlés randomisées)
Date de mise en ligne	Mars 2012
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Objectif(s)	Evaluer la pertinence d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ciblé sur des hommes considérés comme à « haut risque » de survenue de ce cancer : analyse des facteurs de risque et de la possibilité de définir des niveaux de risque de survenue de cancer de la prostate, recherche des preuves sur les bénéfices et risques de ce dépistage auprès de populations considérées comme à « haut risque ».
Demandeur	Direction générale de la santé (DGS)
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation économique et santé publique
Pilotage du projet	Coordination : Agnès Dessaigne, chef de projet du service évaluation économique et santé publique (chef de service : Catherine Rumeau-Pichon, adjoint au chef de service : Olivier Scemama) Secrétariat : Samantha Fernandes Recherche documentaire : Virginie Henry, Isabelle Delmont, avec l'aide de Maud Lefèvre (chef de service : Frédérique Pagès)
Recherche documentaire	De janvier 2001 à novembre 2011 650 références et 116 recommandations identifiées, 75 citées
Auteur Du rapport	Agnès Dessaigne, chef de projet au service évaluation économique et santé publique
Validation	Validation par le Collège de la HAS le 16 février 2012

N°ISBN : 978-2-11-128539-2