



**Apport clinique de l'Urostation®: mesure du taux de
détection de cancer de prostate par biopsies dans le lobe
droit et le lobe gauche et comparaison d'une
cartographie avec 12 biopsies versus 2 à 3 biopsies
dirigées vers une cible IRM**

Grégoire Coffin

► **To cite this version:**

Grégoire Coffin. Apport clinique de l'Urostation®: mesure du taux de détection de cancer de prostate par biopsies dans le lobe droit et le lobe gauche et comparaison d'une cartographie avec 12 biopsies versus 2 à 3 biopsies dirigées vers une cible IRM. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01471552

HAL Id: dumas-01471552

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01471552>

Submitted on 20 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 168

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Apport clinique de l'Urostation® : mesure du taux de détection
de cancer de prostate par biopsies dans le lobe droit et le lobe
gauche et comparaison d'une cartographie avec 12 biopsies
versus 2 à 3 biopsies dirigées vers une cible IRM

Présentée et soutenue publiquement
le 16 Octobre 2012

Par

Grégoire COFFIN

Né le 15 novembre 1982 à Reims (51)

Dirigée par M. Le Docteur Pierre Mozer

Jury :

M. Le Professeur Marc-Olivier Bitker Président

M. Le Professeur François Desgrandchamps

M. Le Professeur Pierre Mongiat-Artus

Mme Le Docteur Raphaële Renard-Penna

M. Le Docteur Morgan Roupert



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

À monsieur le Professeur Marc-Olivier Bitker,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Le semestre passé dans votre service en tant qu'interne fut exceptionnel. J'y ai trouvé une équipe compétente qui m'a permis de travailler dans une excellente ambiance. J'y ai appris la base de mes connaissances urologiques et à adopter un esprit rigoureux pour la prise en charge des patients.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance et de tout mon respect.

À monsieur le Professeur François Desgrandchamps,

Le semestre passé dans votre service restera un de mes meilleurs souvenirs d'internat, j'y ai trouvé à la fois une équipe compétente et chaleureuse dans laquelle chacun trouve toujours sa place. Je vous remercie pour vos enseignements tant au bloc opératoire qu'au lit du patient.

Veillez croire en mon profond respect

À monsieur le Professeur Pierre Mongiat-Artus,

Cher Pierre, je te remercie pour l'accueil chaleureux que tu m'as toujours réservé et à toutes ces heures que nous avons pu passer dans ton bureau à discuter de sujets variés. Je te remercie pour tous tes conseils toujours avisés et tes connaissances scientifiques qui m'ont permis de forger une partie de ma culture scientifique.

À madame le Docteur Raphaële Renard-Penna,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir fait partager vos connaissances radiologiques pendant mon semestre passé à la Pitié.

À monsieur le Docteur Morgan Rouprêt,

Cher Morgan, je garde un excellent souvenir du semestre passé à tes côtés. Ta bonne humeur et ton sens de l'humour auront marqué ces 6 mois à la Pitié. Je te remercie de m'avoir aidé à rédiger mon premier article et à m'avoir appris la rigueur de la rédaction scientifique.

Trouve dans ce travail l'expression de ma gratitude, de mon estime, et de toute mon amitié.

À monsieur le Docteur Pierre Mozer,

Très cher Pierre, difficile de résumer en quelques lignes tout ce que tu as pu m'apporter pendant ces quatre dernières années. Je te remercie pour tes enseignements au bloc opératoire et au lit du patient qui m'ont permis de mieux appréhender la maladie lithiasique sous tous ses aspects. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir ouvert l'esprit sur la recherche fondamentale et en particulier sur l'essor de la robotique dans le monde chirurgical. Pouvoir bénéficier de ta grande culture scientifique et de tes idées est un cadeau inestimable. Merci encore pour ton indéfectible soutien, tes encouragements, et tous ces excellents moments que nous avons pu passer ensemble, et aussi pour les futurs...

Trouve dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude, de mon estime et de toute mon amitié

À mes Maîtres d'internat :

Les Docteurs Xavier Coudert et Jean-Louis Blin qui m'ont les premiers appris la rigueur du bloc opératoire

Les Professeurs Gérard Benoît et Pascal Eschwège qui m'ont initié à l'urologie

Le Professeur Stéphane Droupy aux côtés duquel j'ai passé 2 excellents semestres d'internat, pour ses précieux enseignements en Andrologie et en Cancérologie.

Le Docteur Jean-Christophe Paquet et son équipe qui m'ont appris les bases de la chirurgie digestive

Les Professeurs François Richard et Emmanuel Chartier-Kastler qui m'ont enseigné la neuro-urologie

Le Professeur Pierre Conort pour son enseignement de qualité sur la maladie lithiasique

Le Professeur Yann Révillon et les Docteurs Frédérique Sauvat, Stéphane Lortat-Jacob et Henri Lottmann pour leurs enseignements en chirurgie infantile et en urologie pédiatrique.

Le Professeur Philippe Wind pour son enseignement en chirurgie digestive.

Les Docteurs Paul Méria et Arianne Cortesse pour leurs enseignements en urologie.

Le Professeur Pierre Costa pour ses enseignements en neuro-urologie et en chirurgie de l'incontinence

Les Professeurs Emmanuel Tiret, Yann Parc, François Paye, et Pierre Balladur pour leurs enseignements au bloc opératoire et au lit du patient.

À mes chefs de clinique et tout particulièrement David Malinvaud, Matthieu Bordenave, Lionel Taksin, Stéphane Grandadam, Laurence Bastien, Frédéric Girard pour leur patience et leur gentillesse au bloc opératoire.

À l'équipe d'urologie de l'hôpital St Louis qui m'a toujours accueilli de manière chaleureuse, et particulièrement Edouard Tariel, Francis Dubosq et François Gaudiez.

À Geoffroy Canlorbe, Laurent Pascal, Martin Kloeckner, mes éternels sous colleurs sans qui cette aventure n'aurait jamais pu voir le jour, on finira peut être par tous s'installer dans la même clinique...

Au Père Deverre pour m'avoir accueilli au centre Laennec

À mon père le Docteur François Coffin, ancien interne des hôpitaux de Reims

À ma mère Françoise Coffin qui a toujours été présente pour moi.

À mon frère Alexandre, interne des hôpitaux de Paris, qui a supporté les coups de fil nocturnes et mes départs au pied levé à 5heures du matin pour aller prélever, et Dieu sait si c'est dur pour un radiologue...

À ma belle sœur Aude et mon très cher neveu Mayeul dont nous saurons rapidement s'il a hérité du gène médical familial...

À mes amis non médecins, il y en a quelques uns, sans qui ma vie extrahospitalière n'aurait pas été ce qu'elle est : Melchior Lambert, Guillaume Gardair, Olivier de Châlus (la prochaine fois que je te plâtre promis il tiendra bien), Yann Bizot-Espiard, François Garreau, Paul Henri Millet-Taunay, Olivier Penin, Eric Géraudel, et tous les autres.

À Cécile pour ses conseils en statistique

À Vinciane pour sa relecture consciencieuse de cette thèse

À mes oncles et tantes et particulièrement :

Le Professeur Benoît Coffin

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Le Docteur Jean-Charles Coffin

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Le Docteur Arnaud Coffin

Ancien résident des hôpitaux de Paris

À mes Grands-Oncles et Grandes-Tantes et particulièrement:

Le Professeur René Coffin

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Le Professeur Gabriel Vallée

Ancien interne des hôpitaux de Paris

À mes cousins et particulièrement :

Le Docteur Charles-Marie Coffin

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Gwenaëlle Le Tinier

Interne en médecine Générale

Coralie Coffin

Interne des hôpitaux de Paris

Élise Coffin

Étudiante en médecine

À la mémoire de ceux de mes ancêtres qui m'ont précédé dans la carrière médicale :

Le Docteur Charles COFFIN (1920-1962)

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Le Docteur Nicole COFFIN (1920-1995)

Ancien externe des hôpitaux de Paris

Le Docteur Maurice COFFIN (1896-1946)

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Le Docteur Jean LAUTIER (1888-1933)

Médecin-Chef des hôpitaux Psychiatriques

Le Docteur Ernest COFFIN (1860-1937)

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Le Docteur Emile COFFIN (1821-1912)

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Lauréat de l'Ecole Pratique

Le Docteur François-Jacques HOIN

Maître ès Arts et en Chirurgie à Dijon

Le Docteur Jean COFFIN (1739-1813)

Chirurgien-Aide-Major des Mousquetaires Bleus

Médecin à Genlis

Le Docteur Jean-Jacques Louis HOIN (1722-1772)

Maître ès Arts et en Chirurgie

Chirurgien du Grand Hôpital de Dijon

Lieutenant de M. le Premier Chirurgien du Roi

Le Docteur Charles COFFIN (1705-1751)

Chirurgien-Major des Mousquetaires Bleus

Médecin du Prince de Condé

Le Docteur François COFFIN (-1712)

Maître Chirurgien à Savigny le Sec

Le Docteur François COFFIN (-1693)

Maître chirurgien à Ruffey les Echirey

Le Docteur Louis LHUYT (- 1694)

Maître Chirurgien à Dijon

Le Docteur Claude HOIN

Maître ès Arts et en Chirurgie à Paris

Table des matières

Remerciements	3
1 Introduction	13
2 État de l'art	14
2.1 Épidémiologie du cancer de la prostate	14
2.2 Caractéristique histologiques du cancer de la prostate – Le concept de tumeur non significative	15
2.3 Technique des biopsies de la prostate	18
2.3.1 Voie Transrectale / Voie Transpérinéale	18
2.3.2 Schéma et nombre de biopsies	19
2.3.3 Complications des biopsies	20
2.3.4 IRM de la prostate	21
2.3.5 Apport de l'échographie de contraste et de l'élastographie.....	23
2.3.6 Intérêt d'une cartographie biopsique de la prostate : la surveillance active	24
2.3.7 Impact de l'expérience de l'opérateur	26
2.3.8 Impact de la position du patient.....	26
2.4 Problèmes spécifiques au ciblage des biopsies	27
2.4.1 Localisation et contrôle de l'organe et de l'aiguille	28
2.4.2 Robotisation de la ponction prostatique	29
2.4.3 Comanipulation chirurgicale	31
2.4.4 Modélisation et simulation de l'abord prostatique échoguidé.....	32
2.4.5 Principes de recalage et particularités de l'Urostation®	33
2.4.6 Système de fusion d'image	35
3 Étude de l'impact de la latéralité sur la réalisation des biopsies prostatiques	36
3.1 Objectif de l'étude	36
3.2 Méthodologie.....	37
3.2.1 Critères d'inclusion :	37
3.2.2 Critère d'exclusion :	37
3.2.3 Réalisation des biopsies.....	37
3.2.4 Surface d'échantillonnage : Définition et mode de calcul.....	38
3.2.5 Paramètres analysés et outils statistiques	40
3.3 Résultats	42
3.3.1 Patients ayant bénéficié d'une série de 12 biopsies de prostate systématiques avec un échographe standard	42

3.3.2	Patients ayant bénéficiés d'une série de 12 biopsies prostatiques avec le système Urostation®	44
3.4	Discussion	49
3.5	Conclusion.....	51
4	Comparaison des carottes standards et ciblées IRM sur la détection et la caractérisation des cancers de la prostate dans le cas de patient présentant une cible IRM	53
4.1	Objectif.....	53
4.2	Méthodologie.....	53
4.2.1	Critères d'inclusion :	53
4.2.2	Caractéristiques de l'IRM et mode de réalisation des carottes.....	54
4.2.3	Paramètres analysés et outils statistiques	56
4.3	Résultats	57
4.3.1	Caractéristiques des patients.....	57
4.3.2	Comparaisons histologiques des carottes systématiques (STD) par rapport aux carottes ciblées.....	58
4.3.3	Comparaison du taux de détection de cancer selon le type de carotte.....	60
4.3.4	Comparaison de la significativité des cancers détectés selon le type de carotte	62
4.3.5	Cas particulier des patients présentant des carottes systématiques et ciblées positives	66
4.4	Discussion	68
4.5	Conclusion.....	71
5	Conclusion.....	72
6	Bibliographie	73

1 Introduction

À l'heure des dernières recommandations par la Haute Autorité de Santé sur le faible intérêt du dépistage systématique du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50 ans[1], la problématique d'évaluer le pronostic du cancer de la prostate localisé est devenue un point clef. En tant qu'urologues il nous est nécessaire de développer des outils, biologiques et/ou d'imagerie, permettant de faire la distinction entre les cancers indolents et les cancers plus agressifs qui nécessitent un traitement curatif pour éviter aux patients les effets secondaires d'une maladie évoluant à un stade localement avancé ou métastatique.

Le développement de l'Urostation[®] (échographe 3D couplé à un dispositif logiciel permettant la localisation des carottes de biopsies dans une image échographique 3D éventuellement fusionnée à une IRM acquise antérieurement), fait partie de cette démarche diagnostique.

Après avoir rappelé les enjeux liés aux biopsies de prostate ainsi que l'état de l'art, nous nous intéresserons dans un premier temps à l'apport du dispositif Urostation[®] pour l'analyse d'une cartographie avec des biopsies standard, puis dans une deuxième partie au rôle des biopsies ciblées en cas d'IRM anormale.

2 État de l'art

2.1 Épidémiologie du cancer de la prostate

Certaines études de dissection sur cadavres montrent la présence d'un cancer de la prostate dans 30% à 40% des cas chez des hommes de plus de 50 ans[2,3] .

Selon les derniers rapports de Jemal et Siegel[4,5], le cancer de la prostate est dans le monde le 2^e cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme et la 6^e cause de décès par cancer avec 241 000 nouveaux cas par an diagnostiqués aux USA (28 % des nouveaux diagnostics de cancers). Il est responsable d'environ 32 000 décès par an (ce qui en fait la 2^e cause de mortalité par cancer, après le cancer du poumon, avec 11 % des cas).

En Europe il représente le cancer le plus fréquent avec une incidence de 214 cas pour 1000 hommes. Il touche essentiellement les personnes âgées. Il existe de larges différences régionales, surtout entre les pays développés et non développés, dans la proportion de cancers diagnostiqués qui peuvent s'expliquer par un accès différent aux moyens de dépistage[6].

On recense actuellement en France environ 71 000 nouveaux cas par an et 10 000 décès[7]. Le cancer de la prostate y est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la 3^e cause la plus mortelle après les cancers pulmonaires et colorectaux. Son incidence est supposée stable du fait des pratiques de dépistages par le dosage du PSA qui se sont harmonisées ces 10 dernières années.

On estime à plus de 150 000 séries de biopsies par an en France et plus d'un million aux Etats-Unis. En France, 3 600 000 dosages de PSA sont réalisés par an, ainsi que 27 000 prostatectomies radicales [8].

L'incidence et la mortalité du cancer de la prostate dans le monde sont variables du fait des ressources médicales disponibles. On note en effet des taux d'incidence plus élevés dans les

pays développés mais des taux plus faibles dans les pays en voie de développement avec une mortalité plus importante, probablement liée à un accès aux soins plus limité [9].

2.2 Caractéristique histologiques du cancer de la prostate – Le concept de tumeur non significative

Le cancer de la prostate est un adénocarcinome développé le plus souvent dans la zone périphérique de la prostate.

La classification du cancer de prostate obéit, comme la plupart des cancers solides, à une classification de son extension clinique selon le stade TNM et à un score histologique décrit initialement par Gleason , revu en 2005 par l'International Society of Urological Pathology qui analyse l'architecture des 2 principaux contingents tumoraux[10] . Il a été démontré dans la littérature que le score de Gleason est un facteur de risque prédictif chez les patients présentant une tumeur localisée[11].

On note actuellement une augmentation du nombre de cancers dépistés au stade T1c, certaines séries montrant un taux de dépistage au stade T1c à 78 % [12]. Or, les tumeurs diagnostiquées à ce stade n'ont pas forcément une significativité clinique et pourraient bénéficier d'une surveillance simple au lieu d'un traitement radical qui expose le patient à des effets secondaires non négligeables.

Le concept de tumeur non significative a été initialement décrit par Stamey[13] à partir d'une rétrospective sur une série de cystoprostatectomies pour cancer de vessie chez des patients non connus pour avoir un cancer de prostate.

Sur l'hypothèse que la probabilité d'avoir un cancer de prostate cliniquement significatif pendant une vie était de 8 %, il a étudié sur les 139 pièces la présence associée ou non de cancer de prostate.

Un cancer a été retrouvé dans 40 % des cas (55 patients), et les 11 patients (8 % de la cohorte) avec les lésions les plus importantes avaient un volume supérieur à 0,5 mL.

Epstein a ensuite confirmé ce seuil : celui-ci a décrit à partir une série rétrospective que 26 % des patients avec un stade T1c avaient un volume tumoral $< 0,5 \text{ cm}^3$. Aucune tumeur avec un volume $< 0,2 \text{ cm}^3$ n'était associée avec un franchissement capsulaire, et quelques rares cas étaient décrits pour les tumeurs comprises entre 0,2 et 0,5 cm.

Sa définition actuelle reste essentiellement anatomopathologique après étude de la pièce de prostatectomie[14] : volume $< 0,5 \text{ cm}^3$, Gleason ≤ 6 (sans Gleason 4 ou 5), tumeur confinée à la prostate sans envahissement lymphatique associé (sous couvert d'une exérèse complète de la prostate et d'une étude complète du parenchyme).

Le taux d'incidence des cancers non significatifs varie de 2,3 à 25 % sur les pièces de prostatectomie radicale, et de 10 à 20 % sur les séries après autopsie[14].

Les séries qui ont étudié les patients présentant un cancer non significatif sur la pièce de prostatectomie ont un recul limité (5ans) et on observe à ce stade un taux de survie sans récurrence allant de 87 à 100 %[14]. Seule l'équipe de Sengupta et al[15] rapporte 0,3 % de maladie métastatiques au cours de leur suivi (avec un suivi moyen de 9,2 ans)

Dans une étude rétrospective analysant les pièces de prostatectomie radicale avec un stade clinique pT1c, Epstein et al ont montré qu'un modèle prédictif utilisant les critères suivant permettait de prévoir le caractère non significatif d'une lésion prostatique après examen

anatomopathologique avec une valeur prédictive positive de 94,4 % et une valeur prédictive négative de 72%[16] :

1. PSA Libre/Total $\geq 0,15$
2. Gleason < 7 sur les biopsies prostatiques
3. moins de 3 carottes positives sur 12 prélevées
4. moins de 50 % de carotte envahies sur les biopsies prostatiques

Ces critères ont été ensuite revus et le taux de PSA Libre / total a été remplacé par la densité de PSA $\leq 0,15\text{ng/mL/g}$ et revalidé par les travaux de Bastian et al[17].

D'autres modèles ont été proposés à l'aide de critères reposant sur les données histologiques des biopsies, mais leur efficacité ne diffère pas de celui d'Epstein.

De la même manière des nomogrammes basés sur les données cliniques et histologiques ont été proposés mais sans apporter une réelle amélioration par rapport aux critères d'Epstein.

Quel que soit le modèle proposé, le principal problème reste le risque de sous-stadification de la maladie lorsque l'on compare les données pré-opératoires et l'analyse anatomopathologique de la prostate. Dans la littérature 15 à 30 % des patients présentant des critères pré-opératoires en faveur d'une tumeur non significative avaient en fait une lésion significative sur la pièce de prostatectomie[14] .

Cela pose la question du nombre de carottes à réaliser par séance de biopsies de prostate pour s'assurer d'une cartographie suffisante avant de prendre une décision. Les résultats actuels sont contradictoires entre les partisans d'un schéma en double sextant comprenant 12 prélèvements et les partisans d'un schéma plus extensif [18,19].

D'autres outils ont depuis fait leur apparition et pourraient aider à mieux identifier ces formes de cancer en pré-opératoire :

- le dosage urinaire, après toucher rectal, du PCA-3 semble être associé à une bonne prédiction : du volume tumoral, du risque d'un score de Gleason élevé et du risque d'extension extra-prostatique[20–23]. Ploussard et al [23] ont ainsi montré que les patients avec un score de PSA $\geq$ 25 avaient 3 fois plus de risques de présenter un cancer significatif sur les pièces de prostatectomie radicale.
- l'apport de l'IRM reste à définir. L'utilisation des seules séquences pondérées en T2 ne permet pas de dépister toutes les lésions à bas risques. L'apport des séquences de diffusion et de spectroscopie pourrait peut-être désormais permettre une meilleure évaluation des lésions [24,25,26] .

2.3 Technique des biopsies de la prostate

2.3.1 Voie Transrectale / Voie Transpérinéale

Deux principales méthodes sont décrites pour la réalisation des biopsies de prostate. La plus utilisée en routine clinique est la voie transrectale.

La voie transrectale consiste à réaliser les biopsies en passant à travers le rectum sous couvert d'une antibioprophylaxie et après un lavement. Son principal intérêt consiste dans le fait que les biopsies sont effectuées sous anesthésie locale avec une bonne tolérance pour le patient contrairement à la voie transpérinéale.

La voie transpérinéale consiste à aborder la prostate par voie transcutanée au niveau du périnée après anesthésie locale ou sous anesthésie générale. Une grille de guidage est placée en regard du périnée chez un patient en position gynécologique. Les biopsies sont réalisées sous contrôle échographique avec une sonde endorectale.

Les 2 techniques supposent un mode de repérage de la glande, le plus souvent par échographie. Dans certains centres experts, elles sont réalisées directement sous contrôle IRM. Mais cette méthode est longue et coûteuse et n'est pas envisageable pour l'instant en routine clinique.

Les 2 techniques sont responsables du même nombre de complications (infections urinaires, prostatite, saignements rectaux et urétraux)[27]. À ce jour, aucune étude n'a montré la supériorité d'une voie d'abord par rapport à l'autre en terme de détection de cancer[28], même si certains auteurs montreraient que les biopsies par voie transpérinéale permettent un meilleur échantillonnage de la zone antérieure[28].

2.3.2 Schéma et nombre de biopsies

Le schéma initialement proposé par Stamey avec 6 biopsies a progressivement évolué. Actuellement, il est communément admis qu'un schéma avec des biopsies systématiques réalisées à l'aveugle est la méthode la plus efficace pour rechercher un cancer devant l'absence de sensibilité et de spécificité des images échographiques[29].

Si le schéma traditionnel de 12 biopsies en sextant reste le plus utilisé[30,31], d'autres schémas ont été proposés incluant un nombre de biopsies plus important : biopsies de la zone antérieure, schéma à 21 biopsies, biopsies de la zone de transition.

Cependant, un nombre plus élevé de biopsies permet une augmentation du nombre de cancers diagnostiqués, mais pose le problème de la détection de cancers non significatifs.

Il faut aussi ajouter que le volume de la prostate joue un rôle dans le taux de détection de cancer et que les biopsies sur des prostates de petit volume (<30cc) ont un meilleur

« rendement »[32,33] . Ficarra et al l'ont montré sur une population de patient avec un PSA compris entre 4 ng/mL et 20 ng/mL, un toucher rectal normal, et pas d'antécédent de cancer de prostate connu. Le taux de détection variait, pour un schéma à 12 biopsies, de 54 % pour des prostates de moins de 33cc à 18 % pour des prostates de plus de 50 cc. Dans la littérature et selon les séries les taux de détection varient de 23 à 50 % selon le volume de la prostate et le type de schéma de biopsies employé [34,35,36].

2.3.3 Complications des biopsies

Dans la série de l'ERSPC (European Research Study for Prostate Cancer) : 1051 patients ont bénéficié d'une ou plusieurs séries de biopsies dans le cadre d'un dépistage systématique. Djavan et al[37] rapportent un taux équivalent de complications chez les patients ayant subi 1 ou 2 séries de biopsies (schéma en sextant 3 biopsies / lobe , 2 biopsies au niveau de la zone transitionnelle, plus ou moins des biopsies supplémentaires en cas de toucher rectal anormale ou de zone suspecte lors de l'échographie). Les complications rapportées par ordre de fréquence sont les suivantes :

- hématurie modérée 60 %
- infections urinaires 11 %, avec fièvre 3 %
- dysurie 7 %
- saignements rectaux 2,1 %
- malaises vagues 2 %
- rétention aiguë d'urines 1 %
- hématurie sévère 0,6 %

Wagenlehner et al rapportent des résultats équivalents dans une étude prospective multicentrique sur 700 patients évaluant le taux de complications infectieuses après biopsies. Les auteurs ont rapporté un taux de 5 % d'infections urinaires non fébriles et 3 % de prostatites [38]. Le nombre de carottes lors d'une séance de biopsies ne semblait pas interférer sur le risque infectieux, mais l'étude ne précisait pas le pourcentage de patients ayant subi des biopsies avec un schéma en saturation.

De même, il a été montré que les biopsies prostatiques peuvent être responsables de troubles de l'érection voire de troubles du bas appareil urinaires avec des effets réversibles après plusieurs semaines[39,40]. Il semblerait que les biopsies avec saturation soient associées à une fréquence plus importante de ces complications[40].

Mais aucune étude à ce jour n'a analysé la présence ou non d'une corrélation entre le nombre de biopsies et le risque de complications.

2.3.4 IRM de la prostate

Elle est aujourd'hui l'examen de choix pour le bilan de la prostate. Plus sensible que le scanner et l'échographie, le développement des séquences de diffusion prenant en compte le coefficient de diffusion apparent (ADC), des séquences dynamiques, et des séquences en spectroscopie permettent de détecter des lésions prostatiques suspectes de cancer.

Par ailleurs elle permet de plus la détection des tumeurs de la zone antérieure rarement vues en échographie standard.

La sensibilité de l'IRM multiparamétrique n'est pas parfaite et est liée à l'expérience du radiologue. Une IRM normale n'implique pas forcément l'absence de cancer[41].

Haffner et al[42] ont montré dans une série de 555 patients présentant un risque de cancer de prostate localisé que l'IRM multiparamétrique, sans prendre en compte la valeur du coefficient de diffusion, détectait la présence de lésions dans 63% des cas (351 patients), et celles-ci correspondaient à un cancer sur des biopsies dans 42,5% des cas (240 patients avec des carottes ciblées montrant la présence de cancer). Parallèlement, sur les 204 patients présentant une IRM normale (37% des cas), un cancer était retrouvé dans 50 cas (9%).

La sensibilité de l'IRM multiparamétrique incluant les séquences de diffusion et les séquences pondérée en T2 dans la littérature varie de 71 à 89 % [43].

Cependant, ces résultats évalués par biopsies posent le problème du type de recalage utilisé (cf. paragraphe 2.4) pour cibler la lésion, et celui-ci est le plus souvent mental. Cela pose donc le problème de savoir si la lésion IRM a été véritablement biopsiée.

Par ailleurs il a déjà été rapporté dans la littérature que la baisse du coefficient apparent de diffusion sur l'IRM de patients en surveillance active était associée à un risque de progression du cancer (progression histologique sur les biopsies de prostate de surveillance, recours plus fréquent à un traitement radical)[44].

Le problème de la corrélation entre résultats IRM et résultats histologiques a été en partie exploré par la comparaison avec l'étude histologique des pièces de prostatectomie.

Sur une étude prospective incluant 183 patients avec un cancer de prostate de faible risque, Vargas et al ont analysé la corrélation entre l'IRM multiparamétrique 1,5T avec une antenne endorectale et les pièces de prostatectomie[45]. L'étude des séquences pondérées en T2 a montré une sensibilité de 88% pour détecter les tumeurs de plus de 1cm³. Elle était en moyenne de 70 % pour les lésions mesurant entre 0,5 et 1cm³ et le taux de détection était influencé par le score de Gleason (le taux de détection était plus important en cas de score de Gleason 7 par rapport au Gleason 6).

Turkbey et al[46] ont ainsi comparé les résultats d'une IRM 3T avec des séquences de diffusion et de spectroscopie avec les résultats anatomopathologiques des pièces de prostatectomie radicale dans une étude prospective incluant 45 patients. L'IRM multiparamétrique a montré une valeur prédictive positive de 98 %, et une meilleure sensibilité pour les tumeurs avec un diamètre de plus de 5 mm ou correspondant à un score de Gleason supérieur ou égal à 7.

Hambrock et al avec une méthodologie similaire ont montré que la baisse du coefficient de diffusion apparent était associée avec un score de Gleason plus élevé[47].

2.3.5 Apport de l'échographie de contraste et de l'élastographie

Les techniques d'échographie de contraste et d'élastographie sont en développement depuis plusieurs années[48].

Elles s'appuient sur les modifications tissulaires engendrées par le cancer :

- anomalies de la microvascularisation qui peuvent être détectées en imagerie de contraste à l'aide de différentes modalités (imagerie harmonique, mode Doppler Puissance).
- modification de l'élasticité des tissus en rapport avec les modifications architecturales liées au cancer qui peuvent être visibles en élastographie.

Actuellement, elles ne semblent pas pouvoir remplacer un schéma de biopsies systématiques par une stratégie visant à biopsier les seules lésions suspectes vues par ces méthodes d'imagerie lors d'une séance de biopsies de prostate.

En effet, Brock et al. [49] ont comparé les résultats entre des biopsies de prostate réalisées avec un échographe standard et un échographe permettant de faire de l'élastographie en

suivant un schéma à 10 biopsies chez une population de patients tout venant sans antécédent de cancer de prostate connu. Cette dernière méthode a effectivement permis de détecter plus de cancer de prostate (51,1 % vs 39,4 % dans le bras échographie standard). Mais les cibles marquées par élastographie ne mettaient pas en évidence de lésions plus à risque en terme de score de Gleason sur les carottes analysées (l'étude n'a pas rapporté les résultats sur la longueur de cancer et le pourcentage d'envahissement par carotte). De plus, il notait un taux de faux positifs de 24 % et une sensibilité de 60,8 % ne permettant pas de remplacer une stratégie de biopsies systématiques par des biopsies uniquement ciblées sur les lésions suspectes en élastographie.

Selon les séries, la sensibilité et la spécificité des biopsies ciblées en échographie de contraste varient respectivement de 40 à 93 % et de 79 à 87 %. Les biopsies ciblées ne permettent pas toujours de retrouver les lésions mises en évidence par les biopsies systématiques[48].

2.3.6 Intérêt d'une cartographie biopsique de la prostate : la surveillance active

Devant les problèmes de surdiagnostic et de surtraitement des cancers de prostate, la surveillance active connaît depuis quelques années un intérêt croissant.

Elle a pour objectif d'identifier un sous-groupe de patients avec un cancer de prostate a priori localisé selon différents critères, puis de les surveiller selon un schéma incluant une surveillance clinique, biologique et histologique. En cas de progression avérée de la maladie, un traitement curatif est alors proposé. Les plus communément retenus sont les critères de Klotz[50] : pT1c ou pT2a +, PSA<10ng/mL et moins de 3 carottes positives.

Ce type de stratégie s'applique aux patients présentant un cancer de prostate non significatif. L'utilisation de critères tels que ceux proposés par Epstein peut permettre d'identifier ces patients.

Dans une série rétrospective [51] de 336 patients présentant un cancer de prostate T1c, 72 patients présentaient dans leur dossier les informations concernant les données histologiques des biopsies de prostate. 8 patients sur 72 présentaient des critères de tumeur non significative (moins de 2 carottes positives Gleason 6, pourcentage d'envahissement par carotte < 50 %, densité de PSA < 0,15ng/mL). L'étude de la pièce de prostatectomie radicale a montré dans 6 cas sur 8 une tumeur non significative selon les critères d'Epstein (Volume tumoral <0,5cc et Gleason <7) et dans 2 cas sur 8 une tumeur confinée à l'organe modérée (>0,5cm³, ou envahissement capsulaire et score de Gleason<7).

Ce type de traitement pose aussi la question du nombre adéquat de carottes à réaliser lors de la séance de biopsies pour s'assurer du caractère à bas risque du cancer.

En effet Ploussard et al[52] ont bien montré que le nombre de biopsies réalisées et le type de critères utilisés pour la surveillance active avaient une influence sur le risque de sous-stadification et sur la probabilité d'avoir un cancer plus évolué que prévu en cas de prostatectomie radicale (augmentation du risque de marges chirurgicales positives et du risque de stade $\geq$ pT3). Cependant, cette étude ne prenait en compte que des critères biologiques (PSA, Ratio libre/Total, Vitesse du PSA) et anatomopathologiques (étude des biopsies de prostate), mais pas de critères d'imagerie.

On conçoit bien que le problème posé par la surveillance active est de bien évaluer la lésion initiale et de s'assurer du potentiel de malignité de la lésion prostatique.

Dans ce cadre, une cartographie détaillée de la prostate par des carottes biopsiques bien réparties ou du moins ciblées sur d'éventuelles lésions vues sur une imagerie préalable pourrait être un élément de réponse.

2.3.7 Impact de l'expérience de l'opérateur

Comme tout geste chirurgical, les biopsies de prostate nécessitent un apprentissage de la technique par l'opérateur.

Lawrentschuk et al[53] ont mis en évidence l'impact de l'expérience de l'opérateur sur le taux de détection de cancers lors d'une séance de biopsies , mais sans trouver de nombre seuil d'examens à réaliser pour noter une amélioration du rendement. Par ailleurs les autres facteurs prédictifs de détection significatifs étaient le taux de PSA (Odds Ratio / OR=2,78), un toucher rectal anormal (OR=1,35), et la présence d'une lésion échographique (OR=2,7 / étude réalisée par des radiologues). En revanche l'augmentation du volume de la prostate était un facteur protecteur (OR=0,2).

De la même façon, les travaux de Hori et al[54] ont mis en évidence le même type de résultats mais ont de plus suggéré un seuil de 50 examens à réaliser pour atteindre les mêmes résultats qu'un opérateur expérimenté.

On peut donc supposer que l'utilisation d'un critère qualité pour évaluer la réalisation des biopsies pourrait être une aide précieuse pour l'opérateur.

2.3.8 Impact de la position du patient

Il n'existe pas, à notre connaissance, dans la littérature scientifique d'articles ayant étudié l'impact de la position du patient sur les résultats histologiques des biopsies de prostates (recherche effectuée sur Medline avec les mots clef suivants : « Prostate Biopsy », « patient position », « effect » ou « influence of patient position »).

2.4 Problèmes spécifiques au ciblage des biopsies

Même si les examens d'imagerie actuelle, telle que l'IRM, permettent de mettre en évidence des zones prostatiques suspectes de cancer, le problème est de pouvoir biopsier ces zones avec précision.

L'objectif des biopsies ciblées est de pouvoir guider avec précision l'aiguille à biopsies dans une zone précise de la prostate : soit pour biopsier une lésion vue sur l'IRM (ou plus rarement sur l'échographie), ou pour s'assurer de la bonne répartition des biopsies lors d'un schéma standard (contrôle qualité).

On définit alors la notion de **recalage** comme l'action de faire coïncider la position de l'aiguille de biopsie avec la zone prostatique à examiner.

Ce recalage peut être mental : l'opérateur se repère dans la prostate à l'aide de l'échographe et exécute la biopsie à l'endroit qu'il pense être le bon. C'est finalement la technique la plus courante lorsqu'il s'agit de réaliser 12 biopsies à l'aveugle en suivant un schéma en double sextant ou pour aller biopsier une cible vue sur l'IRM.

Il peut aussi être automatisé à l'aide de logiciel de fusion d'image qui font corréliser les images d'IRM et de l'échographe.

Le manque de précision des biopsies est dû en partie aux bougés et déformations de la glande sous l'action de la sonde échographique, délivrant des informations bidimensionnelles, et donc à un manque de référentiel sur lequel situer les biopsies. *Ainsi leur réalisation, qu'elles soient systématiques ou optimisées, par voie transrectale ou périnéales, se heurte aux mêmes difficultés: le recours à une imagerie bidimensionnelle pour un geste tridimensionnel, et la difficulté pour le clinicien de localiser ces prélèvements sur un organe mobile et déformable par la sonde.*

Des approches alternatives consistent à réaliser les biopsies sous IRM[55] facilitant la localisation de zones éventuellement suspectes et la perception 3D de l'organe. Cependant, outre les problèmes pratiques liés à la réalisation d'un geste sous IRM, il ne paraît pas envisageable de réaliser un tel geste diagnostique systématiquement sous IRM ; rappelons qu'en France on réalise 150.000 séries de biopsies par an.

2.4.1 Localisation et contrôle de l'organe et de l'aiguille

Différents systèmes ont été développés pour permettre de contrôler la position de l'aiguille lors de la biopsie en utilisant un échographe plus ou moins couplé à un bras robotisé, comme les travaux de Bax et al. [56], ou en utilisant des systèmes logiciels permettant d'afficher la position de l'aiguille sur l'écran de l'échographe.

Ce type de système a été développé par Baumann et al.[57] et Xu et al.[58]. Ils ont proposé simultanément une approche assistée par ordinateur permettant une localisation des biopsies. L'idée générale consiste à acquérir un volume échographique de référence juste avant les biopsies, puis des volumes de suivi lors de chaque biopsie. Le recalage de ces volumes de suivi avec la référence permet de situer la position de la biopsie dans cette référence ou bien « de projeter » la position d'une zone à viser dans le volume de suivi.

Baumann [57] n'utilise que les informations contenues dans les images pour effectuer ce recalage, là où Xu intègre un localisateur magnétique permettant d'introduire une connaissance a priori sur la position de la sonde. Bax et al.[56] se servent d'un localisateur mécanique pour localiser et maintenir la sonde. L'intérêt des travaux de Baumann réside dans la simplification du système qui ne nécessite pas de tracker externe pour réaliser le recalage.

Le plus souvent, ces systèmes de localisation ne prennent pas en compte les mouvements et déformations éventuelles de la glande. Ainsi, Xu et Bax se limitent à un recalage rigide alors

que Baumann effectue un recalage élastique rendant compte des bougés et déformations complexes de la glande. L'originalité de cette méthode réside donc dans l'utilisation de nombreuses informations telles que la contrainte sur les degrés de liberté de la sonde dans le rectum, les contraintes locales de la sonde sur la glande, etc.

Cette méthode impose cependant que les trois volumes se recouvrant partiellement, servant à la construction du volume de référence par un recalage initial, soient acquis avec un minimum de déformations. La qualité du volume initial conditionne la robustesse des recalages de suivi. Par ailleurs, la manipulation manuelle de la sonde pendant l'acquisition des volumes est un facteur d'imprécision et d'inconfort pour le clinicien qui doit tenir la sonde en position sans bouger pendant l'acquisition des données (environ 3 secondes).

Ainsi, dans le cadre de l'approche algorithmique de Baumann, le recours à un système robotisé semble donc tout à fait pertinent pour :

1. contrôler les déformations de la glande lors des acquisitions servant à la construction du volume de référence
2. limiter les mouvements parasites lors des acquisitions des volumes de suivi, et à terme
3. guider en temps réel le positionnement de la sonde et donc de l'aiguille vers une zone à biopsier.

2.4.2 Robotisation de la ponction prostatique

La robotisation des gestes de biopsie prostatique est un thème suscitant beaucoup de travaux ces dernières années. Des approches telles que proposées par Phee[59] intègrent un robot de réalisation de biopsies par voie transpérinéale. Le robot positionne l'aiguille relativement au périnée et l'introduit par cette voie vers la prostate. Andriole[60] propose un système à 2 degrés de liberté manuel pour positionner et orienter l'aiguille relativement à une sonde

échographique. La sonde est contrainte à se déplacer en translation pour acquérir un volume échographique. Cette approche est assez éloignée du geste habituel du clinicien. Une originalité de ce travail est cependant l'installation d'un fourreau autour de la sonde permettant de mobiliser l'aiguille. Krieger et al[61] ont développé différents prototypes de robots compatibles avec l'IRM pour réaliser ces gestes sachant que nous avons déjà évoqué les limites d'une telle approche.

La même équipe a également développé un robot pour les biopsies transrectales réalisées sous échographie[62]. Cette méthode est à rapprocher d'Andriole puisqu'elle s'intéresse essentiellement à la mobilisation de l'aiguille de biopsie.

Enfin, l'équipe d'urologie de Cleveland a présenté des travaux préliminaires en fixant une sonde endorectale 2D sur un robot porte endoscope (ViKy). Cette approche ne prend pas en compte la cinématique nécessaire à la sonde pour que les trajets de l'aiguille puissent couvrir l'ensemble de la prostate. Enfin, il semble illusoire d'utiliser ce type de système téléopéré sur des patients sous anesthésie locale.

A notre connaissance, le seul système proche de la clinique est celui de Fichtinger[63]. Dans ce système conçu pour être relativement facile à intégrer au bloc opératoire, le robot permet le positionnement et l'orientation de l'aiguille ; son insertion dans les tissus humains reste manuelle et à la charge de l'opérateur. Ce système est en cours d'évaluation clinique. Il concerne également un accès transpérinéal à la prostate.

Pour ce qui concerne le couplage de ces robots aux données d'imagerie, celui-ci est généralement faible, se limitant à un planning fait à partir des images échographiques acquises avant l'intervention.

2.4.3 Comanipulation chirurgicale

Ce mode de commande met en œuvre des systèmes dans lesquels le robot et le praticien manipulent simultanément un instrument. On peut distinguer deux modalités d'application de la comanipulation. Dans un premier cas, le chirurgien pré-positionne un instrument ou une sonde qui sera ensuite manipulée par le robot seul[64,65]. Le robot a comme seule tâche de suivre les déplacements du chirurgien. La seconde modalité, plus intéressante, consiste à assister le chirurgien pendant la réalisation de son geste. Plusieurs fonctions d'assistance peuvent alors être mises en place : filtrage de tremblement[66], attraction ou répulsion en fonction de zones définies lors du planning pré-opératoire[67,68], compensation des frottements [69], etc.

Par exemple, les travaux d'Abolmaesumi[70] concernent un robot porte-sonde échographique asservi par vision pour centrer dans l'image la section de la carotide: 3 degrés de liberté sont asservis par vision tandis que l'opérateur peut piloter les 3 autres.

Un tel type de robot est actuellement en cours de développement au laboratoire ISIR (Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique) dépendant de la faculté d'ingénierie rattachée à l'université Pierre et Maris Curie (UPMC-Paris 6) et nous participons activement à son développement.



Figure 1. Prototype de robot porte sonde implémentant les fonctions de comanipulation actuellement développé dans le laboratoire ISIR

2.4.4 Modélisation et simulation de l'abord prostatique échoguidé

Concernant la modélisation biomécanique de la prostate, différents travaux ont été effectués le plus souvent pour contraindre un recalage de données à respecter des déformations plausibles sur le plan physique [71,72].

D'autres travaux de modélisation biomécanique concernent la prostate et son environnement. Ils peuvent rendre compte des déformations de la prostate dues à la présence d'une sonde endorectale (échographie ou IRM) ou encore de l'insertion d'aiguilles[71].

2.4.5 Principes de recalage et particularités de l'Urostation®

Baumann[73] a développé une méthode basée uniquement sur l'échographie utilisant un système d'acquisition 3D avec un logiciel de traitement d'image qui :

- permet l'acquisition d'un volume 3D de l'organe sans bouger la sonde, sur une durée courte (de 0,5 à 5 secondes)
- prend en compte le modèle cinématique pour évaluer la position de la sonde par rapport à la prostate grâce aux spécificités de ce mode d'imagerie (nécessité d'être au contact de la paroi rectale pour obtenir l'image, contrainte des mouvements de la sonde du fait de sa position endorectale)
- utilise une méthode permettant de diminuer la perte d'information sur niveaux grossiers et d'augmenter le nombre de niveaux dans un enregistrement en résolution multiple.
- prend en compte les déformations de la prostate par la sonde endorectale à l'aide d'algorithmes d'estimation basés uniquement sur les images échographiques. Il estime les transformations rigides et élastiques résiduelles

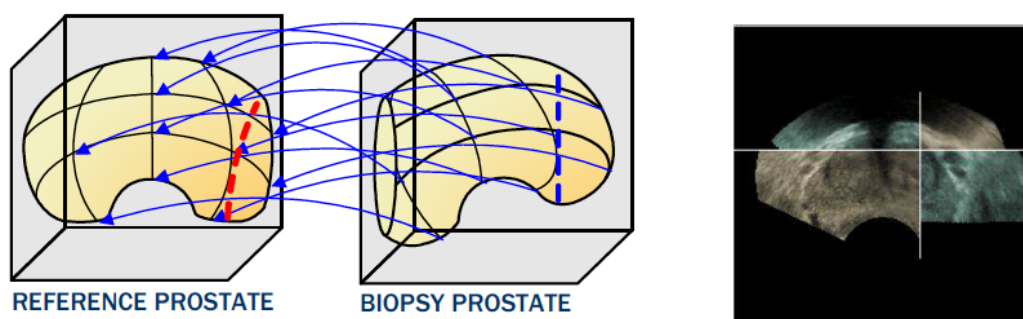


Figure 2. Procédé de recalage automatique sous échographie 3D prenant en compte les déformations de la prostate (à gauche : schéma, à droite : résultat visuel sur une image composite). © Michael Baumann (TIMC) et Pierre Mozer (GHPS)

Le laboratoire TIMC a développé en collaboration avec l'APHP Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (GHPS) ce procédé de localisation de prostate sous échographie 3D. Ces travaux sont valorisés par la société KOELIS qui a développé et mis sur le marché l'Urostation® qui implémente ces développements. L'Urostation® permet actuellement de réaliser une cartographie de la position des biopsies (éventuellement acquises lors de sessions de biopsies différentes) de manière précise et de fusionner les images échographiques avec une IRM acquise auparavant.

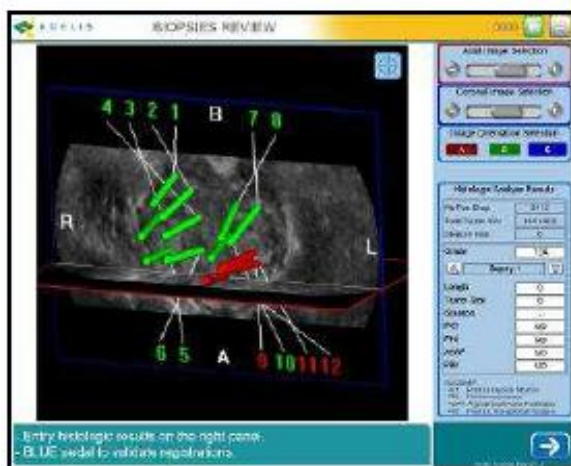


Figure 3. Cartographie des biopsies de prostate © Pierre Mozer (GHPS)

2.4.6 Système de fusion d'image

Les limites de l'échographie sont connues. En effet, cet examen ne permet pas d'identifier systématiquement toutes les lésions suspectes et sa normalité ne permet pas non plus d'éliminer l'absence de cancer.

Il est donc nécessaire de pouvoir coupler l'échographie avec d'autres examens d'imagerie présentant une meilleure sensibilité telle que l'IRM. Cet examen permet entre autre de détecter les lésions de la zone antérieure difficilement explorable en échographie standard.

Cette fusion d'image est rendue possible à l'aide d'algorithmes comme celui développé par Martin et al[74,75]. Il a comme particularité de proposer une méthode recalage non rigide entre les images échographiques et IRM et se basant sur des méthodes de segmentation par modèles statistiques.

Après avoir acquis un volume prostatique 3D de référence avec la sonde échographique, l'opérateur doit faire correspondre les contours de la prostate avec ceux de l'image IRM en segmentant(ou contournant) la prostate dans les deux modalités d'imagerie.

Cette technique permet de faire correspondre des cibles clairement identifiées sur l'IRM avec leurs localisations sur l'image échographique. On peut ainsi procéder aux biopsies de lésions ciblées.

3 Étude de l'impact de la latéralité sur la réalisation des biopsies prostatiques

3.1 Objectif de l'étude

Lors de l'étude cinématique pour la réalisation d'un robot porte sonde, nous avons été amenés à définir, puis mesurer, la surface d'échantillonnage des carottes de biopsies par lobe prostatique chez des patients en décubitus latéral gauche à l'aide d'un logiciel dédié développé pour l'Urostation®.

Une analyse primaire des résultats a montré une différence de cette surface d'échantillonnage entre le lobe droit et le lobe gauche. Cette constatation nous a conduits à rechercher une éventuelle différence de détection du cancer entre les lobes droit et gauche de la prostate.

L'objectif de cette première partie de thèse était donc de vérifier s'il existait une différence de taux de détection de cancer entre les lobes droit et gauche sur une série historique de patients qui bénéficiaient d'une série de 12 carottes avec un échographe standard, et sur une série de patients présentant les mêmes caractéristiques cliniques ayant bénéficié du même protocole de biopsies avec l'Urostation®. On procédait de plus à la mesure des surfaces d'échantillonnage dans ce deuxième groupe.

3.2 Méthodologie

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective portant sur 2 populations comparable de patients ayant été suivi pour un dépistage du cancer de la prostate :

- un premier groupe de patients ayant bénéficié d'une séance de biopsies prostatiques selon un schéma en double sextant avec un échographe standard
- un deuxième groupe de patients ayant bénéficié de biopsies prostatiques selon le même protocole avec un échographe couplé à un système de localisation des carottes prostatiques (Urostation®) permettant en plus le calcul de la surface d'échantillonnage.

3.2.1 Critères d'inclusion :

Ont été inclus les patients devant bénéficier d'une première série de biopsies de prostate suite à un toucher rectal anormal et/ou un taux de PSA compris entre 4 et 20ng/mL.

3.2.2 Critère d'exclusion :

Nous avons exclu de l'étude les patients présentant des anomalies sur l'échographie ou l'IRM prostatique pour lesquelles des biopsies ciblées ont été réalisées en plus du protocole standard.

3.2.3 Réalisation des biopsies

Chaque patient a bénéficié d'un lavement la veille au soir et d'une antibiothérapie systématique par 500 mg per os de ciprofloxacine deux heures avant la réalisation des biopsies.

Celles-ci ont été réalisées par voie transrectale avec le dispositif Urostation[®], avec un protocole de 12 biopsies (6 dans chaque lobe), après anesthésie locale, en décubitus latéral gauche par un seul opérateur droitier en utilisant :

- pour le premier groupe de patients, un échographe standard (Voluson 730, GE).
- pour le deuxième groupe de patients, un échographe 3D utilisant un appareil d'échographie Medison V8 relié au dispositif Urostation[®] (Koelis, France) implémentant un add-on permettant le calcul de la surface d'échantillonnage

Toutes les biopsies ont été réalisées avec le pistolet Boston-Scientific Easy-Core Tru-Cut 18G. Chaque carotte a été analysée et la longueur tumorale mesurée en mm par le même anatomo-pathologiste. Une carotte a été considérée comme étant positive si au moins 1 mm d'adénocarcinome Gleason 6 était retrouvé. Les résultats anatomopathologiques ont été entrés dans notre base de données de manière prospective.

Après information, chaque patient a donné son accord par écrit pour participer à cette étude.

3.2.4 Surface d'échantillonnage : Définition et mode de calcul

Un logiciel add-on logiciel a été développé pour l'Urostation[®] pour estimer la surface postérieure échantillonnée par les 6 biopsies réalisées dans chaque lobe de la prostate. Cet add-on permet de créer automatiquement un polygone dont les sommets sont constitués par les 6 points d'entrée des aiguilles de biopsie dans la partie postérieure des lobes de la prostate (cf. Fig. 4). La surface de ce polygone est alors calculée en millimètres carrés (mm²).

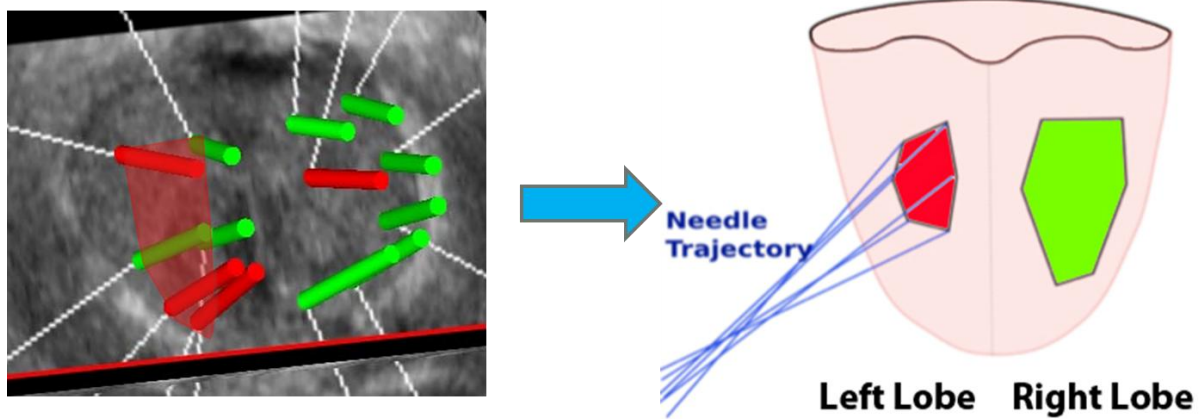


Figure 4. Principe de calcul de la surface d'échantillonnage. À droite : coupe frontale de la prostate avec un point de vue postérieur. Les traits verts correspondent aux biopsies négatives, les traits rouges aux biopsies positives. À gauche : représentation schématique.

Nous pensons que cette surface peut être un reflet de la qualité de distribution des biopsies.

En effet, comme le montre la figure 5, la surface d'échantillonnage qui correspond à l'aire du polygone permet de rendre compte de l'espacement des biopsies sur la face postérieure de la prostate. Plus cette surface sera petite, et plus le risque d'avoir échantillonné une faible portion de la prostate sera grand avec le risque d'ignorer une tumeur au sein de la glande.

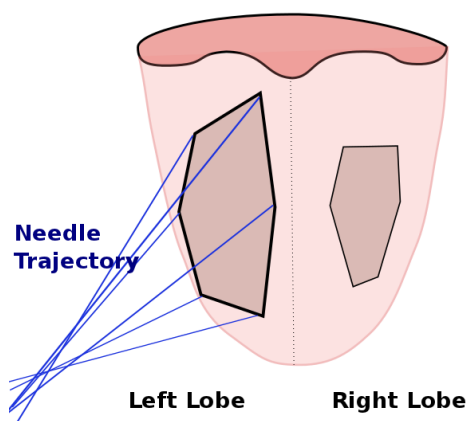


Figure 5. Un exemple de variation de la surface d'échantillonnage entre les 2 lobes pendant une séance de biopsies. La surface gauche est plus grande que la droite.

3.2.5 Paramètres analysés et outils statistiques

Les paramètres analysés étaient les suivants :

- âge
- PSA
- toucher rectal
- volume de la prostate évalué par échographie (selon la formule $\text{Longueur} \times \text{largeur} \times \text{hauteur} / 2$)
- taux de détection du cancer en analysant par côté le nombre de séries positives,
- nombre de carottes positives
- surface d'échantillonnage des lobes Droit et Gauche pour le groupe ayant bénéficié de biopsies avec l'Urostation®

L'objectif principal de cette étude était donc de comparer le taux de biopsie positive dans chaque lobe en faisant l'hypothèse que ces 2 surfaces devaient être identiques.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'impact du volume de la prostate et de la surface d'échantillonnage sur le taux de détection de cancer dans les lobes Droit et Gauche.

Nous supposons que si les biopsies sont réalisées de façon symétrique dans le lobe droit et le lobe gauche :

- la probabilité d'obtenir au moins une biopsie positive doit être identique dans chaque lobe
- la probabilité d'obtenir le même nombre de biopsies positives doit être identique dans chaque lobe
- la surface échantillonnée du lobe droit doit être identique à celle du lobe gauche

Les études statistiques ont été réalisées avec le logiciel R Version 2.12.2 (Copyright 2011 the R Foundation for Statistical Computing).

Pour comparer le taux de détection (donné en pourcentage) de cancer entre chaque lobe, ainsi que le pourcentage de carottes positives, variables qualitatives, nous avons utilisé le test de Chi2 pour chaque sous-groupe.

Pour comparer la significativité des différences observées pour la surface de perforation, variable quantitative, entre les 2 lobes et faire une analyse en sous-groupes de volume, nous avons comparé les moyennes pour chaque sous-groupe à l'aide d'un test de Student.

3.3 Résultats

3.3.1 Patients ayant bénéficié d'une série de 12 biopsies de prostate systématiques avec un échographe standard

Depuis 2008, 179 patients avaient bénéficié dans notre service de 12 biopsies à l'aveugle, réparties suivant un schéma en double sextant avec un PSA < 20ng/mL et aucun antécédent de cancer de la prostate.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1. L'âge moyen était de 66 ans, le taux de PSA sérique total était de 8,39 ng/mL, et le volume moyen de la prostate de 52 g.

Nombre	179
Âge	66 ± 8 [46 ; 90]
PSA total (ng/mL)	8.39 ± 3.98 [0.15 ; 20]
Taille prostate(g)	52.1 ± 25.6 [16 ; 150]
TR Normal	151
TR Anormal à droite	17
TR Anormal à Gauche	11

Tableau 1. Caractéristiques cliniques du groupe échographe standard. Les résultats sont représentés en moyenne ± écart-type [min;max] (TR=Toucher Rectal)

	TR anormal à D	TR anormal à G	TR normal	Total
BP + seulement à D	2	1	17	20
BP + seulement à G	0	1	29	30
BP + D et G	9	4	28	41
BP -	6	5	77	88
	17	11	151	179

Tableau 2. Résultats des biopsies pour le groupe échographie standard. BP : résultat de la série de biopsies (+ positif, - négatif). D=côté droit, G = côté gauche

Sur 179 patients, 91 (50,8 %) avaient une série de biopsies positive avec au moins une carotte avec 1 mm de cancer.

Le trop faible nombre de patients avec un toucher rectal anormal ne permettait pas de savoir si la latéralité d'une anomalie au TR avait un effet sur la latéralité de la détection du cancer.

Sur les 91 patients présentant une série de biopsies avec au moins une carotte positive, le cancer était retrouvé que dans 1 seul lobe dans 50 cas, et dans 41 cas il était bilatéral.

7 patients présentaient au moins une carotte avec la présence de PIN (Prostatic In situ Neoplasia), mais seuls 2 patients présentaient des carottes avec uniquement du PIN sans adénocarcinome associé.

Chaque prostate étant constituée d'un lobe droit et d'un lobe gauche, et 6 carottes étant réalisées par lobe, l'analyse a donc porté sur 358 lobes et 2148 carottes (1074 carottes par côté).

	Lobe D	Lobe G	p
BP +	61 (34 %)	71 (39.7 %)	0.32
BP -	118 (66 %)	108 (60.3 %)	
Nbr carottes +	164 (15.3 %)	158 (14.7 %)	0.76
Nbr carottes -	910 (84.7 %)	916 (85.3 %)	

Tableau 3. Caractéristiques des cancers diagnostiqués en fonction des lobes droit et gauche

On retrouvait plus de cancer dans le lobe gauche (39,7 %) que dans le lobe droit (34 %) sans que cette différence soit statistiquement significative (cf. tableau 3). Nous ne pouvions donc pas conclure dans cette étude que le taux de détection de cancer était différent entre le lobe gauche et le lobe droit pour le groupe échographie standard.

3.3.2 Patients ayant bénéficiés d'une série de 12 biopsies prostatiques avec le système

Urostation®

158 patients présentaient les critères d'inclusion.

L'âge moyen des patients était de 65 ans, le PSA moyen était de 8,22 ng/mL. On a retrouvé un toucher rectal anormal dans 36 cas (22,78 %), et plus souvent un toucher anormal dans le lobe droit (22cas/16,46 %), que dans le lobe gauche (10cas/6 %). Les résultats sont représentés par sous-groupe de volume dans le tableau 4.

Prostate Volume (g)	Number of Patients	Age	PSA(ng/mL)		Anormal DRE	p
<40	51	64.6±8.2[47.3;82.6]	7.51±3.28[0.62;15]	18	right lobe 13(25.5%)	<0.001
					left lobe 5(9.8%)	
40<60	57	64.6±6.2[53.5;81.6]	8.04±3.29[2.3;16.6]	11	right lobe 7(12.3%)	
					left lobe 4(7%)	
60<80	27	64.5±7.3[49.6;75.2]	8.8±3.49[1.3;17.3]	5	right lobe 4(14.8%)	ns
					left lobe 1(3.7%)	
80<100	13	67±6.7[53.5;77]	8.23±3.39[2.7;15]	2	right lobe 2(15.4%)	
					left lobe 0(0%)	
≥100 (max=138)	10	67.1±6.6[57.2;77.4]	11.28±2.91[7.3;15]	0	right lobe 0(0%)	
					left lobe 0(0%)	
All Patients	158	64.9±7.1[47.3;82.6]	8.22±3.39[0.62;17.3]	36	right lobe 26(16.4%)	<0.001
					left lobe 10(6.3%)	

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patients. Les résultats sont représentés en moyenne ± écart-type [min;max] (DRE = Digital Rectal Examination(toucher rectal)/ns différence non significative pour le toucher rectal)

75 patients (47,4 %) avaient des biopsies positives. 35 patients (22,1 %) présentaient des biopsies positives dans les 2 lobes.

Les différents groupes étaient homogènes en termes d'âge. Ce tableau montre que le PSA augmentait progressivement avec la taille de la prostate, ce qui était un résultat prévisible.

En considérant l'ensemble de la cohorte, la surface moyenne d'échantillonnage de chaque lobe est de 110 mm². Cela correspond à la surface d'une pièce d'un centime d'euro. Les surfaces de perforation étaient toujours supérieures du côté gauche que du côté droit avec une surface moyenne de 116,55 mm² du côté gauche contre 104,8 mm² du côté droit (p<0,001). Nous avons trouvé les mêmes résultats pour chaque sous-groupe de volume mais cette différence de surface était significative seulement pour les patients présentant une taille de prostate comprise entre 40 et 60 g, et supérieure à 100 g (cf. tableau 5).

De même, la surface de perforation augmentait avec la taille (cf. figure 3) de la prostate, et ce des 2 côtés, ce qui confirme que l'opérateur adapte les écarts des carottes quand la prostate augmente de taille (pour rappel : 6 carottes étaient réalisées de chaque côté quelle que soit la taille de la prostate).

Par contre le taux de biopsies positives diminuait avec l'augmentation de taille de la prostate (cf. figure 6).

Lorsque l'on considère l'ensemble des données, le taux de détection de cancer était plus grand dans le lobe gauche (40,5 %) que dans le lobe droit (29,1 %) avec une différence statistiquement significative (p=0,001). Nous avons trouvé le même type de résultats pour chaque sous-groupe, mais la différence était significative seulement pour le sous-groupe de volume compris entre 40 et 60g (cf. tableau 6).

De la même manière, nous avons observé un taux significativement plus élevé de carottes positives dans le lobe gauche que dans le lobe droit (cf. tableau 7).

Prostate Volume (g)	Number of Patients	Pierced Area (mm ²)		p
		<i>right lobe</i>	<i>left lobe</i>	
<40	51	82±30 [27;153]	88±32 [31;180]	0.24
40<60	57	100±37 [31;231]	111±40 [40;214]	0.025
60<80	27	126±42 [46;215]	136±43 [71;240]	0.28
80<100	13	140±38 [97;226]	150±60 [72;272]	0.54
≥100 (max=138)	10	139±44 [72;229]	193±75 [93;310]	0.014
All Patients	158	105±42 [27;231]	116±51 [31;310]	<0.001

Tableau 5. Surface de perforation pour chaque lobe en fonction du côté

Prostate Volume (g)	Number of Patients	Abnormal Finding according to the Prostate Side		p
		<i>right lobe</i>	<i>left lobe</i>	
<40	51	20 (39.2%)	26(51%)	0.09
40<60	57	18(31.2%)	26 (45.6%)	0.03
60<80	27	5 (18.5%)	9(33.3%)	0.1
80<100	13	2 (15.4%)ns	3 (23.1%)	ns
≥100 (max=138)	10	1(10%)	0(0%)	ns
All Patients	158	46(29.1%)	64(40.5%)	0.001

Tableau 6. Résultat des biopsies en fonction de la taille de la prostate et du côté (ns : différence non significative entre le côté droit et gauche).

Prostate Volume (g)	Number of Patients	Number of Positive Cores		p
		<i>right lobe</i>	<i>left lobe</i>	
<40	51	61(19.9%)	73(23.9%)	0.107
40<60	57	46(13.4%)	57(16.7%)	0.11
60<80	27	8(4.9%)	19(11.7%)	0.007
80<100	13	4(5.13%)	4(5.13%)	ns
≥100 (max=138)	10	1(1.67%)	0(0%)	ns
All Patients	158	120(12.6%)	153(16.1%)	<0.001

Tableau 7. Nombre de carottes positives en fonction de la taille de la prostate et du côté (ns : différence non significative entre le côté droit et gauche).

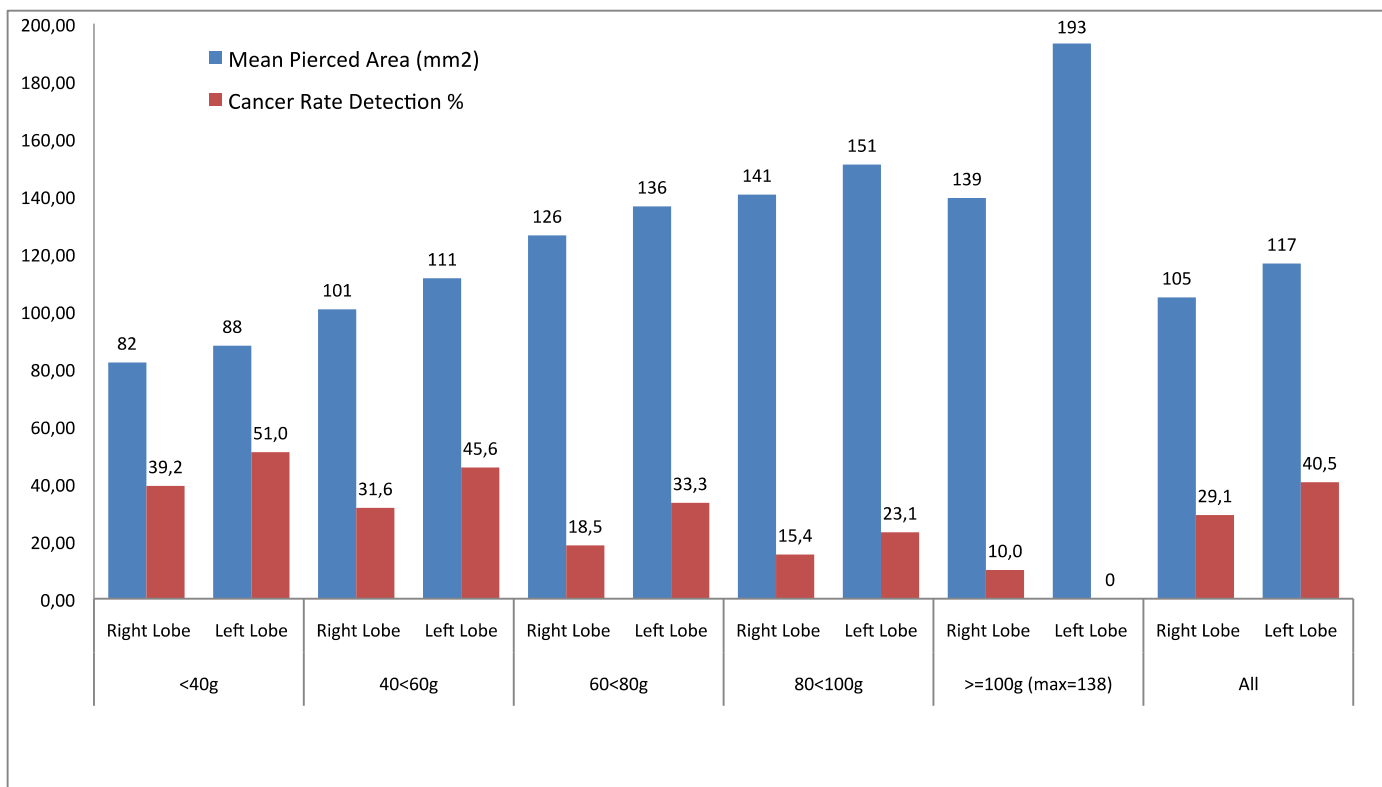


Figure 6. Répartition du taux de détection de cancer et de la surface perforation en fonction du côté et de la taille de la prostate

3.4 Discussion

À notre connaissance, il n'existe aucune autre étude sur l'impact de la latéralité sur le résultat des biopsies de prostate.

Même si les résultats des biopsies réalisées avec un échographe standard n'ont pas permis de montrer de manière significative une différence de détection liée au côté biopsié, il semblait y avoir une tendance à diagnostiquer plus de cancer du côté gauche que du côté droit (39,7 % vs 34,3 %, $p=0,32$). En revanche, nous avons trouvé des résultats significatifs dans le groupe Urostation® (29,1 % du côté droit vs 40,5 % du côté gauche, $p=0,001$).

Or il s'agissait d'une population homogène de patients à risque de cancer localisé de la prostate (PSA<20ng/mL, toucher rectal normal ou suspect, aucun antécédent de cancer de prostate), et la probabilité de diagnostiquer un cancer devrait être la même dans les 2 lobes. Dans le groupe échographie standard, 88 patients sur 179 (49,2 %) présentaient un cancer de prostate diagnostiqué sur les biopsies, et 75 sur 158 patients (47,4 %) dans le groupe Urostation®. Ces taux de détection correspondent à ceux rapportés dans la littérature pour le même type de population avec un nombre équivalent de carottes biopsiées[32,34,76,77].

Plusieurs hypothèses pourraient permettre d'expliquer la différence observée entre les 2 lobes : la position du patient, l'expérience de l'opérateur, la latéralité de l'opérateur (droitier ou gaucher) et la technique utilisée pour réaliser les biopsies. Il est probable que l'on pourrait trouver des résultats différents sur une population de patients où les biopsies seraient réalisées en position gynécologique ou en décubitus latéral droit.

Pour répondre à cette question, il serait nécessaire de concevoir une étude mono ou multicentrique étudiant l'impact de la position du patient sur la latéralité de la détection du cancer de la prostate.

L'étude de la surface d'échantillonnage a montré (cf. figure 4) que pour des biopsies réalisées en décubitus latéral gauche, la surface du lobe gauche était toujours plus grande que celle du lobe droit, et ce, quel que soit le volume de la prostate.

Comme dans d'autres études [2,32,34] nous avons constaté que le taux de détection de cancer décroissait à mesure que le volume de prostate augmentait. Cela paraît plausible car il semble plus difficile à nombre égal de carottes (6 par lobe) d'échantillonner de la même manière une prostate de 40 g et une prostate de 80 g.

Les patients de cette étude étaient principalement à risque de cancer localisé. Or, la problématique actuelle de ce type de cancer est de distinguer le caractère significatif ou non. Cette étude n'était pas modélisée pour répondre à cette question mais le fait d'avoir mis en évidence un effet « côté » dans le groupe Urostation® pose le problème de la qualité de réalisation des biopsies. En effet, s'il y a une plus grande chance de localiser un cancer dans le lobe gauche que dans le lobe droit lorsque les biopsies sont réalisées en décubitus latéral gauche, il existe donc un risque d'ignorer chez certains patients la présence d'un cancer dans le lobe droit. Il semble exister une corrélation entre la surface d'échantillonnage et le taux de détection de cancer (cf. figure 6). On peut donc se demander si la surface d'échantillonnage pourrait servir de critère de qualité pour vérifier si les biopsies ont été correctement effectuées. D'autres études avec un plus grand nombre de patients seraient nécessaires pour pouvoir analyser la variation de la surface d'échantillonnage entre le côté droit et le côté gauche selon la position du patient lors de la réalisation des biopsies, et rechercher un ratio surface d'échantillonnage/volume de prostate permettant de valider la bonne réalisation des biopsies. Cependant, cette 2^e question peut paraître obsolète à l'heure du développement des IRM multiparamétriques qui permettent de définir des cibles à biopsier.

De la même manière, le risque de sous estimer ou d'ignorer un cancer peut être lié au nombre de carottes[78,79,80]. Le fait de réaliser un trop grand nombre de carottes lors d'une séance de biopsies peut aussi exposer le patient à un plus grand risque de complications[81].

En ce sens, nous pensons que le nombre de carottes à réaliser lors d'une séance de biopsies est une question intéressante à cause du nombre important de biopsies réalisées dans les pays occidentaux et de la morbidité qui leur est associée. Mais là encore, le développement de l'IRM multiparamétrique associée à des biopsies ciblées pourrait être une réponse à cette question[82,83,84].

3.5 Conclusion

Il semble exister un effet de la position du patient et/ou de l'opérateur sur le taux de détection de cancer entre les lobes droit et gauche lorsque les biopsies sont réalisées en décubitus latéral gauche. Cet impact de la distribution de la latéralité peut être mesuré par l'Urostation[®] grâce à la surface de l'échantillonnage calculable par un logiciel dédié. Cette variable pourrait être utilisée comme un éventuel critère qualité pour la réalisation des biopsies de prostate. Cependant, d'autres études à plus grande échelles sont nécessaires, surtout pour analyser l'impact de la position du patient sur le taux de détection de cancer par lobe dans une population homogène.

Par ailleurs, il est plus probable qu'une aide robotique pourrait améliorer la qualité de réalisation des biopsies en permettant à l'opérateur d'atteindre des surfaces d'échantillonnage équivalentes dans les 2 lobes. Le développement d'un tel robot porte sonde permettrait de mieux s'assurer de la répartition homogène des carottes dans la prostate lors d'un protocole en double sextant où les carottes sont réalisées de manière systématiques. De plus, il serait aussi un allié précieux pour permettre la réalisation de biopsies ciblées en cas d'IRM anormale dont

le rôle va probablement augmenter dans les prochaines années comme le laissent en partie suggérer les résultats que nous allons détailler dans la 3^e partie de cette thèse.

4 Comparaison des carottes standards et ciblées IRM sur la détection et la caractérisation des cancers de la prostate dans le cas de patient présentant une cible IRM

4.1 Objectif

Comparer de manière prospective les résultats des biopsies réalisées de manière standard et les biopsies ciblées grâce au logiciel de fusion d'images de l'Urostation® dans une population de patient avec un taux de PSA < 20 ng/ml et sans antécédent de cancer de prostate présentant une cible sur l'IRM avant biopsie.

4.2 Méthodologie

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique.

4.2.1 Critères d'inclusion :

- Patient sans antécédent de cancer de prostate connu
- Toucher rectal (TR) normal
- PSA total sérique ≤ 20 ng/mL
- IRM prostatique réalisée à la Pitié avant les biopsies
- 1^{ère} série de biopsies

Étaient exclus de l'étude tous les patients ne présentant pas ces critères.

4.2.2 Caractéristiques de l'IRM et mode de réalisation des carottes

L'IRM était réalisée dans le service de radiologie de la Pitié avant les biopsies, et interprétées par un radiologue expérimenté.

Il s'agissait d'une IRM modèle Avanto (Siemens Healthcare®, Erlangen, Germany) de puissance 1,5T avec une antenne pelvienne à 8 canaux placée sur le patient (modèle Signa Excite, GE).

Il était réalisé des séquences pondérées en T2, des séquences de diffusion avec calcul du coefficient de diffusion (ADC), ainsi que des séquences de spectroscopie.

Une lésion était considérée comme suspecte par le radiologue à l'IRM si elle présentait une anomalie sur au moins une des séquences.

Les biopsies étaient réalisées sur un patient en décubitus latéral gauche, sous anesthésie locale, après préparation : lavement endorectal la veille et le jour de la procédure. Une Antibioprophylaxie par Ciprofloxacine (500 mg) était prescrite 2 heures avant la réalisation du geste.

Il était réalisé 12 carottes systématiques (carottes STD) selon un schéma en double sextant : 6 carottes par lobe (Apex, partie médiane, base de la prostate, 1 carotte médiane et 1 carotte latérale par étage) et en moyenne 3 carottes ciblées sur la lésion index IRM.

Dans un premier temps, les carottes standard étaient réalisées. Ensuite, la cible IRM était affichée sur l'Urostation[®], et 2 à 3 carottes ciblées étaient prélevées dans la cible (cf. Figures 7 et 8).

.

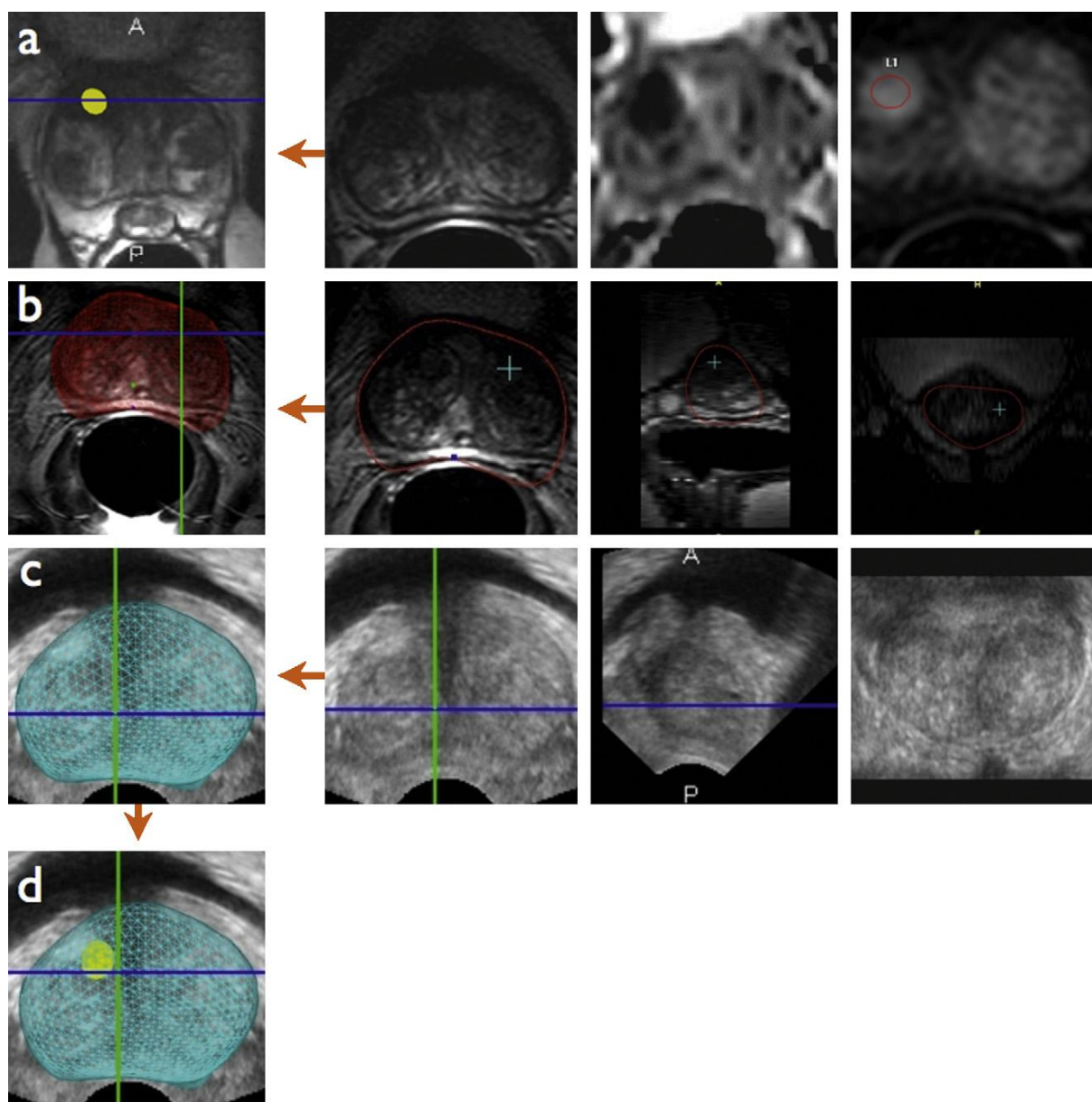


Figure 7. Principe de la fusion d'image IRM/échographie 3D.

Une lésion cible est marquée sur l'examen IRM (images a). On procède au contournage de la prostate sur les images IRM à partir d'un logiciel dédié (images b). Le logiciel fait la correspondance entre le contournage du volume prostatique sur l'IRM et le volume prostatique sur l'échographie (images c), et peut ainsi reporter la position de la cible IRM sur le volume échographique qui sera utilisé pendant la séance de biopsies (image d)

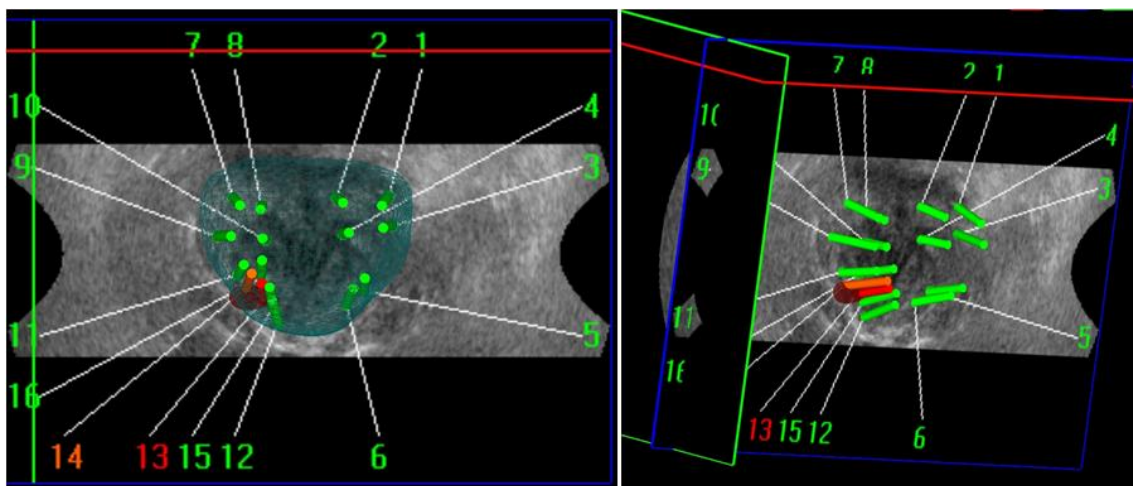


Figure 8. Exemple de répartition des carottes biopsiées sur un volume 3D de prostate. Les carottes verte correspondent aux carottes standard, les carottes rouge et orange aux carottes ayant atteint une cible IRM.

4.2.3 Paramètres analysés et outils statistiques

Les critères analysés étaient les suivants :

- résultats de l'IRM (présence ou absence de cibles)
- taux de détection de cancer
- nombre de carottes positives
- moyenne de la longueur de cancer sur les carottes par patient
- longueur maximale de cancer par carotte par patient
- pourcentage maximal de cancer par carotte par patient
- score de Gleason
- patients présentant un cancer significatif selon les critères d'Epstein modifiés : nombre de carottes positives > 2 et/ou Densité de PSA > 0.15 ng/mL/g et/ou score de Gleason $> 3+3$ et/ou % de carotte envahi $\geq 50\%$
- patients présentant un cancer significatif selon les critères de Haffner[42] : nombres de carottes $+ > 1$ et/ou longueur cancer > 5 mm et/ou Gleason > 6

- Patients présentant un cancer significatif selon les critères de Harnden[85] : nombre de carottes + > 1 et/ou longueur cancer > 3mm et/ou Gleason > 6

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel R Version 2.12.2 (Copyright 2011 the R Foundation for Statistical Computing).

Les variables quantitatives étaient analysées à l'aide d'un test de comparaison de Student ou de Wilcoxon pour des effectifs inférieurs à 30.

Les variables qualitatives étaient analysées à l'aide d'un test de comparaison du Chi2 ou de Fisher selon la taille des effectifs (test de Fisher en cas d'effectif dans les sous groupes inférieur à 5).

4.3 Résultats

4.3.1 Caractéristiques des patients

80 patients remplissaient les critères avec une IRM présentant au moins une cible.

L'âge moyen était de 64 ans, le taux de PSA sérique de 7,8 ng/mL.

Le volume moyen de la prostate (mesuré par IRM ou par échographie selon la formule « Longueur*largeur*hauteur/2 »).

Chez 41 patients, au moins 1 biopsie retrouvait la présence de cancer à l'examen histologique.

Des lésions de type PIN ont été retrouvées chez 1 patient.

1 cible était visible la plupart du temps sauf pour 4 patients (2 cibles).

Les résultats sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.

	IRM Anormale
Nombre (N)	80
Age	64 ± 8 [48 ; 80]
PSA sérique total (ng/mL)	7.8 ± 3.5 [2.3 ; 20]
Densité PSA (ng/mL/g)	0.2 ± 0.12 [0.04 ; 0.56]
Taille prostate (g)	48 ± 24 [18 ; 160]
Nombre biopsies ciblées/patient	2.75 [1; 5]
Nombre cancer détecté	41

Tableau 8. Caractéristiques cliniques des patients – Résultats affichés en moyenne ± écart type [intervalle]

4.3.2 Comparaisons histologiques des carottes systématiques par rapport aux carottes ciblées

Sur les 41 patients présentant un résultat de biopsies positives, 36 patients (45 %) présentaient au moins une carotte systématique (STD) positive, et 35 patients (43,7 %) au moins une biopsie ciblée positive.

Les résultats sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.

	Carottes systématiques	Carottes ciblées	p
N patients	80	80	0.95
N patients avec au moins une carotte positive	36 (45 %)	35 (43.7 %)	
N Carottes totales	432	95	<0.001
N Carottes positives	100 (23.2 %)	71 (74.7 %)	
Longueur Moyenne de carotte + / patient (mm)	5 ± 2.8 [1 ; 10.5]	7.3 ± 3.3 [1 ; 14]	<0.001
Longueur Moyenne Maximale de carotte + / patient (mm)	6.9 ± 4.2 [1 ; 14]	8.8 ± 4.1 [1 ; 16]	0.05

Tableau 9. caractéristiques des carottes (N =Nombre)

S'il n'y avait pas de différence en termes de taux de détection de cancer par rapport au type de carotte (STD vs cible), on notait par contre une différence significative concernant le « rendement » de carottes positives selon le type de carotte réalisées. En effet 74,7 % des carottes ciblées retrouvaient un cancer contre seulement 23,2 % des carottes STD ($p < 0.001$).

De la même manière, les carottes ciblées présentaient des longueurs de cancer plus importantes que les carottes STD, que ce soit pour la longueur moyenne (7,3 mm vs 5 mm), ou la longueur maximale (8,8 mm vs 6,9 mm).

4.3.3 Comparaison du taux de détection de cancer selon le type de carotte

La plus grande proportion des patients (37,5 %) présentait un cancer retrouvé à la fois sur les biopsies systématiques (STD +) et ciblées (Cible +).

80 patients	Carotte STD +	Carotte STD -	p
Carotte Cible +	30 (37.5 %)	5 (6.2 %)	<0.001
Carotte Cible -	6 (7.5 %)	38 (47.5 %)	

Tableau 10. Taux de détection de cancer selon le type de carotte

Dans 5 cas (6,2 %) le cancer était uniquement diagnostiqué par les carottes ciblées, et dans 6 cas (7,5 %) par les carottes systématiques. Même si les carottes ciblées retrouvaient une longueur de cancer plus importante que les carottes systématiques, le faible nombre de patient ne permettait pas de savoir si on retrouvait plus de cancers significatifs selon les 3 définitions proposées dans l'un ou l'autre groupe.

Si ces patients avaient seulement bénéficié de biopsies ciblées, il y avait un risque d'omettre un cancer dans 6 cas sur 80 (7,5%) et de passer à côté d'un cancer significatif dans 3 cas sur 80 (3,7%).

	STD + / Cible -	STD - / Cible +	P
N Patient	6 (7.5%)	5 (6.2%)	
N carottes total	87	75	
N carottes +	6 (6.9%)	8 (10.6%)	0.58
% Max carotte +	3.6± 2.8 [1.1; 7.5]	30.8± 36.8 [2.8; 76.7]	0.12
L moy carotte +	3.8± 3.1 [1; 10]	4.5± 3.9 [1; 9]	0.003
L max carotte +	4± 3.4 [1; 10]	5± 4.6 [1; 10]	0.07
Gleason 3+3	6	4	0.45
>Gleason 3+3	0	1	
Cancers significatifs selon Epstein	3 (50%)	4 (80%)	0.54
Cancers significatifs selon Harnden	2 (33%)	2 (40%)	1
Cancers significatifs selon Haffner	2 (33%)	2 (40%)	1

Tableau 11. Comparaison carottes STD + seules vs Carottes cibles + seules (N=Nombre)

4.3.4 Comparaison de la significativité des cancers détectés selon le type de carotte

La plupart des cancers étaient diagnostiqués à la fois par les carottes ciblées (cible +) et par les carottes systématiques (STD+) (cf. tableau 12).

Même si les résultats n'étaient pas significatifs, les carottes ciblées retrouvaient plus fréquemment un score de Gleason plus élevé lors de l'analyse histologique (cf. tableaux 12 et 13).

Quelle que soit la définition utilisée pour définir un cancer significatif, la plus grande proportion de patients remplissant les critères correspondait aux patients présentant à la fois des biopsies ciblées et des biopsies systématiques positives (cf. tableaux 14 à 16).

De même, quelle que soit la définition employée pour la significativité du cancer, les carottes ciblées permettaient une meilleure sensibilité et spécificité que les carottes systématiques (cf. Tableau 17).

	STD + / Cible -	STD -/ Cible +	STD + /Cible +	Total
N	6	5	30	41
% Max carotte +	3.6 ± 2.8 [1.1; 7.5]	30.8 ± 36.8 [2.8; 76.7]	57.24 ± 29.2 [10.7; 100]	
L moy carotte +	3.8 ± 3.1 [1; 10]	4.5 ± 3.9 [1; 9]	8.1 ± 3 [3; 14]	
L max carotte +	4 ± 3.4 [1; 10]	5 ± 4.6 [1; 10]	10.2 ± 3.5 [3; 16]	
Gleason 3+3	6	4	14	24
> Gleason 3+3	0	1	16	17
Cancers significatifs selon Epstein	3	4	30	37
Cancers significatifs selon Harnden	2	2	30	34
Cancers significatifs selon Haffner	2	2	30	34

Tableau 12. Répartition des patients selon de type de carotte

Gleason	STD + / Cible -	STD -/ Cible +	STD + et Cible +			TOTAL
			Σ	STD	Cible	
3+3	6	4	14	15	14	24
3+4	0	0	6	6	6	6
4+3	0	1	5	6	5	6
4+4	0	0	4	3	4	4
4+5	0	0	1	0	1	1
5+4	0	0	0	0	0	0
5+5	0	0	0	0	0	0
	6	5	30	30	30	41

Tableau 13. Répartition des carottes selon le mode de réalisation et le score de Gleason

Epstein	STD +	STD -	p
Cible +	30/30	4/5	0.001
Cible -	3/6	0	

Tableau 14. Répartition des patients présentant un cancer significatif selon les critères d'Epstein selon le type de carotte

Harnden	STD +	STD -	p
Cible +	30/30	2/5	<0.001
Cible -	2/6	0	

Tableau 15. Répartition des patients présentant un cancer significatif selon les critères de Harnden selon le type de carotte

Haffner	STD +	STD -	P
Cible +	30/30	2/5	<0.001
Cible -	2/6	0	

Tableau 16. Répartition des patients présentant un cancer significatif selon les critères de Harnden selon le type de carotte

		Epstein	Harnden	Haffner	p
Carottes STD	Sensibilité	89.2%	94.1%	94.1%	0.001
	Spécificité	25%	42.8%	42.8%	
Carotte	Sensibilité	91.9%	94.1%	94.1%	
Ciblées	Spécificité	75%	57.1%	57.1%	

Tableau 17. Sensibilité et Spécificité pour la détection des cancer significatifs selon le type de carotte

4.3.5 Cas particulier des patients présentant des carottes systématiques et ciblées positives

Quand on comparait les résultats anatomopathologiques des carottes ciblées et des carottes systématiques, il n'y avait pas de différences en termes de taux de détection de cancer significatif quel que soit le type de définition utilisée. Par contre les biopsies ciblées présentaient toujours une longueur de cancer plus importante que les biopsies systématiques (cf. tableau 18).

En cas de biopsies systématiques et ciblées positives chez le même patient, un score de Gleason équivalent était retrouvé dans les 2 techniques dans 28 cas.

Le score de Gleason était supérieur dans les carottes ciblées par rapport aux carottes systématiques dans 2 cas. L'inverse n'était pas observé, c'est-à-dire pas de score de Gleason plus élevé dans les carottes systématiques par rapport aux carottes ciblées (cf. tableau 19).

Patients STD + et Cible +	STD +	Cible +	P
N	30		
Max % carotte +	14.3± 15.5 [0.9; 71.4]	56.1± 29.3 [10.7; 100]	<0.001
L moy carotte +	5.2± 2.7 [1; 10.5]	7.8± 3 [3; 14]	0.001
L max carotte +	7.4± 4.2 [1; 14]	9.4± 3.7 [3; 16]	0.05
Gleason 3+3	15	14	1
>Gleason 3+3	15	16	
Cancers significatifs selon Epstein	27	29	0.61
Cancers significatifs selon Harnden	28	30	0.49
Cancers significatifs selon Haffner	28	30	0.49

Tableau 18. Comparaison des carottes STD et Cible chez les patients positifs dans les 2 cas

	Patients Cible + / STD +			TOTAL
		STD +	Cible +	
3+3	14	15	14	24
3+4	6	6	6	6
4+3	5	6	5	6
4+4	4	3	4	4
4+5	1	0	1	1
5+4	0	0	0	0
5+5	0	0	0	0

Tableau 19. Répartition des patients en fonction du score de Gleason selon le type de carottes

4.4 Discussion

Cette étude avait pour intérêt d'étudier l'efficacité des biopsies ciblées en cas d'IRM anormale dans une population homogène de patients bénéficiant d'une première série de biopsies et présentant des critères de risques de cancer de la prostate localisé(PSA< 20ng/mL, toucher rectal normal).

Dans notre étude, le taux de détection de cancer (51,2 %) est dans la fourchette haute par rapport aux données de la littérature pour des patients ayant un taux de PSA < 20ng/mL et ne présentant pas de signes cliniques ou radiologiques de tumeur localement avancée. Ces taux variant de 28 % à 48,3 % dans la littérature quand il s'agit de séries de biopsies avec 10 à 12 carottes systématiques [32,34,76,86].

Les taux de détection varient de 30 % à 100 % quand il s'agit de séries de biopsies associant carottes systématiques et carottes ciblées, mais il existe une très grande disparité par rapport

aux critères d'inclusion des patients, au nombre et au schéma utilisé pour les carottes systématiques[41].

Sur les 41 patients présentant un cancer, celui-ci était diagnostiqué dans 30 cas (73,1 %) à la fois sur les carottes ciblées et les carottes systématiques. Le même type de répartition a été rapporté dans d'autres études, et peut probablement s'expliquer par le fait que plus de 50% des cancers de prostate sont multifocaux[87] et par le fait que les lésions de petite taille sont difficilement visibles à l'IRM.

Même si les carottes ciblées ne permettaient pas de diagnostiquer plus de patients présentant un cancer que les carottes systématiques (taux de détection pour les carottes ciblées de 43,7 % contre 45 % pour les carottes systématiques), elles montraient par contre un rendement beaucoup plus important car elles étaient positives dans 74,7 % des cas, contre 23,2 % des cas pour les carottes systématiques ($p < 0,001$).

De plus, si on avait réalisé seulement des carottes ciblées, 6 cas de cancer n'auraient pas été détectés, dont 3 cancers significatifs (3,7%) selon les critères d'Epstein. Cependant on peut se demander si l'analyse fine de la qualité de la fusion d'images IRM et échographique n'aurait pas permis de comprendre pourquoi les carottes ciblées sont négatives. De plus, la simple surveillance clinique, associée à la surveillance du PSA chez ces 3 patients, aurait pu motiver la réalisation d'une 2^e série de biopsies permettant de faire le diagnostic et ne de pas provoquer de perte de chance.

Par ailleurs, le fait de trouver les mêmes caractéristiques histologiques entre les 2 types de carottes (STD+ et Cible+) quand le cancer est détecté à la fois par les 2 méthodes laisse supposer que l'on pourrait proposer uniquement un schéma de carottes ciblées aux patients présentant une IRM avec des lésions suspectes, et éviter la réalisation de carottes systématiques suivant un schéma de 10 à 21 carottes selon les équipes.

2 autres articles ont rapporté des résultats de détection de cancer avec des biopsies ciblées utilisant un système de guidage des biopsies. Pinto et. al[88] avait recours à un système de guidage utilisant un tracker électromagnétique sur la sonde endorectale, et rapportait un taux de détection des carottes ciblées allant de 4,8 % à 53,8 % selon le degré de suspicion de l'image IRM.

Hadaschik et al (89] ont eu recours à un robot portant une sonde échographie pour la réalisation de biopsies par voie transpérinéale. Cependant, le modèle semble être trop lourd pour être utilisé en pratique courante car malgré ces bons résultats, il suppose une anesthésie générale, et 20 biopsies étaient réalisées par voie transpérinéale pour une durée d'examen allant de 30 à 60 minutes.

L'intérêt de l'Urostation® par rapport aux 2 techniques précédentes est de recourir à un système logiciel pur pour définir la position exacte de la carotte dans le volume prostatique. La précision de cette méthode a été estimée à 3mm lors d'études sur fantôme par Ukimura et al[90] et sur patient par Baumann [73].

Les limites de notre étude sont nombreuses. L'absence de l'utilisation de critères de suspicion pour les lésions IRM, comme les critères ESUR, ne nous a pas permis de classer les différentes lésions IRM et les carottes correspondantes pour mieux affiner la détection des cancers significatifs. Et il est probable qu'une lésion avec un score de risque élevé soit plus fréquemment associée avec un cancer présentant des critères de significativité, tel que cela a été mise en évidence avec l'utilisation du dispositif Urostation® par Portalez dans le cas des rebiopsies [91].

Enfin, l'absence de corrélation avec les données anatomopathologiques des pièces de prostatectomie radicale nous empêche de vérifier la concordance de la localisation des carottes ciblées avec la localisation effective du cancer chez les patients.

4.5 Conclusion

La réalisation de carottes ciblées ne permet pas de diagnostiquer plus de cancer que les carottes systématiques mais elle permet de détecter le même taux de cancer significatif et d'obtenir une meilleure caractérisation du cancer chez les patients avec un taux de PSA < 20ng/ml devant bénéficier d'une première série de biopsies. Chez les patients présentant une IRM anormale, on pourrait donc proposer un protocole de biopsies ciblées sans biopsies systématiques associées, avec un risque limité d'omettre un cancer significatif. Nous pensons que ces données vont nous permettre de dimensionner une étude prospective multicentrique pour étayer cette hypothèse.

5 Conclusion

À l'heure du cancer localisé de la prostate, qui représente un enjeu thérapeutique et de santé publique pour les populations occidentales, l'Urostation® et son système de localisation des biopsies recourant uniquement à un logiciel de recalage d'images semble apporter quelques éléments de réponse à plusieurs problèmes soulevés par les biopsies de prostate.

L'Urostation® pourrait tout d'abord servir à vérifier la bonne réalisation des biopsies de prostate car il semble que la position du patient lors de la procédure puisse avoir un impact sur le résultat histologique des carottes prélevées. Enfin, le degré de précision qu'elle permet d'atteindre permet d'envisager dans un avenir proche l'utilisation unique de biopsies ciblées chez les patients présentant des facteurs de risques de cancer de la prostate localisée avec une IRM anormale.

En ce sens, nous espérons que les résultats présentés dans cette thèse permettront l'élaboration d'études multicentriques randomisées permettant de confirmer les hypothèses que nous avons pu soulever dans notre étude.

6 Bibliographie

1. HAS. Haute Autorité de Santé - Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de populations d'hommes à haut risque? [Internet]. Disponible à partir de l'URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238318/cancer-de-la-prostate-identification-des-facteurs-de-risque-et-pertinence-dun-depistage-par-dosage-de-lantigene-specifique-de-la-prostate-psa-de-populations-dhommes-a-haut-risque
2. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007 oct 3;99(19):1484-9.
3. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008 févr;15(1):3866-71.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 avr;61(2):69-90.
5. Siegel R, Desantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 juill;62(4):220-41.
6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur. Urol.* 2011 janv;59(1):61-71.
7. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport Technique. Saint Maurice:Institut de veille sanitaire;2011.78p. Disponible à partir de l'URL:<http://www.invs.sante.fr>.
8. Debré B. Le dépistage et le traitement du cancer de la prostate- Rapport N°318(2008-2009) de M. Bernard Debré, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Paris: Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé; 2009 avr.
9. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology.* 2012 juin;61(6):1079-92.
10. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005 sept;29(9):1228-42.
11. D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J. Urol.* 2006 déc;176(6 Pt 2):S11-15.

12. Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. *J. Urol.* 1996 mars;155(3):816-20.
13. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer.* 1993 févr 1;71(3 Suppl):933-8.
14. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm M-O, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2011 août;60(2):291-303.
15. Sengupta S, Blute ML, Bagniewski SM, Inman B, Leibovich BC, Slezak JM, et al. After radical retropubic prostatectomy « insignificant » prostate cancer has a risk of progression similar to low-risk « significant » cancer. *BJU Int.* 2008 janv;101(2):170-4.
16. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J. Urol.* 1998 déc;160(6 Pt 2):2407-11.
17. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer.* 2004 nov 1;101(9):2001-5.
18. Grossklau DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Cookson MS. Prediction of tumour volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. *BJU Int.* 2001 nov;88(7):722-6.
19. Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, Scharfstein DO. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology.* 2005 août;66(2):356-60.
20. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J. Urol.* 2008 mai;179(5):1804-1809; discussion 1809-1810.
21. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J. Urol.* 2008 nov;180(5):1975-1978; discussion 1978-1979.
22. Auprich M, Chun FK-H, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, et al. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur. Urol.* 2011 janv;59(1):96-105.
23. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur. Urol.* 2011 mars;59(3):422-9.
24. Ploussard G, Xylinas E, Durand X, Ouzaid I, Allory Y, Bouanane M, et al. Magnetic resonance imaging does not improve the prediction of misclassification of prostate cancer patients eligible for active surveillance when the most stringent selection criteria are based on the saturation biopsy scheme. *BJU Int.* 2011 août;108(4):513-7.

25. Umbehre M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaupt D, et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2009 mars;55(3):575-90.
26. Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE, Karl A, Coakley FV, Shinohara K, et al. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 2010 juill;256(1):176-83.
27. Miller J, Perumalla C, Heap G. Complications of transrectal versus transperineal prostate biopsy. *ANZ J Surg.* 2005 févr;75(1-2):48-50.
28. Hossack T, Patel MI, Huo A, Brenner P, Yuen C, Spernat D, et al. Location and Pathological Characteristics of Cancers in Radical Prostatectomy Specimens Identified by Transperineal Biopsy Compared to Transrectal Biopsy. *The Journal of Urology* [Internet]. 2012 juill 19 ; Disponible à partir de l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819419>
29. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.* 1989 juill;142(1):71-74; discussion 74-75.
30. de la Rosette JJMCH, Wink MH, Mamoulakis C, Wondergem N, ten Kate FJC, Zwinderman K, et al. Optimizing prostate cancer detection: 8 versus 12-core biopsy protocol. *J. Urol.* 2009 oct;182(4):1329-36.
31. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J. Urol.* 2006 mai;175(5):1605-12.
32. Ficarra V, Novella G, Novara G, Galfano A, Pea M, Martignoni G, et al. The potential impact of prostate volume in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. *Eur. Urol.* 2005 déc;48(6):932-7.
33. Serfling R, Shulman M, Thompson GL, Xiao Z, Benaim E, Roehrborn CG, et al. Quantifying the impact of prostate volumes, number of biopsy cores and 5alpha-reductase inhibitor therapy on the probability of prostate cancer detection using mathematical modeling. *J. Urol.* 2007 juin;177(6):2352-6.
34. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology.* 1995 déc;46(6):831-6.
35. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J. Urol.* 2002 août;168(2):500-3.
36. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J. Urol.* 1998 févr;159(2):471-475; discussion 475-476.
37. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J. Urol.* 2001 sept;166(3):856-60.

38. Wagenlehner FME, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M, Grabe M, et al. Infective Complications After Prostate Biopsy: Outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, A Prospective Multinational Multicentre Prostate Biopsy Study. *European urology* [Internet]. 2012 juin 12 ; Disponible à partir de l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704727>
39. Helfand BT, Glaser AP, Rimar K, Zargaroff S, Hedges J, McGuire BB, et al. Prostate cancer diagnosis is associated with an increased risk of erectile dysfunction after prostate biopsy. *BJU international* [Internet]. 2012 mai 28 ; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639942>
40. Klein T, Palisaar RJ, Holz A, Brock M, Noldus J, Hinkel A. The impact of prostate biopsy and periprostatic nerve block on erectile and voiding function: a prospective study. *J. Urol.* 2010 oct;184(4):1447-52.
41. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-Guided Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging-Derived Targets: A Systematic Review. *European urology* [Internet]. 2012 juin 13 ; Disponible à partir de l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743165>
42. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* [Internet]. 2011 mars 22 ; Disponible à partir de l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426475>
43. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur. Urol.* 2012 févr;61(2):326-40.
44. van As NJ, de Souza NM, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, Dearnaley DP, et al. A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance. *Eur. Urol.* 2009 déc;56(6):981-7.
45. Vargas HA, Akin O, Shukla-Dave A, Zhang J, Zakian KL, Zheng J, et al. Performance Characteristics of MR Imaging in the Evaluation of Clinically Low-Risk Prostate Cancer: A Prospective Study. *Radiology* [Internet]. 2012 sept 5 ; Disponible à partir de l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952382>
46. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J. Urol.* 2011 nov;186(5):1818-24.
47. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, Oort IM van, Witjes JA, Kaa CAH de, et al. Relationship between Apparent Diffusion Coefficients at 3.0-T MR Imaging and Gleason Grade in Peripheral Zone Prostate Cancer. *Radiology.* 2011 janv 5;259(2):453-61.
48. Trabulsi EJ, Sackett D, Gomella LG, Halpern EJ. Enhanced transrectal ultrasound modalities in the diagnosis of prostate cancer. *Urology.* 2010 nov;76(5):1025-33.

49. Brock M, von Bodman C, Palisaar RJ, Lötters B, Sommerer F, Deix T, et al. The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. *J. Urol.* 2012 juin;187(6):2039-43.
50. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010 janv 1;28(1):126-31.
51. Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1C adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1997 juin;157(6):2206-9.
52. Ploussard G, de la Taille A, Terry S, Allory Y, Ouzaïd I, Vacherot F, et al. Detailed biopsy pathologic features as predictive factors for initial reclassification in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urologic oncology* [Internet]. 2012 janv 31 ; Disponible à partir de l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300755>
53. Lawrentschuk N, Toi A, Lockwood GA, Evans A, Finelli A, O'Malley M, et al. Operator is an independent predictor of detecting prostate cancer at transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J. Urol.* 2009 déc;182(6):2659-63.
54. Hori S, Fuge O, Trabucchi K, Donaldson P, McLoughlin J. Can a trained non-physician provider perform transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies as effectively as an experienced urologist? *BJU international* [Internet]. 2012 juin 21 ; à partir de l'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726849>
55. Mozer P, Troccaz J, Stoianovici D. Urologic robots and future directions. *Curr Opin Urol.* 2009 janv;19(1):114-9.
56. Bax J, Cool D, Gardi L, Knight K, Smith D, Montreuil J, et al. Mechanically assisted 3D ultrasound guided prostate biopsy system. *Med Phys.* 2008 déc;35(12):5397-410.
57. Baumann M, Mozer P, Daanen V, Troccaz J. Towards 3D Ultrasound Image Based Soft Tissue Tracking: A Transrectal Ultrasound Prostate Image Alignment System. *MICCAI* (2). 2007. p. 26-33.
58. Xu S, Kruecker J, Guion P, Glossop ND, Neeman Z, Choyke PL, et al. Closed-Loop Control in Fused MR-TRUS Image-Guided Prostate Biopsy. *MICCAI* (1). 2007. p. 128-35.
59. Phee L, Xiao D, Yuen J, Chan CF, Ho HSS, Thng CH, et al. Ultrasound Guided Robotic System for Transperineal Biopsy of the Prostate. *ICRA.* 2005. p. 1315-20.
60. Andriole GL, Bullock TL, Belani JS, Traxel E, Yan Y, Bostwick DG, et al. Is there a better way to biopsy the prostate? Prospects for a novel transrectal systematic biopsy approach. *Urology.* 2007 déc;70(6 Suppl):22-6.
61. Krieger A, Csoma C, Iordachita I, Guion P, Singh AK, Fichtinger G, et al. Design and Preliminary Accuracy Studies of an MRI-Guided Transrectal Prostate Intervention System. *MICCAI* (2). 2007. p. 59-67.
62. Schneider CM, Okamura AM, Fichtinger G. A Robotic System for Transrectal Needle Insertion into the Prostate with Integrated Ultrasound. *ICRA.* 2004. p. 365-70.

63. Fichtinger G, Fiene JP, Kennedy CW, Kronreif G, Iordachita I, Song DY, et al. Robotic assistance for ultrasound-guided prostate brachytherapy. *Med Image Anal.* 2008 oct;12(5):535-45.
64. Dombre E, Duchemin G, Poignet P, Pierrot F. Dermarob: A safe robot for reconstructive surgery. *IEEE Transactions on Robotics.* 2003;19(5):876-84.
65. Pierrot F, Dombre E, Dégoulange E, Urbain L, Caron P, Boudet S, et al. Hippocrate: a safe robot arm for medical applications with force feedback. *Med Image Anal.* 1999 sept;3(3):285-300.
66. Taylor RH, Jensen PS, Whitcomb LL, Barnes AC, O'Rourke RK, Stoianovici D, et al. A Steady-Hand Robotic System for Microsurgical Augmentation. *MICCAI.* 1999. p. 1031-41.
67. Jakopcic M, Baena FR y, Harris SJ, Gomes P, Cobb J, Davies BL. The hands-on orthopaedic robot « acrobot »: Early clinical trials of total knee replacement surgery. *IEEE Transactions on Robotics.* 2003;19(5):902-11.
68. Schneider O, Troccaz J. A six-degree-of-freedom passive arm with dynamic constraints (PADyC) for cardiac surgery application: preliminary experiments. *Comput. Aided Surg.* 2001;6(6):340-51.
69. Zemiti N, Ortmaier T, Vitrani M-A, Morel G. A Force Controlled Laparoscopic Surgical Robot without Distal Force Sensing. *ISER.* 2004. p. 153-64.
70. Abolmaesumi P, Salcudean SE, Zhu W-H, Sirospour MR, DiMaio SP. Image-guided control of a robot for medical ultrasound. *IEEE Transactions on Robotics.* 2002;18(1):11-23.
71. Alterovitz R, Goldberg K, Pouliot J, Hsu I-CJ, Kim Y, Noworolski SM, et al. Registration of MR prostate images with biomechanical modeling and nonlinear parameter estimation. *Med Phys.* 2006 févr;33(2):446-54.
72. Crouch JR, Pizer SM, Chaney EL, Hu Y-C, Mageras GS, Zaider M. Automated Finite-Element Analysis for Deformable Registration of Prostate Images. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2007;26(10):1379-90.
73. Baumann M, Mozer P, Daanen V, Troccaz J. Prostate Biopsy Tracking with Deformation Estimation. *Medical Image Analysis [Internet].* 2011 mai ; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841511000582>
74. Martin S, Troccaz J, Daanen V. Automated segmentation of the prostate in 3D MR images using a probabilistic atlas and a spatially constrained deformable model. *Med Phys.* 2010 avr;37(4):1579-90.
75. Martin S, Baumann M, Daanen V, Troccaz J. MR prior based automatic segmentation of the prostate in TRUS images for MR/TRUS data fusion. Rotterdam, Netherlands; 2010 . p. 640-3. Disponible à partir de l'URL: <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00477748/>
76. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):134-8.

77. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008 févr;71(2):191-5.
78. Ploussard G, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. The role of biopsy core number in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur. Urol*. 2009 déc;56(6):891-8.
79. Ouzaid I, Xylinas E, Campeggi A, Hoznek A, Vordos D, Abbou C-C, et al. Contemporary pathologic characteristics and oncologic outcomes of prostate cancers missed by 6- and 12-core biopsy and diagnosed with a 21-core biopsy protocol. *World Journal of Urology* [Internet]. 2011 nov 25 ; Disponible à partir de l'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116600>
80. Hong SK, Han BK, Lee ST, Kim SS, Min KE, Jeong SJ, et al. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi (> or = 12)-core prostate biopsy. *World J Urol*. 2009 avr;27(2):271-6.
81. Klein T, Palisaar RJ, Holz A, Brock M, Noldus J, Hinkel A. The impact of prostate biopsy and periprostatic nerve block on erectile and voiding function: a prospective study. *J. Urol*. 2010 oct;184(4):1447-52.
82. Jeong IG, Kim JK, Cho K-S, You D, Song C, Hong JH, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with unilateral prostate cancer on extended prostate biopsy: predictive accuracy of laterality and implications for hemi-ablative therapy. *J. Urol*. 2010 nov;184(5):1963-9.
83. Yamamura J, Salomon G, Buchert R, Hohenstein A, Graessner J, Huland H, et al. Magnetic resonance imaging of prostate cancer: diffusion-weighted imaging in comparison with sextant biopsy. *J Comput Assist Tomogr*. 2011 avr;35(2):223-8.
84. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World Journal of Urology* [Internet]. 2011 avr 22; Disponible à partir de l'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512807>
85. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2008 mars 1;112(5):971-81.
86. Abdollah F, Novara G, Briganti A, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, et al. Trans-rectal Versus Trans-Perineal Saturation Rebiopsy of the Prostate: Is There a Difference in Cancer Detection Rate? *Urology*. 2011 avr;77(4):921-5.
87. Gallina A, Maccagnano C, Suardi N, Capitanio U, Abdollah F, Raber M, et al. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. *BJU Int*. 2012 juill;110(2 Pt 2):E64-68.
88. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA Jr, Kruecker J, Benjamin CJ, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J. Urol*. 2011 oct;186(4):1281-5.

89. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendörfer T, et al. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J. Urol.* 2011 déc;186(6):2214-20.
90. Ukimura O, Desai MM, Palmer S, Valencerina S, Gross M, Abreu AL, et al. 3-dimensional elastic registration system of prostate biopsy location by real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance with magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *J. Urol.* 2012 mars;187(3):1080-6.
91. Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology Scoring System for Prostate Cancer Diagnosis on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in a Cohort of Repeat Biopsy Patients. *European Urology* [Internet]. 2012 juin 27 ; Disponible à partir de l'URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819387>

RESUME

La nécessité de différencier un cancer de prostate cliniquement significatif et d'un cancer indolent est devenue un objectif clinique majeur. Cela suppose une amélioration des méthodes de biopsies de prostate qui sont le seul moyen de réaliser le diagnostic de cancer et restent un facteur pronostique important. L'Urostation®, qui associe un échographe 3D avec un logiciel de fusion d'image, a permis de mettre en évidence sur une population homogène de patients à risque de cancer localisé :

- d'une part que les biopsies n'étaient pas réalisées de façon symétrique entre le lobe droit et le lobe gauche
- d'autre part que la réalisation de biopsies ciblées dans une population de patients présentant une IRM multiparamétrique anormale pourrait permettre de ne plus avoir recours à un schéma de 12 biopsies systématiques mais uniquement à 2 ou 3 biopsies ciblées.

Mots clefs : prostate, cancer, biopsies ciblées, IRM, fusion d'image, surface d'échantillonnage

SUMMARY:

To distinguish significant from non significant prostate cancer is a current major point for urologists. To achieve this goal, it is essential to improve the methodology of prostate biopsy procedure because they still are the only way to confirm the presence of cancer inside the prostate. The Urostation® system, which includes a 3D ultrasound probe and an original image fusion software, allowed us to find some interesting results among a homogenous population of patients who were at risk of localized prostate cancer:

- the way we are doing prostate biopsies was not symmetrical between the right and the left prostate lobe.
- 2 or 3 MRI targeted cores among a population of patients who presented abnormal multiparametric MRI results could be sufficient for cancer staging and could prevent the use of 12 usual systematic prostate cores.

Key Words: prostate, cancer, Targeted cores, MRI, image fusion, sampling surface

Faculté de Médecine Paris Descartes – Université René Descartes (Paris V)

15 rue de l'école de médecine – 75270 Paris Cedex 06