



HAL
open science

Comparaison des sorties de surveillance active en fonction du nombre de biopsies prostatiques initiales chez 157 patients atteints de cancer de prostate localisé de faible risque

Florian Gerbaud

► **To cite this version:**

Florian Gerbaud. Comparaison des sorties de surveillance active en fonction du nombre de biopsies prostatiques initiales chez 157 patients atteints de cancer de prostate localisé de faible risque. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02484259

HAL Id: dumas-02484259

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02484259>

Submitted on 19 Feb 2020

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 2018

N° 296

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Comparaison des sorties de surveillance active en fonction du nombre
de biopsies prostatiques initiales chez 157 patients atteints
de cancer de prostate localise de faible risque

Présentée et soutenue publiquement
le 12 novembre 2018

Par

Florian GERBAUD

Né le 7 juin 1988 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Laurent Salomon, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Alexandre de La Taille, PU-PHPrésident

M. Le Professeur Pierre Mozer, PU-PH

M. Le Docteur François Rozet, PH

REMERCIEMENTS

A mon président du jury, le Pr Alexandre de la Taille, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Travailler à vos côtés est un privilège et je tiens à vous remercier de croire en moi et de me permettre d'apprendre mon métier avec vous.

A mon directeur de thèse, le Pr Laurent Salomon, merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur permanente. Merci pour votre aide à la réalisation de ce travail ainsi que pour vos conseils.

Au Pr Pierre Mozer et au Dr François Rozet, merci de me faire l'honneur de juger ce travail, véritable accomplissement de mes études.

A mes parents, Noëlle et Didier, pour leur amour et leur soutien indéfectible depuis le début des longues études de médecine. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

A ma sœur Daphné, pour me soutenir et me supporter depuis maintenant plus de 26 ans.

A mes grands-parents, ma tante, mon oncle, et ma « petite » cousine.

A mes beaux-parents, qui me suivent depuis le début et me font l'honneur d'être présents à mes côtés.

Aux professeurs et docteurs qui m'ont tant appris pendant mon internat et m'ont donné le goût pour ce magnifique métier : Dr Ronald Daher, Dr Jean-François Hermieu, Pr Vincent Ravery, Dr Yacine Hamoudi, Pr Alexis Laurent, Dr Nicolas De Angelis, Dr Francesco Brunetti, Dr Dimitri Vordos, Dr Samy Anidjar, Pr Mejean.

A mes chefs de cliniques, auprès desquels j'ai appris mon métier et dont certains sont devenus de vrais amis. Et plus particulièrement à Irène pour sa bonne humeur permanente et sa ponctualité, à Julien pour son calme et ses bons conseils, à Nicolas pour sa technique et son obsession du codage, à Caroline pour sa rigueur et ses post-it, à Hakim pour sa force tranquille, et à Charles pour sa gentillesse et son envie de transmettre aux plus jeunes.

A Maxime, Nicolas et Hélène, mes amis depuis le premier jour de l'internat.

A tous mes co-internes, avec qui j'ai partagé tant de bons moments. Et tout particulièrement à Emilie, Camille, Ugo, Anne et Cyril qui sont devenus de vrais amis au fil des stages.

A Claire, Maylis, Fabien et Charlotte, mes amis d'enfance.

Aux bolides et aux mini-bolides en devenir, ne grandissez pas trop vite.

A Marion, mon amour
A Chloé, ma plus belle réussite

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS..... | 2 |
| TABLE DES MATIERES..... | 5 |
| INTRODUCTION | 7 |
| 1. RAPPELS ANATOMIQUES ET EMBRYOLOGIQUES | 8 |
| 1.1 ANATOMIE DE LA PROSTATE | 8 |
| 1.1.1 Anatomie descriptive | 8 |
| 1.1.2 Anatomie zonale..... | 10 |
| 1.2 EMBRYOLOGIE DE LA PROSTATE | 12 |
| 1.3 ROLE DE LA PROSTATE..... | 13 |
| 2. ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE PROSTATE..... | 15 |
| 2.1 INCIDENCE, TAUX DE MORTALITE ET SURVIE | 15 |
| 2.2 FACTEURS DE RISQUES | 16 |
| 2.3 DIAGNOSTIC PRECOCE..... | 17 |
| 3. DIAGNOSTIC DU CANCER DE PROSTATE | 18 |
| 3.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE | 18 |
| 3.1.1 Toucher rectal..... | 18 |
| 3.1.2 PSA..... | 18 |
| 3.2 BIOPSIES DE PROSTATE..... | 18 |
| 3.2.1 Phase pré-biopsique..... | 19 |
| 3.2.2 Procédure de réalisation des biopsies de prostate..... | 19 |
| 3.2.3 Suivi post-procédure | 21 |
| 3.3 CANCER DE PROSTATE : CLASSIFICATIONS | 21 |
| 3.3.1 Le score de Gleason..... | 21 |
| 3.3.2 Classification TNM | 23 |
| 3.3.3 La classification d'Amico | 24 |
| 4. DIFFERENTS PROTOCOLES DE BIOPSIES DE PROSTATE | 25 |
| 4.1 SCHEMA A 6 BIOPSIES DIT « EN SEXTANT »..... | 25 |
| 4.2 SCHEMA A 12 BIOPSIES DIT « ETENDU »..... | 26 |
| 4.3 SCHEMA DE 18 A 21 BIOPSIES DIT « DE SATURATION » | 27 |
| 4.4 BIOPSIES CIBLEES GUIDÉES PAR IRM | 28 |
| 5. LA SURVEILLANCE ACTIVE..... | 30 |
| 5.1 DEFINITION | 30 |
| 5.1.1 Abstention – surveillance (<i>Watchful Waiting</i>) | 30 |
| 5.1.2 Surveillance active | 30 |
| 5.2 PROTOCOLE DE SURVEILLANCE ACTIVE | 30 |

| | |
|---|----|
| 5.2.1 Critères d'inclusion..... | 30 |
| 5.2.2 Quid du score de Gleason 7 (3+4) ?..... | 32 |
| 5.2.3 Modalités de suivi..... | 32 |
| 5.2.4 Critères de sortie de surveillance active..... | 33 |
| 5.3 RESULTATS D'ETUDES PROSPECTIVES..... | 33 |
| 5.4 INTERET D'UN NOMOGRAMME ? | 34 |
| 5.5 PLACE DE L'IRM DANS LA SURVEILLANCE ACTIVE ? | 36 |
| 5.6 BIOMARQUEURS, DE NOUVEAUX OUTILS ? | 37 |
| 5.6.1 Tests sanguins : PHI et 4Kscore | 37 |
| 5.6.2 Tests urinaires : PCA3..... | 37 |
| 5.6.2 Outils moléculaires | 38 |
| 6. CANCER SIGNIFICATIF ET NON SIGNIFICATIF | 39 |
| 7. OBJECTIFS | 41 |
| PREMIERE PARTIE - MATERIELS ET METHODES..... | 42 |
| 1. POPULATION ETUDIEE..... | 42 |
| 2. PROTOCOLES DE BIOPSIES..... | 44 |
| 2.1 PROTOCOLE DE L'HOPITAL HENRI MONDOR | 44 |
| 2.2 PROTOCOLES DES AUTRES CENTRES..... | 44 |
| 3. ANALYSE STATISTIQUE | 45 |
| SECONDE PARTIE - RESULTATS | 46 |
| 1. COMPARAISON DU MAINTIEN DES PATIENTS EN SURVEILLANCE ACTIVE EN FONCTION DU PROTOCOLE DE BIOPSIES..... | 46 |
| 2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GENERALE INCLUSE EN SURVEILLANCE ACTIVE DANS NOTRE CENTRE..... | 48 |
| 3. FACTEURS PREDICTIFS DE SORTIE DE SURVEILLANCE ACTIVE | 51 |
| TROISIEME PARTIE - DISCUSSION | 54 |
| CONCLUSION | 57 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 58 |

INTRODUCTION

Le cancer de prostate est le plus fréquent des cancers chez l'homme en France devant celui du poumon et le cancer colorectal. Il est actuellement la troisième cause de décès par cancer chez l'homme derrière celui du poumon et le cancer colorectal. Son incidence est en baisse depuis 2005. Aujourd'hui, grâce au dépistage, le diagnostic est réalisé à un stade de plus en plus précoce, c'est-à-dire localisé. La prise en charge est bien connue et codifiée en France (recommandations de l'Association Française d'Urologie, AFU). Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées aux patients en fonction des caractéristiques cliniques, biologiques, anatomopathologiques et d'imagerie du cancer. L'une de ces options possibles et validées est la surveillance active. En effet, le cancer de prostate est le seul cancer où, parmi les traitements initiaux qui peuvent être proposés au patient, une surveillance active peut être mise en place. Néanmoins, cette surveillance n'est pas une « simple » surveillance, elle implique un suivi strict et régulier ainsi que l'établissement d'un contrat entre le patient et l'urologue. Elle s'inscrit dans une démarche de non sur-traitement et de traitement différé des cancers de prostate de petites tailles, localisés et peu agressifs, dans le but de retarder au maximum de potentielles conséquences urinaires et sexuelles d'un traitement pouvant retentir sur la qualité de vie, sans pour autant compromettre l'espérance de vie des patients.

La sélection et l'inclusion des patients dans un protocole de surveillance active impose donc la définition de critères stricts. De nouvelles stratégies ainsi que de nouveaux outils se sont développés ces dernières années afin d'augmenter le taux de détection global et spécifique du cancer de prostate. La réalisation d'un schéma de biopsies de saturation (≥ 18 biopsies) en fait partie.

1. Rappels anatomiques et embryologiques

1.1 Anatomie de la prostate

1.1.1 Anatomie descriptive

La première description anatomique précise de la prostate en tant qu'organe remonte au 16^{ème} siècle par André Vésale et sera complétée au 17^{ème} siècle par Philip Verheyen. Cependant, c'est au cours du 19^{ème} siècle, avec le développement des autopsies et des dissections anatomiques, que l'anatomie pathologique et la physiologie de la région prostatovésiculaire sera parfaitement décrite. Everard Home et Louis Auguste Mercier, parmi d'autres, s'intéressent à la description pathologique de la prostate. C'est en effet à cette période qu'apparaissent les notions de lobes latéraux et de lobe médian obstructif. A la fin du 19^{ème} siècle, l'anatomie physiologique et pathologique de la prostate est parfaitement bien décrite. Concernant le cancer de prostate, les premières descriptions n'apparaissent qu'au début du 19^{ème} siècle à travers les travaux de Benjamin Brodie. Ces premières descriptions font état de patients ayant un cancer de prostate sous sa forme métastatique, avec des douleurs disséminées et une paraplégie. On remarque donc qu'à cette époque le diagnostic est purement clinique devant l'association d'une prostate dure et élargie associée à des signes généraux (douleurs osseuses, métastases, amaigrissement...). Ce n'est qu'au début du 20^{ème} siècle, avec le développement des examens histologiques, que le diagnostic est réalisé plus précocement et de façon formelle.

Du point de vue anatomique, la prostate est une masse glandulaire qui entoure chez l'homme la partie initiale de l'urètre. Elle est située au-dessous de la vessie, au-dessus du plancher périnéal, en avant du rectum, et en arrière de la symphyse pubienne. Elle entoure le carrefour formé par l'urètre et les voies spermatiques. (Figures 1 et 2) (1).

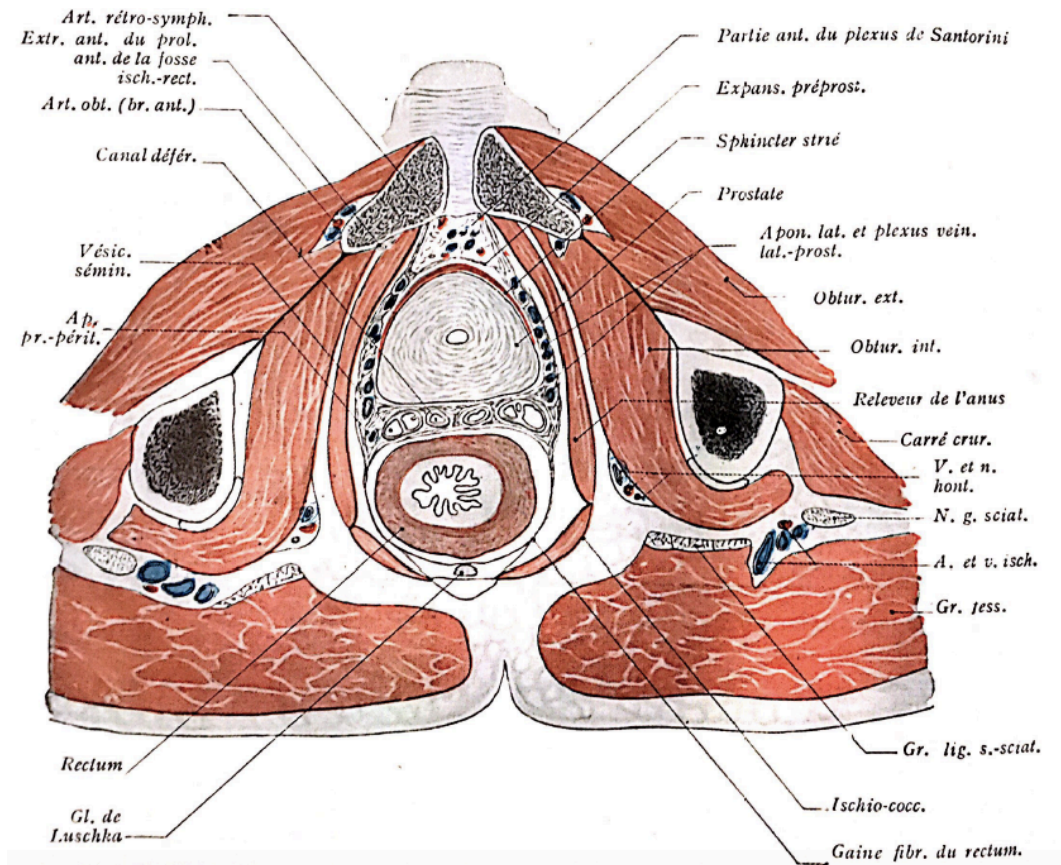


Figure 1 : Rapports anatomiques de la prostate (1)

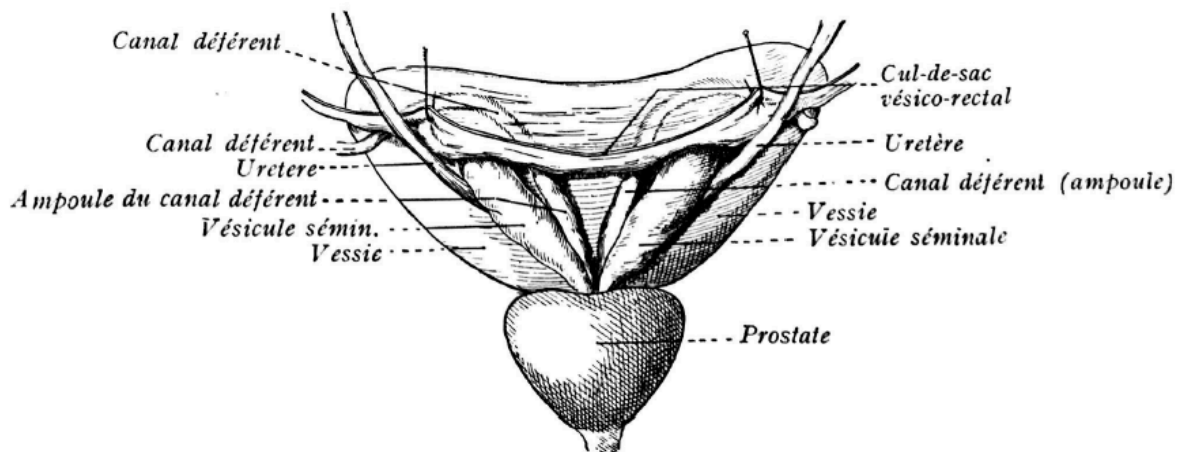


Figure 2 : Anatomie de la prostate (1)

La forme de la prostate est comparable à celle d'une châtaigne ou d'un cône aplati d'avant en arrière. Elle est entourée d'une capsule. Sa coloration est blanchâtre et sa consistance assez ferme. A l'âge adulte, elle mesure en moyenne chez l'homme 30 mm de hauteur, 40 mm de large et 25 mm d'épaisseur et pèse en moyenne 30g. Néanmoins, ces dimensions peuvent varier entre les individus. Elle comporte 4 faces, une base et un sommet (1):

- Une face antérieure, plane, recouverte des fibres du sphincter strié. En avant de ce muscle se trouve le plexus veineux rétro-pubien de Santorini qui sépare la prostate de la symphyse pubienne.
- Une face postérieure, avec une partie médiane déprimée en forme de gouttière verticale. Cette gouttière permet de distinguer à la prostate ses deux lobes latéraux.
- Deux faces latérales, convexes. Chacune de ces faces est recouverte d'une lame de tissu cellulo-fibrineux et musculaire lisse, appelée aponévrose latérale de la prostate.
- Une base, ou face supérieure, située sous la vessie.
- Un sommet, ou bec de la prostate, c'est par ce dernier que l'urètre sort de la prostate et débute son trajet membraneux.

Concernant la vascularisation de la prostate, elle est principalement assurée par l'artère vésicale inférieure, branche de l'artère iliaque interne. Une partie plus accessoire de la vascularisation se fait par l'artère rectale moyenne et l'artère déférentielle. Le drainage veineux, quant à lui, se fait par le plexus veineux de Santorini, qui se jette dans les veines iliaques internes via les veines vésicales (1).

L'innervation de la prostate est assurée par le système nerveux végétatif avec son contingent sympathique et parasympathique. Toute cette innervation provient du plexus hypogastrique inférieur.

1.1.2 Anatomie zonale

Au début du 20^{ème} siècle, Lowsley (2) introduit la notion de lobes prostatiques. Selon lui, la prostate serait composée de 5 lobes (antérieur, postérieur, médian et 2 latéraux) issus de 5 bourgeons épithéliaux, développés à partir du sinus urogénital. Néanmoins, il faudra

attendre la fin du 20^{ème} siècle et le modèle de Mac Neal pour voir apparaître la notion d'anatomie zonale de la prostate. Cette description est orientée vers la localisation de la pathologie et donc vers la chirurgie. Le modèle de description de Mac Neal est aujourd'hui encore le modèle utilisé et reconnu (3).

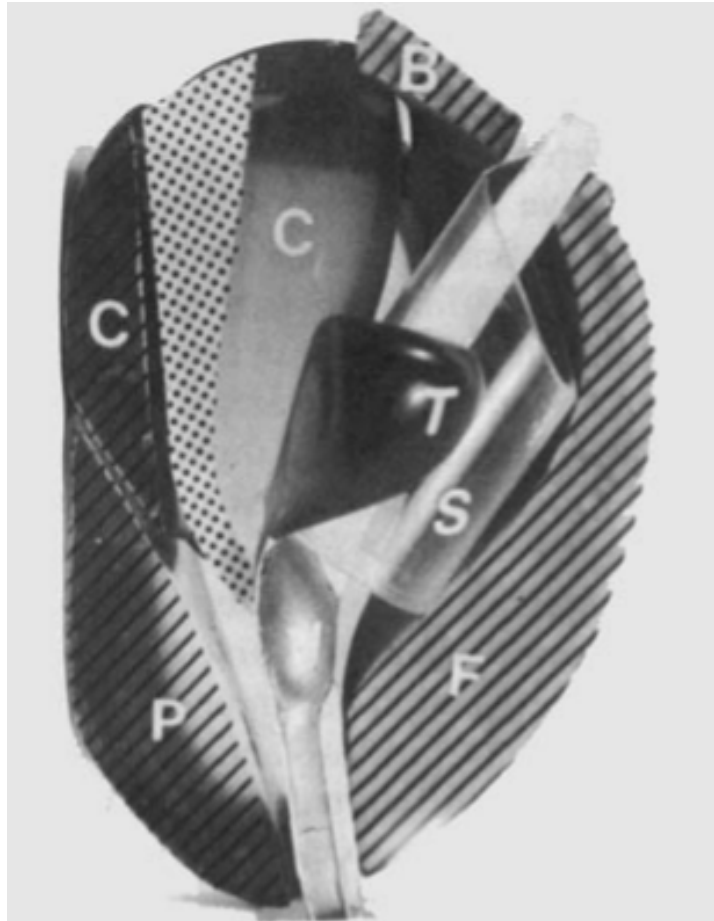


Figure 3 : Description anatomique de la prostate, selon Mac Neal (3). Coupe sagittale.
F : Zone fibro-musculaire ; P : Zone périphérique ; C : Zone centrale ; T : Zone transitionnelle ;
S : Sphincter ; B : col de la vessie

La prostate est ainsi découpée en 4 zones (Figure 3) :

- Une *zone centrale*, située en arrière de l'urètre et de la zone transitionnelle. Elle entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base de la prostate. Elle constitue environ 25% de la masse prostatique.
- Une *zone transitionnelle* située autour de l'urètre prostatique. Elle est formée de deux lobes. Cette zone est le siège de l'hyperplasie bénigne de prostate.

- Une *zone fibro-musculaire*, antérieure, développée à partir du col vésical et du sphincter strié. Cette zone est dépourvue de glande prostatique. Elle est constituée exclusivement de fibres musculaires lisses et striées.
- Une *zone périphérique* qui entoure l'ensemble de la glande et des autres zones. Elle constitue 70% de la masse glandulaire prostatique. Elle est le siège de la majorité des cancers de prostate.

1.2 Embryologie de la prostate

La description embryologique de la prostate apparaît bien après les premières descriptions anatomiques sur dissections cadavériques. Il faudra en effet attendre le milieu de 20^{ème} siècle et les travaux de Gil Vernet (4) pour introduire le lien entre les notions embryologiques et structurelles de la prostate et leur importance dans la pathologie prostatique.

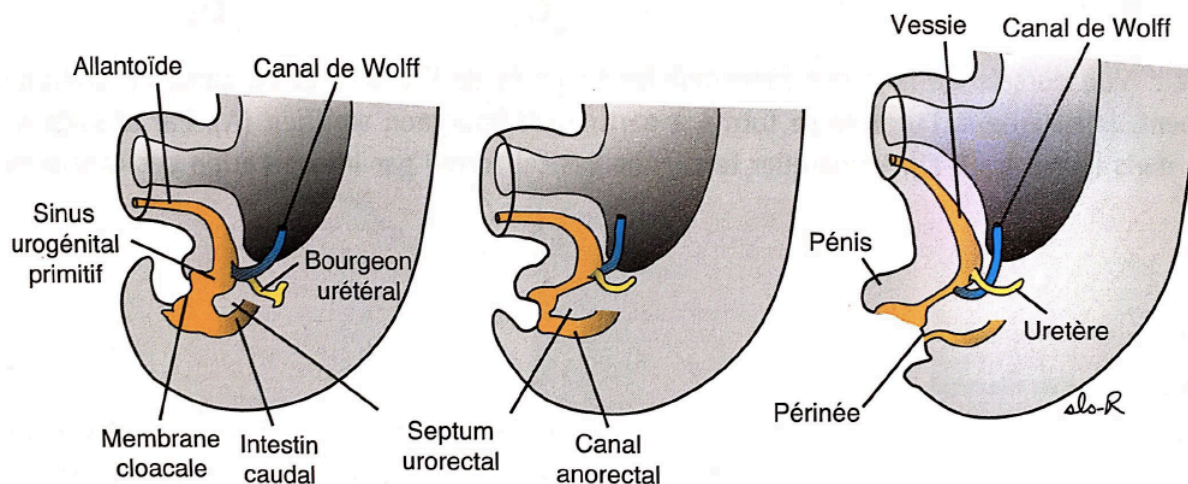


Figure 4 : Division du cloaque (5)

Au stade initial, l'embryon comporte une région terminale commune appelée cloaque (figure 4). C'est entre la 4^{ème} et la 7^{ème} semaine de développement qu'apparaît le septum urorectal. Ce dernier va diviser le cloaque en deux : le sinus urogénital primitif en antérieur et le canal anorectal en postérieur. A noter que le septum urorectal est composé d'une lame de

mésoderme et son extrémité distale constitue le noyau fibreux central du périnée. Cela va ainsi permettre de comprendre la relation entre l'anatomie zonale et la pathologie prostatique. De ce sinus urogénital va se développer la prostate, la vessie, l'urètre ainsi que les glandes accessoires (figure 5).

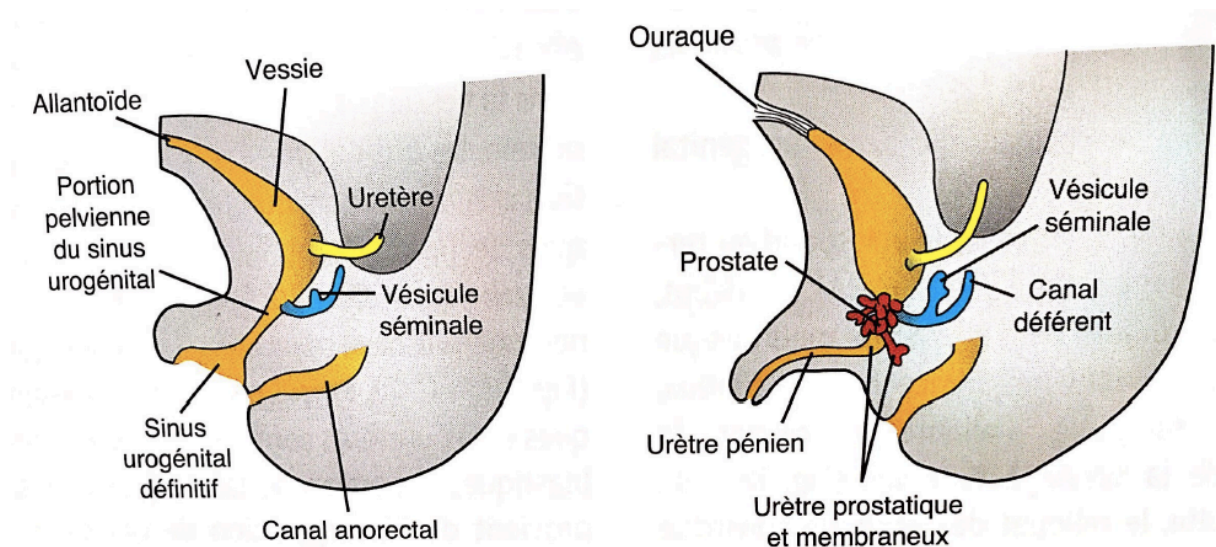


Figure 5 : Développement du sinus urogénital (5)

La compréhension de l'origine embryologique permet ainsi de montrer que la prostate n'est pas composée d'une structure homogène. Ainsi deux zones sont définies : une partie crâniale ou centrale d'origine mésodermique et une partie caudale ou périphérique d'origine endodermique. C'est grâce à cette double origine que va découler l'anatomie zonale et les différentes atteintes pathologiques de la prostate (hyperplasie bénigne de prostate et cancer de prostate).

1.3 Rôle de la prostate

La prostate est une glande annexée à l'appareil génital masculin. Elle est le point de réunion du système urinaire et sexuel de l'homme. Elle joue donc deux rôles :

- *Sur le plan urinaire*, le rôle de la prostate peut être considéré comme accessoire à l'état normal. Elle joue un rôle dans l'obstruction urinaire lors de l'apparition d'une hyperplasie bénigne de prostate.
- *Sur le plan sexuel*, elle sécrète le liquide prostatique qui compose environ 1/3 de l'éjaculat. Ce liquide a pour fonction d'assurer la mobilité des spermatozoïdes. Au moment de l'éjaculation, ce liquide est évacué en même temps que les spermatozoïdes et le liquide séminal, via les deux canaux éjaculateurs qui traversent la prostate.

2. Épidémiologie du cancer de prostate

2.1 Incidence, taux de mortalité et survie

Le cancer de prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Parmi les pays de l'Union Européenne, la France présente le 3^{ème} taux d'incidence derrière la Suède et l'Irlande. Entre 1980 et 2005, l'incidence du cancer de prostate a augmenté de façon importante avant d'atteindre son pic en 2005 avec environ 63 000 nouveaux cas. Depuis, ce taux ne cesse de décroître. En 2013, il s'établissait à un peu plus de 48 000 nouveaux cas et les projections pour 2017 donnent un taux d'incidence estimé entre 42 000 (hypothèse basse) et 53 000 nouveaux cas (hypothèse haute) (Figure 6) (6). Cette variation importante de l'incidence du cancer de prostate peut s'expliquer par sa dépendance de la pratique du dosage du PSA. En effet, après une diminution importante de la prescription du PSA dans les années 2010 du fait du débat sur le dépistage généralisé, la pratique du PSA tend à remonter depuis 2015.

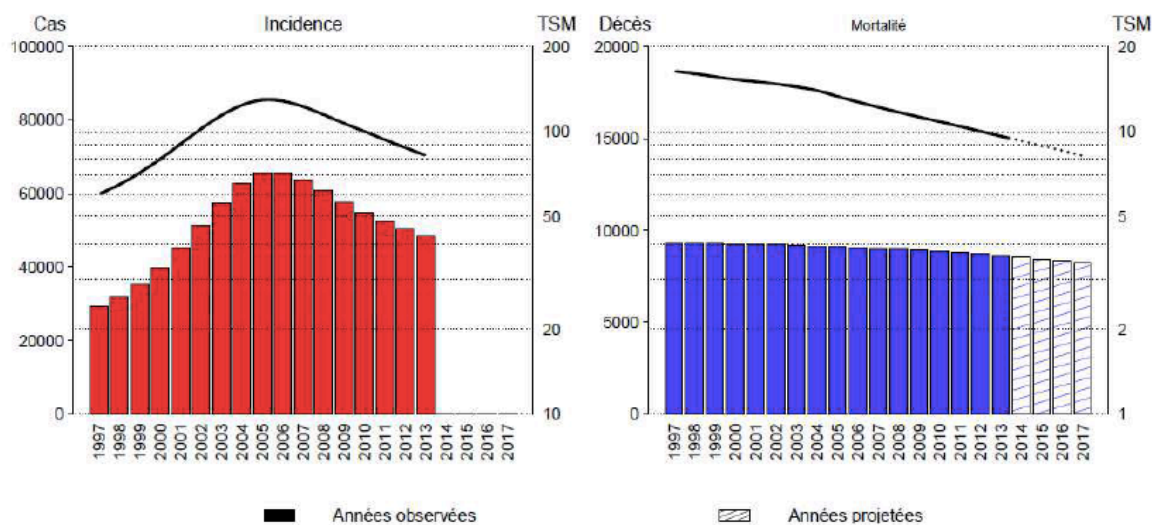


Figure 6 : Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et taux standardisé monde correspondant (courbe) en France métropolitaine (6)

Le cancer de prostate est la cinquième cause de décès par cancer tous sexes confondus, et est le troisième cancer en termes de décès chez l'homme. Néanmoins, l'évolution de la mortalité est différente de celle de l'incidence (figure 6). En effet, la mortalité diminue depuis plus de 20 ans, passant de près de 9 300 décès à la fin des années 1990 à 8 625

en 2012. La poursuite de cette baisse se confirme en 2017, avec un nombre estimé de décès de 8 207. Cette diminution serait due à deux facteurs : un diagnostic plus précoce de la maladie et une amélioration de la prise en charge des formes métastatiques (7).

| | Survie à 1 an | | Survie à 5 ans | | Survie à 10 ans | |
|-----------|---------------|-------------|----------------|-------------|-----------------|-------------|
| | Observée | Nette | Observée | Nette | Observée | Nette |
| 1989-1993 | 86% [85-87] | 91% [91-92] | 53% [52-54] | 72% [70-73] | 30% [29-31] | 56% [53-59] |
| 1994-1998 | 90% [89-90] | 94% [94-95] | 62% [61-63] | 79% [78-81] | 41% [40-42] | 67% [65-69] |
| 1999-2004 | 94% [93-94] | 97% [97-98] | 74% [73-75] | 90% [89-91] | 55% [54-56] | 84% [83-85] |
| 2005-2010 | 96% [95-96] | 98% [98-99] | 81% [81-82] | 94% [94-95] | ND | ND |

Figure 7 : Évolution de la survie nette et observée à 1,5 et 10 ans (8)

Parallèlement à la diminution de la mortalité, la survie des patients atteints d'un cancer de prostate a augmenté. En effet, la survie nette à 5 ans est passée de 72% sur la période 1989-1993 à 94% sur 2005-2010 (figure 7).

2.2 Facteurs de risques

Deux facteurs de risques sont aujourd'hui unanimement reconnus : les origines ethniques et les antécédents familiaux.

L'origine ethnique afro-antillaise est un facteur de risque de développer un cancer de prostate, contrairement à l'origine caucasienne ou asiatique. En effet, pour exemple, l'incidence aux Antilles Françaises est presque deux fois plus importante qu'en France métropolitaine (192,9 versus 97,7 en 2011) (8).

Les antécédents familiaux de cancer de prostate sont également bien connus comme étant un autre facteur de risque. Le caractère héréditaire du cancer de prostate est considéré lorsque le patient présente 3 cas de cancer de prostate chez des apparentés au premier ou second degré. Ce nombre est abaissé à 2 en cas de cancers diagnostiqués avant 55 ans chez les apparentés (recommandations AFU) (7).

D'autres facteurs sont avancés comme l'alimentation (riche en graisses animales) ou plus récemment dans l'actualité, l'utilisation de pesticide comme le chlordécone, mais leurs implications restent à démontrer.

2.3 Diagnostic précoce

En France, le cancer de prostate ne bénéficie pas d'un protocole de dépistage de masse, contrairement à d'autres cancers (colorectal, sein et col de l'utérus). En effet, de nombreuses questions autour de la mise en place de ce dépistage de masse restent posées, comme la population cible, l'impact réel en termes de diminution de mortalité et de survie, et également concernant le risque de sur-traitement que cette pratique peut entraîner. Néanmoins, les recommandations françaises (AFU) et européennes (EAU) soulignent l'intérêt de la réalisation, après discussion et information avec le patient, d'un dosage du PSA associé à un toucher rectal à partir de 50 ans dans la population générale, et à partir de 45 ans pour les patients présentant des facteurs de risques. Les points clés du diagnostic précoce reposent donc sur une stratégie individualisée en fonction des caractéristiques individuelles, des facteurs de risques ainsi que de la valeur du PSA (7) :

- Homme en bon état de santé et ayant une espérance de vie > 10 ans
- Après une information individuelle claire indispensable
- Dépistage reposant sur la recherche de facteurs de risques (antécédents familiaux et origines ethniques), un toucher rectal et un dosage de PSA
- Dépistage de 50 à 75 ans, pouvant être abaissé à 45 ans en cas de facteurs de risques
- Procédure à répéter tous les 2 ans mais l'intervalle optimal n'est pas défini actuellement.

La controverse concernant le dépistage du cancer de prostate est née suite à la publication d'une étude randomisée ne montrant pas de bénéfice en termes de mortalité spécifique : *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)* (9). Néanmoins, cette étude présentant d'importants biais, a été contredite et invalidée par la suite par deux autres études randomisées de grande ampleur : *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* (10) et l'étude de Göteborg (11). Chacune d'elles montraient respectivement un gain de survie spécifique en faveur du dépistage de 21% à 13 ans et de 42% à 15 ans.

3. Diagnostic du cancer de prostate

3.1 Diagnostic clinique et biologique

3.1.1 Toucher rectal

Le diagnostic du cancer de prostate est réalisé le plus souvent chez un patient asymptomatique. En effet, au stade localisé, ce cancer n'est habituellement responsable d'aucun signe fonctionnel. La présence de symptômes doit avant tout faire évoquer une maladie disséminée. Le diagnostic clinique est basé sur la réalisation d'un toucher rectal qui apprécie les contours (asymétrie), la consistance (fermeté d'une zone) et la présence ou non d'un nodule dur au niveau d'un lobe. Toute anomalie au toucher rectal doit conduire à la réalisation de biopsies de prostate.

3.1.2 PSA

Le PSA est l'antigène spécifique de la prostate, il a été décrit pour la première fois en 1979 par Wang et al. (12). Bien qu'il soit exclusivement sécrété par la prostate, il n'est pas spécifique du cancer, en effet d'autres pathologies comme l'hyperplasie de prostate ou la prostatite peuvent augmenter son taux de façon permanente ou transitoire. Actuellement, la valeur seuil normale du PSA total est à 4 ng/ml pour l'ensemble de la population tout âge confondu. Toute valeur supérieure à la normale doit également conduire à la réalisation de biopsies de prostate.

3.2 Biopsies de prostate

Le diagnostic du cancer de prostate est un diagnostic anatomopathologique. Il ne peut s'obtenir que par la réalisation de biopsies de prostate. Ces dernières sont donc indispensables avant la mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée. Il s'agit d'un examen de seconde ligne, après réalisation du toucher rectal et le dosage du PSA, car elles présentent une morbidité significative avec un risque d'infections urinaires symptomatiques

de l'ordre de 5%. Ainsi, elles doivent donc être réalisées pour la première fois dans 3 cas de figure:

- élévation isolée du PSA avec un toucher rectal normal
- PSA < 4 ng/mL et toucher rectal anormal
- élévation de PSA et toucher rectal anormal

L'AFU a édité des recommandations pour la bonne pratique des biopsies de prostate, ainsi leur réalisation est bien codifiée (13):

3.2.1 Phase pré-biopsique

Il s'agit d'un moment important consacré à l'information (orale et écrite) du patient d'une part, et à la recherche de facteurs de risques et de contre-indications à la réalisation de biopsies de prostate d'autre part (allergie, risque hémorragique). Le patient doit également être informé des risques liés à leur réalisation : rétention aigüe d'urine, douleurs, prostatite aigüe, complications hémorragiques. La réalisation d'une antibioprophylaxie est également recommandée afin de limiter le risque infectieux. Elle est réalisée par la prise de fluoroquinolones systémiques (2 comprimés d'ofloxacine 200mg ou 1 comprimé de ciprofloxacine 500mg) per os deux heures avant la réalisation du geste. Aucune préparation cutanée ou rectale n'est recommandée avant la réalisation des biopsies de prostate.

3.2.2 Procédure de réalisation des biopsies de prostate

Il existe deux voies d'abord pour la réalisation des biopsies de prostate :

- *Voie transrectale* (figure 8) : elle est actuellement celle privilégiée pour des raisons pratiques car les biopsies peuvent être réalisées sous anesthésie locale. Elle a supplanté les biopsies digito-guidées faites par le passé. Cette technique permet une bonne cartographie de la zone postérieure, néanmoins, elle est moins performante pour la zone antérieure et l'apex prostatique. Le patient est installé sur une table gynécologique en position de la taille ou en décubitus latéral. L'examen commence par la réalisation d'un toucher rectal à la recherche d'anomalies. Une sonde d'échographie transrectale préalablement lubrifiée est introduite. La glande prostatique est alors examinée par échographie. Une anesthésie locale

est recommandée par réalisation d'un bloc péri-prostatique avant la réalisation des biopsies. Le nombre et les sites de prélèvement dépendent de l'examen clinique, des résultats de l'IRM ainsi que du schéma biopsique utilisé (sextant, étendu, ou de saturation).

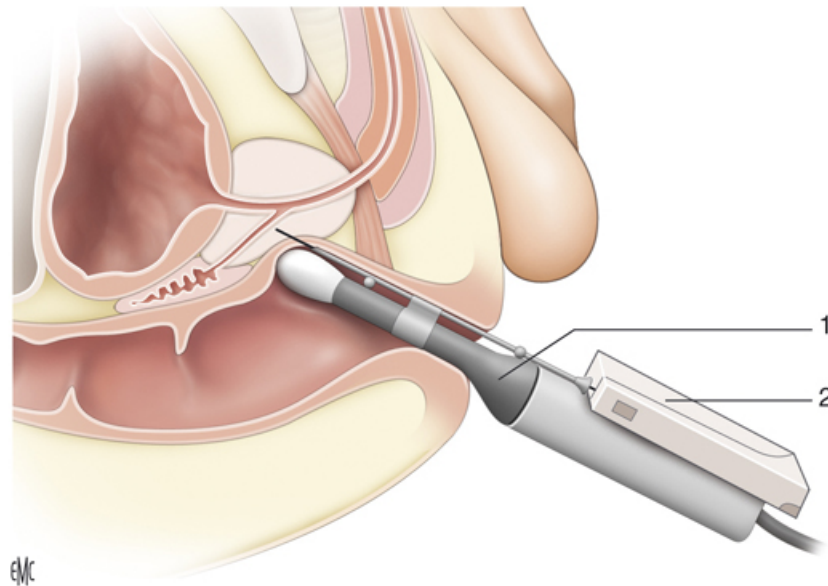


Figure 8 : Biopsies de prostate transrectales sous contrôle échographique. 1. Sonde échographique endorectale ; 2. Pistolet à biopsie (14)

- *Voie transpérinéale* (figure 9) : cette voie d'abord est moins utilisée que la précédente. Elle est apparue avec les techniques de traitement focal des cancers de prostate. Le patient est installé en position de la taille, et à l'aide d'une grille de repérage positionnée au niveau du périnée, la quasi-totalité de la prostate peut ainsi être biopsiée. Elle présente comme avantages l'absence de contamination par les germes rectaux et surtout la réalisation de prélèvements précis au sein de toute la prostate, y compris l'apex, et la zone antérieure. Cependant, elle nécessite une anesthésie générale ou locorégionale et présenterait une morbidité plus importante avec un risque plus important d'hématurie et de rétention aiguë d'urine (15). Néanmoins, une méta-analyse récente ne montre pas de différence, en termes de complications, avec la voie transrectale même si elle est plus douloureuse et nécessite une anesthésie plus importante (16).

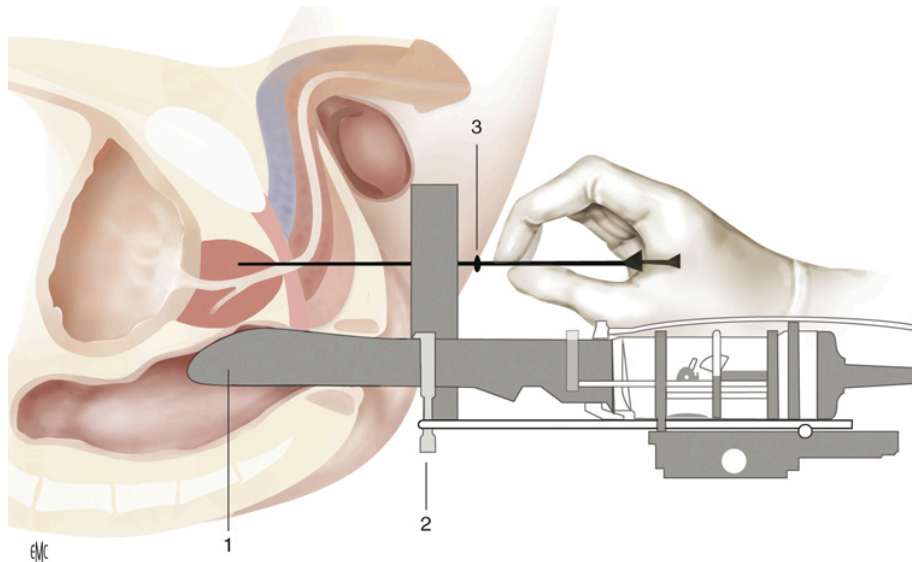


Figure 9 : Biopsies transpérinéales échoguidées. 1. Sonde d'échographie ; 2. Grille ; 3. Aiguille (14)

3.2.3 Suivi post-procédure

La grande majorité des biopsies de prostates sont réalisées en ambulatoire. Avant la sortie du patient, l'équipe soignante s'assure de l'absence de complication immédiate telles qu'un saignement ou une rétention aigüe d'urine.

3.3 Cancer de prostate : classifications

3.3.1 Le score de Gleason

La classification histologique des cancers de prostate est faite selon le score de Gleason. Décrit en 1966 par Donald Gleason, il permet de caractériser le degré de différenciation de la tumeur prostatique (17). Le score de Gleason est un score histopronostique essentiel dans la prise en charge des cancers de prostate. Il est fondé sur trois règles :

- Au sein d'une même prostate, il peut coexister plusieurs populations tumorales
- Ces populations tumorales peuvent être de grades différents
- Plus l'architecture de la glande est détruite, plus le pronostic est mauvais.

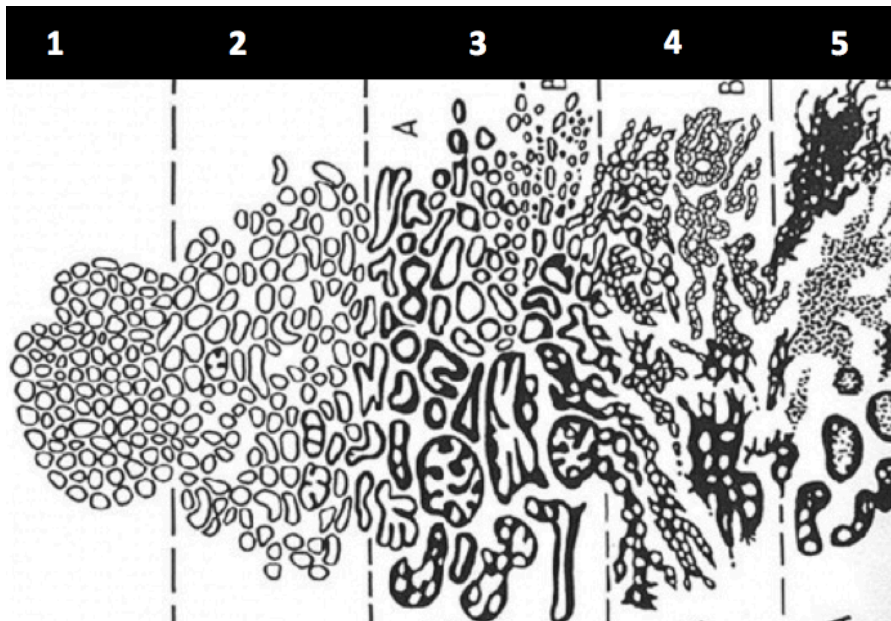


Figure 10 : Schéma des différents grades de Gleason (18)

Donald Gleason avait ainsi classé l'architecture du tissu tumoral prostatique en cinq grades en fonction de sa différenciation (figure 10). Le grade 1 représentant une tumeur bien différenciée proche du tissu prostatique sain, et le grade 5 représente quant à lui une tumeur peu différenciée de mauvais pronostic.

| Score de Gleason | Risque de mortalité du au cancer (%) | Mortalité spécifique du CaP (%) |
|------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 2-4 | 4-7 | 8 |
| 5 | 6-11 | 14 |
| 6 | 18-30 | 44 |
| 7 | 42-70 | 76 |
| 8-10 | 60-87 | 93 |

Figure 11 : Mortalité et mortalité spécifique du cancer de prostate en fonction du score de Gleason. CaP : cancer de prostate (19)

Ainsi, le score de Gleason est constitué par la somme des deux grades les plus largement représentés. Le premier chiffre correspond au contingent majoritaire et le second chiffre au contingent le plus agressif. Il peut donc théoriquement varier entre un score 2 (noté 1+1) pour une tumeur bien différenciée de bon pronostic et un score 10 (noté 5+5) pour une tumeur peu différenciée de mauvais pronostic (figure 11). Néanmoins, cette classification a

été réévaluée et modifiée en 2005 (20) puis en 2014 (21) par un consensus d'anatomopathologistes, lors de la conférence de consensus de l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP). Les grades de Gleason 1 et 2 ont ainsi été supprimés. Le score de Gleason n'est alors plus constitué que de trois grades allant de 3 à 5 et s'étend donc de 6 (3+3) à 10 (5+5) suivant le degré de différenciation de la tumeur prostatique. Cette nouvelle classification a ainsi permis de définir 5 groupes de pronostics et d'agressivité :

- Groupe 1 : Score de Gleason 6 (3+3)
- Groupe 2 : Score de Gleason 7 (3+4)
- Groupe 3 : Score de Gleason 7 (4+3)
- Groupe 4 : Score de Gleason 8 (4+4, 3+5, 5+3)
- Groupe 5 : Score de Gleason 9 ou 10

3.3.2 Classification TNM

| | |
|-----------------------------------|---|
| T Tumeur primitive | <p>T0 : tumeur primitive non retrouvée</p> <p>T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie</p> <p>T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5</p> <p>T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason ≥ 7 ou présence de grade 4 ou 5</p> <p>T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA</p> <p>T2 : tumeur limitée à la prostate</p> <p>T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins</p> <p>T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes</p> <p>T2c : tumeur atteignant les deux lobes</p> <p>T3 : extension au-delà de la prostate</p> <p>T3a : extension extra-prostatique uni-ou bilatérale</p> <p>T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale</p> <p>T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)</p> |
| N Ganglions régionaux | <p>Nx : ganglions régionaux non évalués</p> <p>N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : atteinte ganglionnaire régionale</p> <p>N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)</p> |
| M Métastases à distance | <p>Mx : métastases à distance non évaluées</p> <p>M0 : absence de métastase à distance</p> <p>M1 : métastases à distance</p> <p>M1a : atteinte des ganglions non régionaux</p> <p>M1b : atteinte osseuse</p> <p>M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse</p> |

Figure 12 : Classification TNM du cancer de prostate (22)

3.3.3 La classification d'Amico

Apparue en 1998, la classification d'Amico (23) a proposé de classer les cancers de prostate en trois niveaux en fonction de leurs risques de progression (faible, intermédiaire et élevé). Cette classification clinique, biologique et anatomopathologique est basée suivant trois critères : le score de Gleason, le PSA et le stade clinique au toucher rectal (figure 13). Elle permet ainsi de définir différents stades de la maladie afin d'en adapter le niveau de prise en charge.

| | Faible risque | Risque intermédiaire | Haut risque |
|----------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------|
| Stade Clinique | ≤ T2a | T2b | T2c-T3a |
| Score de Gleason | et ≤ 6 | ou 7 | ou > 7 |
| PSA sérique (ng/ml) | et < 10 | ou > 10 et < 20 | ou > 20 |

Figure 13 : Score d'Amico (23)

4. Différents protocoles de biopsies de prostate

Actuellement, le protocole standard recommandé pour la réalisation de biopsies de prostate est un schéma étendu de 12 prélèvements (7,13). Néanmoins, d'autres protocoles sont utilisés ou ont été utilisés par le passé.

4.1 Schéma à 6 biopsies dit « en sextant »

Il s'agit du protocole le plus ancien décrit par Hodge et al. en 1989 (24). Dans ce schéma, il est réalisé seulement 6 biopsies prostatiques, 3 dans le lobe droit et 3 dans le gauche en allant de la base à l'apex. Ce schéma n'est plus recommandé actuellement car il présente un taux de détection de cancers de prostate inférieur de 30% par rapport aux autres schémas (25). En effet, il ne procède qu'à une évaluation limitée de la zone périphérique de la prostate (figure 14).

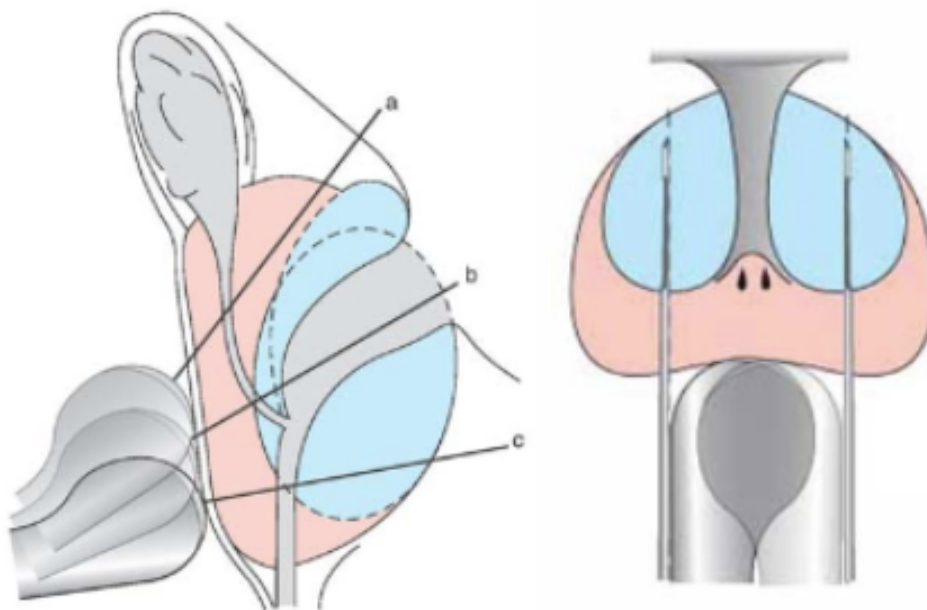


Figure 14 : Schéma en sextant. Bleu : zone transitionnelle ; Rose : zone périphérique ; a : base ; b : tiers moyen ; c : apex (13)

4.2 Schéma à 12 biopsies dit « étendu »

Il s'agit actuellement du schéma standard recommandé par l'AFU et l'EAU (figure 15). Dans ce schéma, il est réalisé, pour chaque lobe, un prélèvement médio-lobaire et latéral au niveau de la base, de la partie médiane et de l'apex de la prostate. Le passage de 6 à 10 puis finalement 12 biopsies de prostate date de la fin des années 1990 et le début des années 2000. En effet, plusieurs études ont montré une supériorité significative dans la détection du cancer sans augmentation de la morbidité par rapport au schéma en sextant (26–28). Dans ce schéma, toutes les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (zone rose).

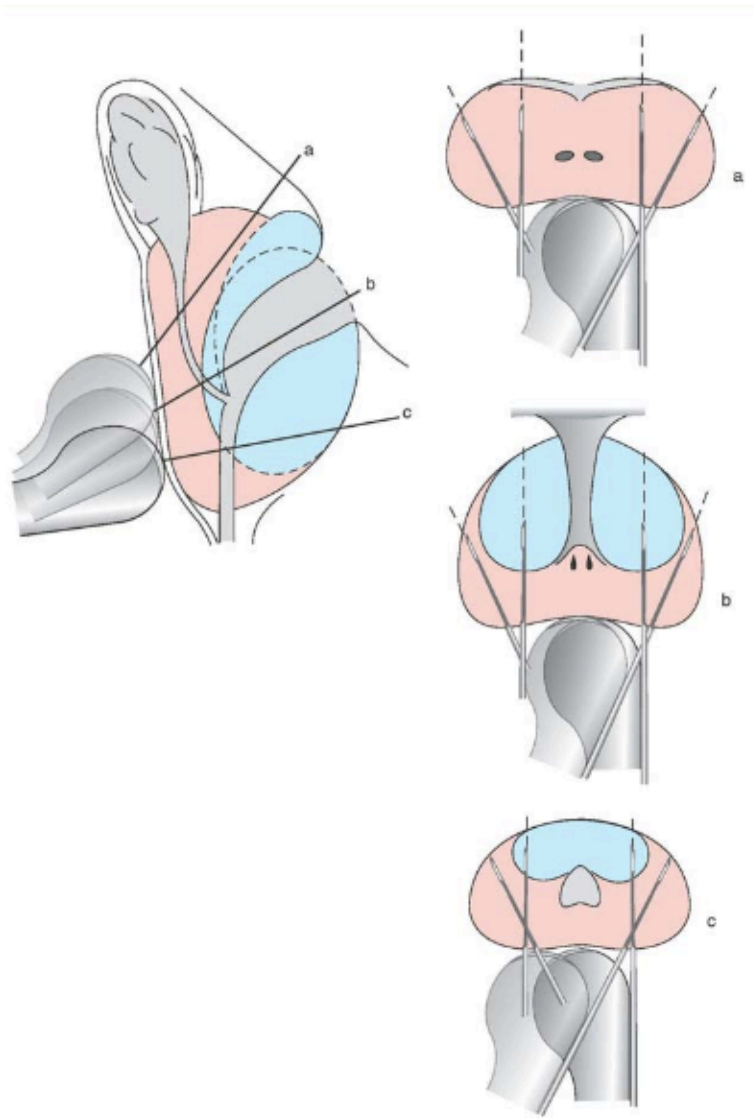


Figure 15 : Schéma à 12 biopsies dit « étendu » Bleu : zone transitionnelle ; Rose : zone périphérique ; a : base ; b : tiers moyen ; c : apex (13)

4.3 Schéma de 18 à 21 biopsies dit « de saturation »

Ce schéma n'est actuellement pas recommandé en première intention dans le dépistage du cancer de prostate (7). Néanmoins, il trouve sa place en cas de deuxième série de biopsies, principalement quand le nombre de biopsies initiales est faible ou que les biopsies sont négatives (29). Dans ce schéma, il est réalisé, dans chaque lobe de la prostate, 3 biopsies dans la zone sextant (45 degrés), 3 dans la zone périphérique (80 degrés), 3 dans la zone de transition et plus ou moins 3 en zone médiane pour l'apex, la partie moyenne et la base (figure 16) (30).

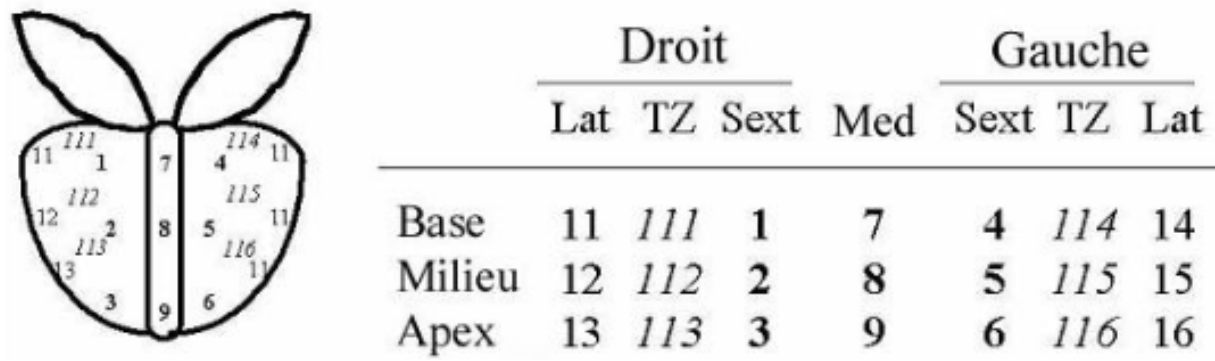


Figure 16 : Schéma à 21 biopsies dit « de saturation » (30)

Initialement, Boccon-Gibod et al. (31) montra que la réalisation en seconde intention de biopsies de saturation (entre 18 et 36), après le diagnostic de cancer de prostate sur une biopsie permettait dans 70 % des cas de mettre en évidence une tumeur prostatique significative nécessitant un traitement. Par la suite, Delongchamps et al. (32) et Pepe et al. (33) ont montré que le fait d'augmenter le nombre de biopsies de saturation au-delà de 18 n'améliorait pas le taux de détection de cancer de prostate.

Actuellement, les données de la littérature sont contradictoires concernant l'intérêt des biopsies de saturation dans le dépistage du cancer de prostate. Plusieurs études ont montré un intérêt du schéma de saturation comparé au schéma étendu ou en sextant lors de la réalisation de biopsies de réévaluation, surtout chez des patients ayant eu une première série négative de biopsies de prostate (34,35). Elles permettraient chez ces patients de

détecter des cancers situés principalement dans la zone antérieure de la prostate. Néanmoins, elles présentent un risque de rétention aiguë d'urine supérieur au protocole étendu.

Concernant leur utilisation en première intention, plusieurs études montrent une supériorité du protocole de saturation (30,36–38). En effet, elles montrent un taux de détection du cancer, lors de la première série de biopsies, estimé entre 40 et 50% contre des taux de 30 à 40 % pour le schéma étendu standard recommandé. Ces résultats ont également été confortés dans une méta-analyse incluant au total près de 12 000 patients (39). Cette étude met en avant la supériorité du protocole de saturation avec un taux de détection du cancer de prostate de l'ordre 39% contre un taux de 34% dans le groupe de biopsies étendues. En analyse de sous-groupes, la réalisation du protocole de saturation en première intention présente une supériorité dans la détection des cancers de prostate chez les patients ayant un PSA < 10 ng/ml ou un volume prostatique > 40 ml ou une densité du PSA < 0,25 ng/ml. Cependant, ces résultats sont à nuancer. En effet, le degré d'hétérogénéité était important entre les différentes études incluses dans cette méta-analyse et une partie des analyses ont été effectuées en analyses de sous-groupes. Par ailleurs, d'autres études ne montrent pas de différence en terme de détection du cancer de prostate en première intention (40,41).

Du fait de ces données contradictoires de la littérature, actuellement, le protocole étendu est le protocole recommandé en première intention. Le protocole de saturation semble avoir sa place en seconde intention en présence d'une forte suspicion de cancer.

4.4 Biopsies ciblées guidées par IRM

Les performances de détection des cancers de prostate grâce à l'IRM ne cessent de progresser. Elles ont été évaluées dans plusieurs études où il a été montré que l'IRM présentait un taux de détection supérieur à 80% en cas de volume tumoral de plus de 0.5 ml et/ou d'un score de Gleason supérieur ou égale à 7 (figure 17) (42–44). Parallèlement, d'autres études ont précisé ce taux de détection en rapportant une faible sensibilité de l'IRM dans la détection des cancers de faible risque (45–47). L'IRM, même si son évaluation locale n'est pas parfaite, semble augmenter la prédiction du stade et de l'agressivité locale du cancer lorsqu'elle est associée aux données cliniques et biologiques.

| Score de Gleason | Volume tumoral (ml) | | |
|-----------------------|---------------------|-----------|-----------|
| | < 0.5 | 0.5 – 2 | > 2 |
| Gleason 6 | 21 – 29 % | 43 – 54 % | 67 – 75 % |
| Gleason 7 | 63 % | 82 – 88% | 97 % |
| Gleason > 7 | 80 % | 93 % | 100 % |

Figure 17 : Taux de détection du cancer de prostate en fonction du volume tumoral et du score de Gleason (48)

Actuellement, dans le cadre du diagnostic du cancer de prostate, l'IRM est recommandée seulement avant d'effectuer une seconde série de biopsies de prostate (niveau de preuve 2, grade B). Ces recommandations reposent sur plusieurs études ayant montré l'absence d'avantage à la réalisation de l'IRM et de biopsies ciblées dans le diagnostic initial du cancer de prostate par rapport au schéma de biopsies standard réalisé par échographie (49–51). La recherche du protocole optimal pour le diagnostic du cancer de prostate entraîne la réalisation d'une multitude d'études comparant les biopsies randomisées seules versus l'IRM et les biopsies ciblées. Defontaines et al. (52) a montré que le protocole optimal semblait être la réalisation de douze biopsies randomisées (protocole étendu) avec l'ajout de biopsies ciblées par IRM sur les lésions ciblées. D'autres études ont montré que l'ajout de l'IRM à un protocole de biopsies de saturation n'apportait pas d'intérêt dans la prévision des cancers de hauts risques ou extra-capsulaires (53). Cependant, ces études sont non randomisées et de petits effectifs.

L'amélioration des performances de l'IRM dans la détection des cancers de prostate promet dans les années à venir l'apparition de nouvelles études de comparaison afin de définir le meilleur protocole alliant la clinique, la biologie, l'anatomopathologie et l'imagerie dans la détection des cancers de prostate.

5. La Surveillance active

5.1 Définition

5.1.1 Abstention – surveillance (Watchful Waiting)

L'abstention-surveillance (Watchful Waiting) est un traitement différé à visée palliative chez des patients ayant un cancer de prostate initialement localisé mais dont les comorbidités et/ou l'âge leur donnent une probabilité de survie limitée (< 10 ans). Cette prise en charge est avant tout orientée vers les symptômes liés à la progression de la maladie (résection transurétrale de prostate, radiothérapie ou traitement hormonal si lésions métastatiques symptomatiques).

5.1.2 Surveillance active

La surveillance active est également un traitement différé du cancer de prostate, mais à visée curative. Cette option thérapeutique a pour but de déplacer le moment du traitement curatif pour des cancers ayant un faible risque de progression ou une évolution très lente chez des patients ayant une espérance de vie longue, c'est-à-dire supérieure à 10 ans. Pour cela, des critères stricts et un suivi régulier sont nécessaires.

5.2 Protocole de surveillance active

5.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion en surveillance active des patients atteints d'un cancer de prostate diffèrent dans la littérature. Néanmoins, toutes les études présentent au minimum, comme critères d'inclusion, le dosage sanguin du PSA, le score histo-pronostique de Gleason ainsi que le stade clinique au toucher rectal. En résumé, ce sont les trois critères du score d'Amico qui sont principalement utilisés avant l'inclusion des patients en surveillance active (54,55). Certaines études utilisent, en plus de ces trois critères, la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, longueur d'envahissement par carotte) (56–60). La

densité du PSA est également utilisée en complément des critères ci-dessus (61,62). Les différents protocoles de surveillance active publiés sont résumés dans la figure 18.

| | Score de Gleason | PSA (ng/mL) | Stade clinique | Nombre de biopsies positives | Pourcentage d'envahissement par biopsie positive | Densité du PSA (ng/mL par mL) |
|------------------------------|------------------|-------------|----------------|------------------------------|--|-------------------------------|
| University of Toronto (38) | ≤ 3 + 3 | ≤ 10 | - | - | - | - |
| Göteborg (39) | ≤ 3 + 3 | ≤ 10 | T1 | - | - | - |
| UCSF (40) | ≤ 3 + 3 | ≤ 10 | T1 - T2a | - | ≤ 33 % | - |
| Beaumont Hospital (41) | ≤ 3 + 3 | ≤ 10 | T1 | ≤ 2 | ≤ 50 % | - |
| Université de Miami (42) | ≤ 3 + 3 | ≤ 10 | T1 - T2a | ≤ 2 | ≤ 20 % | - |
| Royal Marsden Hospital (43) | ≤ 3 + 3 | < 15 | T1 - T2 | - | ≤ 50 % | - |
| SURACAP (44) | ≤ 3 + 3 | ≤ 10 | T1 - T2a | ≤ 2 | ≤ 3 mm | - |
| PRIAS (45) | ≤ 3 + 3 | ≤ 10 | T1 - T2 | ≤ 2 | - | ≤ 0,2 |
| John Hopkins University (46) | ≤ 3 + 3 | - | T1 | ≤ 2 | ≤ 50 % | ≤ 0,15 |

Figure 18 : Différents protocoles de surveillance active

Actuellement, aucune recommandation formelle n'existe quant à l'utilisation de tous ces critères du fait de l'absence d'étude comparative. Néanmoins, le but de ces critères est de sélectionner au mieux les patients éligibles à la mise en route d'un protocole de surveillance active dans la prise en charge d'un cancer de prostate. C'est pour cela que les recommandations européennes et françaises proposent comme critères de mise en place d'un protocole de surveillance active :

- Faible risque d'Amico (PSA < 10 ng/ml, score de Gleason = 6 et ≤ T2a)
- 1 à 2 biopsies positives sur au moins 10 biopsies
- < 50% d'envahissement tumoral par biopsie

5.2.2 Quid du score de Gleason 7 (3+4) ?

Depuis la nouvelle classification proposée par l'ISUP (21) et la séparation en deux groupes pronostics des scores de Gleason 7 (3+4 ou 4+3), la question s'est posée de proposer un protocole de surveillance active pour le groupe 2, c'est-à-dire pour les cancers de prostate ayant un score de Gleason 7 (3+4). Actuellement, les recommandations françaises ne réalisent pas la différence entre les deux groupes. Ainsi, une sortie de surveillance active est recommandée (niveau de preuve 2, grade B) dès la présence d'un score de Gleason à 7 sur les biopsies (7).

Les recommandations européennes, quant à elles, sont moins strictes. Elles proposent la possibilité de mettre en place un protocole de surveillance active chez des patients présentant un score de Gleason 7 (3+4) avec moins de 10% de grade 4 en fonction d'autres critères de sélection. Cela a été repris dans les recommandations récentes de l'*American Society Clinical Oncology* (ASCO) (63). Néanmoins, plusieurs études ont montré une augmentation du risque de cancer défavorable et de métastases comparée à un score de Gleason 6. (64,65).

5.2.3 Modalités de suivi

Tout comme les critères d'inclusion dans un protocole de surveillance active, les modalités de suivi des patients inclus diffèrent selon les études surtout en termes de fréquence de réalisation des différentes explorations. Néanmoins, elles incluent toutes une surveillance à la fois clinique, biologique et anatomopathologique du cancer de prostate. Le suivi est ainsi assuré par la réalisation d'un toucher rectal, du dosage du PSA et de biopsies de prostate répétées. L'AFU recommande la réalisation d'un PSA tous les 3 à 6 mois, avec un calcul du temps de doublement, un toucher rectal tous les 6 à 12 mois et la réalisation de biopsies de prostate de réévaluation entre 3 et 24 mois après la première série de biopsies.

Concernant le nombre de biopsies de réévaluation, comme pour le nombre de biopsies initiales, le sujet fait également débat dans la littérature. Actuellement, il est recommandé la réalisation de 12 biopsies comme lors de la première série de biopsies. En effet, certaines études n'ont pas montré de supériorité du schéma de saturation (41,66). Néanmoins, des

études récentes indiquent un intérêt du schéma de saturation lors de la réalisation de biopsies de réévaluation (34,67,68). Leurs résultats montrent une diminution du risque de détection ainsi que d'une agressivité moindre des cancers après la réalisation d'un protocole de saturation lorsque ce dernier est négatif.

5.2.4 Critères de sortie de surveillance active

Les critères de sortie de surveillance active sont également variables selon les études (54–62). Ils sont adaptés en fonction des critères d'inclusion en surveillance active de chaque étude. Néanmoins, tous s'accordent à dire que l'aggravation de l'un de leurs critères doit faire envisager une sortie de la surveillance active et la mise en route d'un traitement curatif. Le seul critère consensuel à toutes les études est l'aggravation du score de Gleason avec l'apparition d'un grade 4 (niveau de preuve 2, grade B). Le temps de doublement du PSA inférieur à 3 ans est également utilisé mais est un indicateur de faible puissance (69).

5.3 Résultats d'études prospectives

Malgré toutes ces incertitudes, il existe des données ayant confirmé la validité de la mise en place d'une surveillance active chez des patients atteints d'un cancer de prostate localisé de faible risque.

- L'essai randomisé PIVOT (70) a comparé la mortalité toutes causes confondues ainsi que la mortalité secondaire du cancer de prostate entre deux groupes : surveillance active et prostatectomie radicale. Il n'a pas été montré de différence en termes de survie globale ni spécifique entre les deux groupes après une durée médiane de suivi de 12,7 années.

- L'essai SPCG-4 (71) comparait également la survie globale et spécifique ainsi que le risque de métastases. Cette étude a montré un bénéfice en termes de survie globale et spécifique chez les patients traités par prostatectomie radicale. Néanmoins, cette étude comparait la prostatectomie radicale avec une abstention-surveillance (Watchful Waiting) et non un protocole de surveillance active, et par ailleurs, deux tiers de la population présentait un cancer de prostate de risque intermédiaire ou haut.

- L'essai randomisé multicentrique ProtecT (72) est le plus récent. Il visait à comparer la mortalité due au cancer de prostate à 10 ans de suivi à travers 3 groupes randomisés : surveillance active versus radiothérapie versus prostatectomie radicale. Aucune différence entre les groupes en termes de mortalité due au cancer de prostate, ni de mortalité toutes causes confondues n'a été montrée dans cette étude. Néanmoins, la progression de la maladie et le taux de métastases était plus important dans le groupe de surveillance active. La survie spécifique était identique entre les 3 groupes.

Ces études, et principalement les résultats de l'étude ProtecT, renforcent le principe d'une mise en route différée d'un traitement curatif du cancer de prostate. Cependant, la surveillance active doit être proposée chez des patients sélectionnés présentant un cancer de prostate de faible risque.

5.4 Intérêt d'un nomogramme ?

Des nomogrammes sont développés depuis plusieurs années en onco-urologie et particulièrement dans le cadre du cancer de la prostate. Ils sont établis à partir de plusieurs paramètres afin de prédire de façon statistique l'évolution et le pronostic du cancer. Les plus utilisés sont les tables de Partin (73), le nomogramme de Kattan et le score de CAPRA.

| PSA Range (ng/mL) | Pathologic Stage | Gleason Score | | | | |
|-------------------|--------------------------|---------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 2-4 | 5-6 | 3 + 4 = 7 | 4 + 3 = 7 | 8-10 |
| 0-2.5 | Organ confined | 95 (89-99) | 90 (88-93) | 79 (74-85) | 71 (62-79) | 66 (54-76) |
| | Extraprostatic extension | 5 (1-11) | 9 (7-12) | 17 (13-23) | 25 (18-34) | 28 (20-38) |
| | Seminal vesicle (+) | — | 0 (0-1) | 2 (1-5) | 2 (1-5) | 4 (1-10) |
| | Lymph node (+) | — | — | 1 (0-2) | 1 (0-4) | 1 (0-4) |
| 2.6-4.0 | Organ confined | 92 (82-98) | 84 (81-86) | 68 (62-74) | 58 (48-67) | 52 (41-63) |
| | Extraprostatic extension | 8 (2-18) | 15 (13-18) | 27 (22-33) | 37 (29-46) | 40 (31-50) |
| | Seminal vesicle (+) | — | 1 (0-1) | 4 (2-7) | 4 (1-7) | 6 (3-12) |
| | Lymph node (+) | — | — | 1 (0-2) | 1 (0-3) | 1 (0-4) |
| 4.1-6.0 | Organ confined | 90 (78-98) | 80 (78-83) | 63 (58-68) | 52 (43-60) | 46 (36-56) |
| | Extraprostatic extension | 10 (2-22) | 19 (16-21) | 32 (27-36) | 42 (35-50) | 45 (36-54) |
| | Seminal vesicle (+) | — | 1 (0-1) | 3 (2-5) | 3 (1-6) | 5 (3-9) |
| | Lymph node (+) | — | 0 (0-1) | 2 (1-3) | 3 (1-5) | 3 (1-6) |
| 6.1-10.0 | Organ confined | 87 (73-97) | 75 (72-77) | 54 (49-59) | 43 (35-51) | 37 (28-46) |
| | Extraprostatic extension | 13 (3-27) | 23 (21-25) | 36 (32-40) | 47 (40-54) | 48 (39-57) |
| | Seminal vesicle (+) | — | 2 (2-3) | 8 (6-11) | 8 (4-12) | 13 (8-19) |
| | Lymph node (+) | — | 0 (0-1) | 2 (1-3) | 2 (1-4) | 3 (1-5) |
| >10.0 | Organ confined | 80 (61-95) | 62 (58-64) | 37 (32-42) | 27 (21-34) | 22 (16-30) |
| | Extraprostatic extension | 20 (5-39) | 33 (30-36) | 43 (38-48) | 51 (44-59) | 50 (42-59) |
| | Seminal vesicle (+) | — | 4 (3-5) | 12 (9-17) | 11 (6-17) | 17 (10-25) |
| | Lymph node (+) | — | 2 (1-3) | 8 (5-11) | 10 (5-17) | 11 (5-18) |

Key: PSA = prostate-specific antigen.

Figure 19 : Table de Partin. Pourcentage d'extension extra-capsulaire des tumeurs de prostate de stade clinique T1c (73)

La table de Partin (figure 19) a été décrite en 1997 par Partin et al. (74) à partir de pièces de prostatectomie. Il a ainsi établi un nomogramme permettant de connaître, en fonction du stade clinique, du PSA et du score de Gleason, le pourcentage de patients ayant une tumeur limitée à la prostate ou un envahissement local et/ou une atteinte ganglionnaire.

| | Caractéristiques du patient | Points |
|--|-----------------------------|--------|
| Age au diagnostic | < 50 ans | 0 |
| | ≥ 50 ans | 1 |
| PSA au diagnostic (ng/mL) | ≤ 6 | 0 |
| | 6,1 à 10 | 1 |
| | 10,1 à 20 | 2 |
| | 20,1 à 30 | 3 |
| | > 30 | 4 |
| Score de Gleason | 3 + 3 | 0 |
| | 3 + 4 | 1 |
| | 4 + 3 | 2 |
| | 4 + 4 | 3 |
| Stade clinique | T1 ou T2 | 0 |
| | T3a | 1 |
| Pourcentage de Biopsies positives | < 34 % | 0 |
| | ≥ 34 % | 1 |

Figure 20 : Score de CAPRA

Le score de CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*), comme pour les tables de Partin prend en compte le stade clinique, le PSA et le score de Gleason. En plus, ce score inclut l'âge au moment du diagnostic ainsi que le pourcentage de biopsies positives (figure 20). Ainsi, il permet le classement des tumeurs de prostate en 3 niveaux : faible risque de 0 à 2, risque intermédiaire de 3 à 5 et haut risque de 6 à 10.

Le nomogramme de Kattan ou le nomogramme du « Memorial Sloan-Keetering cancer center » (MSKCC), semble être le plus complet. En effet, il inclut en plus des données sur le cancer, l'âge et l'état de santé du patient. Grâce à un calculateur sur Internet, il permet de déterminer le risque de progression ainsi que le taux de survie.

Ces nomogrammes ont été validés dans plusieurs études (75–77), néanmoins, la prédiction du risque doit être considérée prudemment et la décision du traitement final doit être réalisée et adaptée en accord avec le patient. En effet, ces nomogrammes ont des limites. Tout d’abord, ils ont été construits à partir d’une population précise à une époque précise. Ils sont donc difficilement utilisables aujourd’hui dans une population différente. De plus, ils ne prennent pas en compte dans leurs calculs les nouvelles méthodes biologiques, anatomopathologiques et radiologiques de dépistage et de stratification des cancers de prostate.

5.5 Place de l’IRM dans la surveillance active ?

Concernant la place de l’IRM dans le cadre de la surveillance active, son rôle fait également débat dans la littérature. Faut-il inclure l’utilisation systématique de l’IRM dans les critères d’inclusion en surveillance active ? La découverte d’une lésion prostatique à l’IRM contre-indique-t-elle la mise en route d’une surveillance active ?

L’IRM semble apporter un bénéfice concernant l’évaluation du cancer de prostate. Elle améliore la classification de l’agressivité en vue de la mise en place d’une surveillance active. En effet, l’IRM et les biopsies ciblées présentent une valeur prédictive négative très importante (78–80). De ce fait, elles permettent une reclassification des patients devenant non éligibles à une surveillance active (81). Néanmoins, l’IRM ne supprime pas la réalisation des biopsies systématiques, car cela peut induire un risque de mauvaise classification de l’ordre de 10% (82–84). Par ailleurs, elle semble apporter une aide concernant le suivi et le pronostic des patients en surveillance active. Cependant, son rôle pendant la période de suivi d’un patient en surveillance active reste flou, particulièrement concernant la nécessité de nouvelles biopsies de prostate lorsqu’elle est normale. En effet, une IRM négative serait en faveur d’une diminution du risque de progression du score de Gleason (85), et pourrait ainsi diminuer le nombre de biopsies négatives non-nécessaires (86).

L’IRM semble donc jouer un rôle complémentaire dans le diagnostic et le suivi des patients en surveillance active. Néanmoins elle ne se suffit pas, à l’heure actuelle, à elle seule et nécessite en parallèle une surveillance clinique, biologique et anatomopathologique de l’évolution du cancer de prostate en surveillance active (87).

5.6 Biomarqueurs, de nouveaux outils ?

5.6.1 Tests sanguins : PHI et 4Kscore

Il existe actuellement deux tests sanguins qui combinent le dosage de différentes kallikréines impliquées dans le cancer de la prostate :

- L'index PHI (Prostate Health Index) : il s'agit d'un test sanguin comprenant le dosage du PSA total, du PSA libre et du (-2) proPSA. Cet index est calculé suivant une formule mathématique : $PHI = ((-2) \text{ proPSA} / \text{PSA libre}) \times \sqrt{\text{PSA total}}$. Plus l'index PHI est élevé, plus le risque de cancer de prostate augmente.

- Le 4Kscore : il combine le dosage de 4 kallikréines : PSA total, PSA libre, PSA intact et hK2 (human kallikrein-like peptidase 2). Le score est obtenu en combinant ces mesures avec des paramètres clinico-pathologiques (âge, toucher rectal, antécédent de biopsies).

Ces deux tests sanguins présentent une valeur informative similaire. En effet, ils peuvent contribuer à augmenter la prédiction de cancer de prostate significatif en vue de diminuer le nombre de biopsies de prostate non nécessaires et, ainsi, permettre une meilleure sélection en vue d'une surveillance active ou d'un traitement radical (88).

5.6.2 Tests urinaires : PCA3

La découverte du gène PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3) date de la fin des années 1990. L'expression de ce gène est limitée au tissu prostatique et elle est augmentée de façon constante dans le cancer de prostate ainsi que dans les métastases. La réalisation de ce test urinaire PCA3 a été approuvée afin d'évaluer le risque de cancer de prostate chez des patients ayant déjà eu une série de biopsies négatives. Le score PCA3 est calculé en faisant le rapport de la concentration de l'ARN du PCA3 sur celle du PSA (score PCA3 = PCA3 (copies/ml) / PSA (copies/ml)). Actuellement, il semble apporter un gain diagnostique par rapport au dosage du PSA sanguin. Plusieurs études ont montré que le score PCA3 était augmenté chez les patients ayant des biopsies de prostate positives (89,90). De plus, un score PCA3 élevé était associé à la présence d'un cancer de prostate agressif et de mauvais pronostic (91). Dans le cadre de la surveillance active, peu d'études ont évalué l'intérêt de l'utilisation du PCA3 (92–95). Par

ailleurs, ces études sont réalisées sur de petits effectifs et ne sont pas comparables du fait de leur hétérogénéité. Ce test est actuellement disponible en France mais il n'est pour l'instant ni recommandé ni remboursé. Son utilisation en pratique courante reste peu développée. Néanmoins, il semble présenter une utilité dans la sélection des patients en confirmant le faible risque du cancer de prostate et en réduisant ainsi le risque de mauvaise classification pronostique initiale du cancer.

5.6.2 Outils moléculaires

Plusieurs tests moléculaires se sont développés ces dernières années. Le premier, Prolaris[®], est le test le plus avancé en termes de validation (marquage CE). Il s'agit d'un test tissulaire à partir de tissu prostatique obtenu par biopsie ou par prostatectomie radicale. Il évalue l'expression de 46 gènes au total (31 spécifiques du cancer et 15 de référence). Ce test permettrait de prédire le risque de progression 10 ans après la prostatectomie. Le second test, appelé Oncotype DX[®], est un test tissulaire réalisé à partir de biopsies de prostate. Il évalue l'expression de 17 gènes au total (12 spécifiques et 5 de référence). Ce test permettrait une reclassification des patients potentiellement candidats à une surveillance active. Decipher[™] est le troisième test. Il est réalisé à partir de tissu prostatique obtenu après prostatectomie. Il évalue l'expression de 22 gènes. Ce test permettrait de sélectionner les patients à haut risque métastatique en vue d'un traitement systémique adjuvant. Néanmoins, les niveaux de preuve sont assez faibles.

Une revue de la littérature de l'*Intergroupe Coopérateur Francophone de recherche en Onco-Urologie* (ICFuro) a analysé la validité et l'utilité de ces biomarqueurs (96). Seuls l'index PHI et le 4Kscore présentent un haut niveau de preuve dans la prédiction des cancers de prostate à haut risque, permettant ainsi une meilleure sélection. Concernant les autres biomarqueurs, même s'ils semblent montrer une utilité dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de prostate, ils nécessitent d'être évalués dans d'autres études afin de confirmer et de préciser leurs utilisations.

6. Cancer significatif et non significatif

Le dépistage du cancer de prostate par dosage du PSA et réalisation du toucher rectal engendre une augmentation de la proportion de cancers de faibles risques diagnostiqués (environ 40% à 50%) (97). Ces cancers présentent un faible risque de morbi-mortalité à 10 ans. Au sein des patients ayant un cancer de prostate à faible risque évolutif, il est important de définir la notion de cancer significatif afin d'éviter tout sur-traitement. Cette notion a été introduite pour la première fois en 1993 par Stamey et al. (98) à partir de l'étude anatomopathologique de prostate provenant de cystoprostatectomie chez des patients traités pour un cancer de vessie. La présence ou non d'un cancer de prostate était inconnue lors de la réalisation de la chirurgie. Au total, 55 cancers de prostate sur 139 pièces opératoires (40%) ont été mis en évidence. Néanmoins, 80% de ces cancers avaient un volume de moins de 0.5ml et de ce fait avaient un faible risque d'évolution clinique. C'est en 1994 que Epstein et al. (99), définit précisément la notion de « significativité » du cancer de prostate. Ainsi, une tumeur de prostate est dite non significative si elle présente un volume $< 0,2 \text{ cm}^3$, qu'elle est confinée à la prostate avec un score de Gleason < 7 . Depuis, ces critères ont été précisés et modifiés par plusieurs études car, avec ces derniers, le risque de méconnaître une maladie agressive était proche de 30% (100,101). Actuellement, les critères retenus pour qualifier un cancer de prostate de « non significatif » sont définis par :

- Densité du PSA $< 0.15 \text{ ng/ml/g}$
- Volume tumoral $< 0.5 \text{ cm}^3$
- Score de Gleason < 7
- < 3 biopsies positives, avec moins de 50% d'envahissement par biopsie

Néanmoins, malgré ces critères sélectifs, certaines publications rapportent un taux d'environ 3% de cancers dit « non significatifs » qui, en réalité, ont une extension extra prostatique (102,103). L'IRM semble apporter un complément de réponse dans l'évaluation des cancers de faible risque. Mais comme vu précédemment, sa réalisation est actuellement recommandée uniquement avant une seconde série de biopsies de prostate. Des études récentes ont rapporté un fort taux de détection de tumeurs à faible risque (104,105). Ce taux

de détection semble néanmoins limité aux cancers significatifs, c'est-à-dire ayant un volume $> 0.5 \text{ cm}^3$ (106). Par ailleurs, l'absence de lésion visible à l'IRM serait associée à la présence d'une tumeur de faible risque.

Cette notion de cancer de prostate significatif ou non-significatif est importante car l'effet collatéral est le traitement d'un patient qui ne va pas mourir de son cancer de prostate mais qui sera sur-traité avec de potentielles conséquences urinaires et sexuelles pouvant impacter sa qualité de vie.

7. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était, en premier lieu, de comparer les sorties de surveillance active entre des patients ayant eu initialement un protocole de biopsies de saturation systématisées (18 biopsies ou plus, incluant toutes les zones de la prostate) réalisé à l'hôpital Henri Mondor par rapport à un protocole étendu (≤ 17 biopsies) réalisé dans d'autres centres. Dans un second temps, nous avons évalué les caractéristiques globales de la population incluse en surveillance active ainsi que la présence de critères prédictifs de sortie de surveillance active lors de l'inclusion de ces patients.

PREMIERE PARTIE - MATERIELS ET METHODES

1. Population étudiée

Entre janvier 2008 et juin 2018, une analyse rétrospective des données cliniques, biologiques, histologiques et d'imagerie de 157 patients consécutifs, ayant été inclus dans un protocole de surveillance active pour un cancer de prostate localisé de faible risque, a été effectué dans notre centre (hôpital Henri Mondor de Créteil). Pour chaque patient, ont été notés à l'inclusion, l'âge, l'ethnie, les antécédents familiaux de cancer de prostate, le volume prostatique, le PSA, le stade clinique, les données de l'IRM, ainsi que le score de Gleason, le nombre et la longueur des biopsies positives. Il a également été noté la date ainsi que le lieu de réalisation des premières biopsies de prostate positives (Hôpital Henri Mondor versus autre centre).

Les critères d'inclusion en surveillance active des patients utilisés dans notre centre sont ceux définis selon le protocole SurACaP (*Surveillance Active des Cancers de Prostate*) (figure 21) (107). Ces critères sont définis comme suit : âge inférieur à 75 ans, espérance de vie supérieure à 10 ans, stade clinique T1c ou T2a, PSA inférieur à 10 ng/ml, un adénocarcinome prostatique diagnostiqué à partir d'une série de biopsies comprenant au moins dix carottes, avec les caractéristiques suivantes : moins de trois biopsies positives, avec moins de 3 mm de cancer sur chacune, et avec un score de Gleason strictement inférieur à 7. Le suivi comportait la réalisation d'un toucher rectal tous les 6 mois, du dosage du PSA tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois et la réalisation de biopsies de prostate de réévaluation à 1 an, 2 ans et tous les 2 ans pendant 10 ans. Les modalités de sortie de surveillance active étaient : la volonté du patient, l'augmentation du PSA > 10 ng/ml, un stade clinique > T2a ou une modification sur les biopsies de réévaluation (> 2 biopsies positives, ou score de Gleason > 6, ou > 3 mm de cancer sur une carotte).

Pour chaque patient nous avons calculé la durée de maintien en surveillance active, définie comme la durée comprise entre la date d'inclusion dans le protocole de surveillance active et, soit la date de sortie de surveillance active, soit la date de la dernière consultation.

Pour les patients perdus de vue, nous avons considéré la date des dernières nouvelles et le statut aux dernières nouvelles pour notre analyse. Nous avons également recueilli les causes de sortie de surveillance active.

| Critères d'inclusion |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient candidat à un traitement curatif <ul style="list-style-type: none"> - Espérance de vie > 10 ans - Âge inférieur à 75 ans 2. Stade clinique T1c ou T2a 3. PSA sérique ≤ 10 ng/ml 4. Diagnostic de cancer de la prostate histologiquement confirmé 5. Critères de cancer de la prostate à faible risque <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 10 carottes biopsiques prélevées - < 3 carottes présentant de la tumeur - Aucune carotte envahie sur plus de 3mm - Score de Gleason < 7 6. Patient acceptant le principe de la surveillance active 7. Patient acceptant la réalisation de secondes biopsies prostatiques dans les 6 mois maximum (idéalement 3 mois) |
| Modalités de suivi |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Toucher rectal tous les 6 mois 2. PSA sérique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois 3. Biopsies systématiques à 1 an, 2 ans puis tous les 2 ans |
| Critères de sortie de surveillance active |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Demande du patient 2. PSA sérique > 10 ng/ml 3. Stade clinique > T2a 4. Présence lors des biopsies de contrôle : <ul style="list-style-type: none"> - > 2 biopsies positives - Gleason ≥ 7 - > 3 mm de cancer sur une carotte |

Figure 21 : Critères d'inclusion, de suivi et de sortie de surveillance active selon le protocole SurACaP (107)

2. Protocoles de biopsies

2.1 Protocole de l'hôpital Henri Mondor

Les biopsies de prostate étaient réalisées par des urologues seniors du service de l'hôpital Henri Mondor sous contrôle échographique. Tous les patients recevaient préalablement une antibioprofylaxie par fluoroquinolone pendant les 3 jours qui précédaient la biopsie. Chez tous les patients, il était réalisé, sous contrôle échographique, une anesthésie locale par injection de 5 ml de lidocaïne dans chaque faisceau neurovasculaire. Une aiguille de ponction de 18 gauges était utilisée. Chez tous les patients, il était réalisé de 18 à 21 biopsies selon le protocole du service suivant cet ordre : six biopsies en sextant (angle de 45°), puis trois biopsies dans chaque zone périphérique (angle de 80°), puis trois biopsies dans chaque zone transitionnelle et enfin plus ou moins trois biopsies dans la zone médiane. L'analyse anatomopathologique était réalisée selon les recommandations de la Société Française de Pathologie par les pathologistes seniors de notre établissement.

2.2 Protocoles des autres centres

Dans les autres centres, le schéma de biopsies de prostate réalisé était un schéma étendu (≤ 17 biopsies). Cependant le protocole exact de la réalisation ainsi que les zones de la prostate biopsiées étaient inconnus. Les résultats anatomopathologiques des biopsies étaient disponibles pour chaque patient.

3. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel StatView® (SAS institute, Inc, USA) et du logiciel R (version 3.4.3). Chaque patient était classé en fonction de son devenir, à savoir poursuite ou sortie de surveillance active. Les données ont été comparées selon les tests du χ^2 et de Student. Les courbes de survie actuarielle de la surveillance active ont été réalisées selon le test de Kaplan-Meier. Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et une probabilité de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

SECONDE PARTIE - RESULTATS

1. Comparaison du maintien des patients en surveillance active en fonction du protocole de biopsies

Sur les 157 patients inclus dans un protocole de surveillance active, les données du nombre de biopsies de prostate lors de la première série étaient disponibles chez 134 patients. 113 d'entre eux ont bénéficié d'un protocole de saturation (≥ 18 biopsies) et 21 d'un protocole étendu (≤ 17 biopsies initiales). Leurs caractéristiques sont rapportées dans le tableau 1.

| | Protocole de saturation N = 113 | Protocole étendu N = 21 | p |
|--|------------------------------------|----------------------------|--------|
| Suivi (mois), médiane (EI) | 52 (37 – 67) | 59 (41 – 65) | 0,52 |
| Age (années), médiane (EI) | 65 (61 – 70) | 64 (60 – 69) | 0,40 |
| PSA (ng/ml), médiane (EI) | 6 (4,8 – 8) | 5,9 (4,6 – 6,5) | 0,27 |
| Antécédents familiaux de cancer de prostate (%) | 23 | 47 | < 0,05 |
| Volume prostate (ml), médiane (IQR) | 45 (34,5 – 60) | 40 (30 – 55) | 0,26 |
| Stade clinique T : | | | |
| - T1c | 111 | 20 | > 0,05 |
| - T2a | 2 | 1 | |
| Nombre de BP positives, médiane (EI) | 1 (1 – 2) | 2 (1 – 2,3) | 0,45 |
| Longueur totale de BP positives (mm), médiane (EI) | 2,5 (1,1 – 5,7) | 4 (3 – 6,5) | 0,08 |
| IRM (anomalie) (%) | 47,8 | 66,7 | > 0,05 |

Tableau 1. Protocole de saturation versus protocole étendu, caractéristiques de la population. BP : biopsie de prostate

La durée de suivi était comparable dans les deux groupes. L'âge médian était de 65 ans (61 – 70) dans le protocole de saturation et de 64 ans (60 – 69) dans le protocole étendu. Le pourcentage d'antécédents familiaux était plus important dans le protocole étendu (47% vs 23%, $p < 0,05$). Les deux groupes étaient comparables en termes de PSA, de volume prostatique et du stade clinique à l'inclusion. Concernant les données histologiques, le nombre et la longueur de biopsies prostatiques positives ne différaient pas entre les deux groupes. Le pourcentage d'anomalies à l'IRM d'inclusion était similaire dans les deux groupes. A noter que la médiane du nombre de biopsies était de 21 (19 – 21) dans le groupe du protocole de saturation et de 12 dans le groupe du protocole étendu (12 – 14).

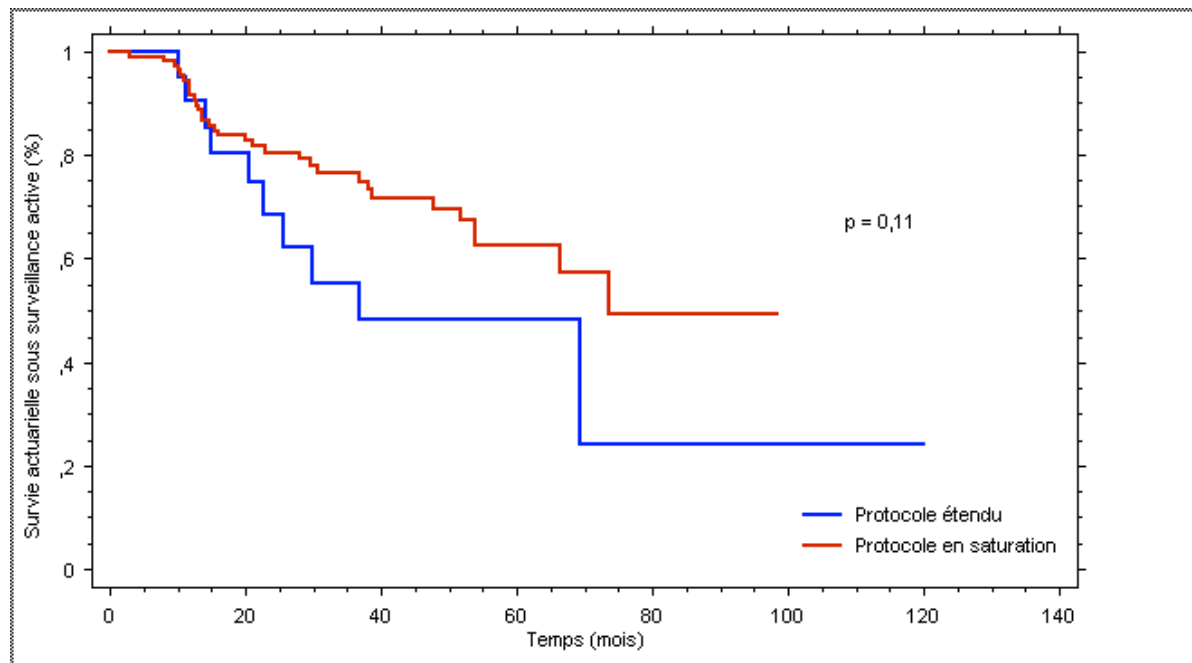


Figure 22 : Protocole étendu versus protocole en saturation

Le maintien en surveillance active était plus important chez les patients ayant eu un protocole de saturation par rapport au protocole étendu ($p=0,11$) (figure 22).

2. Caractéristiques de la population générale incluse en surveillance active dans notre centre

157 patients ont été pris en charge par surveillance active dans notre centre selon le protocole SurACaP entre janvier 2008 et juin 2018. Les caractéristiques de la population sont rapportées dans le tableau 2. L'âge médian d'inclusion en surveillance active était de 64 ans (64 – 70). Le groupe d'étude était majoritairement composé d'hommes d'origine caucasienne. Un peu plus d'un quart des patients inclus présentaient un antécédent familial de cancer de prostate. Le toucher rectal était normal (stade T1c) pour 130 patients. Le volume médian de la prostate était de 45g (30 – 60) tandis que le PSA médian était de 6,3 ng/ml (4,7 – 8). Une anomalie à l'IRM lors de l'inclusion était présente chez 85 patients. Au cours du suivi, nous avons eu 23 perdus de vue. Néanmoins, ces patients étaient toujours en surveillance active lors de la dernière consultation (date de dernière nouvelles).

| Caractéristiques | n = 157 |
|---|--|
| Age (année), médiane (EI) | 64 (60 – 70) |
| Ethnie | 140 caucasiens 16 afro-antillais 1 asiatique |
| Antécédents familiaux de cancer de prostate (%) | 26,7 |
| Stade clinique T : | |
| - T1c | 130 |
| - T2a | 3 |
| - Résultat non connu | 24 |
| Volume prostatique (g), médiane (EI) | 45 (30 – 60) |
| PSA (ng/ml), médiane (EI) | 6,3 (4,7 – 8) |
| Score de Gleason = 6 | 157 |
| Nombre de série de biopsie, médiane (EI) | 2 (2 – 3) |
| IRM à l'inclusion : | |
| - Anomalie | 85 |
| - Normale | 52 |
| - Résultat non connu | 20 |

Tableau 2 : Caractéristiques de la population incluse en surveillance active dans notre centre

Au sein de notre groupe d'étude constitué de 157 patients, 86 sont actuellement toujours en surveillance active. Le nombre total de série de biopsies de prostate réalisées chez chaque patient est rapporté dans la figure 23. La majorité des patients, à savoir 130 sur 157, ont eu 2 ou 3 séries de biopsies de prostate. Seulement 4 patients n'en ont eu qu'une seule et n'ont pas eu de biopsie de réévaluation. 90 patients ont eu seulement 2 séries de biopsies de prostate et 32 d'entre eux ont reçu une prise en charge curative, majoritairement par prostatectomie radicale (28/32), tandis que 38 ont poursuivi le protocole de surveillance active sans nouvelle série de biopsies. 40 patients ont eu 3 séries de biopsies, dont 27 qui ont poursuivi le protocole de surveillance active sans nouvelle série de biopsies. Seulement 23 patients ont eu 4 séries de biopsies ou plus. A noter qu'un seul patient a eu 6 séries de biopsies de prostate et est toujours actuellement en surveillance active.

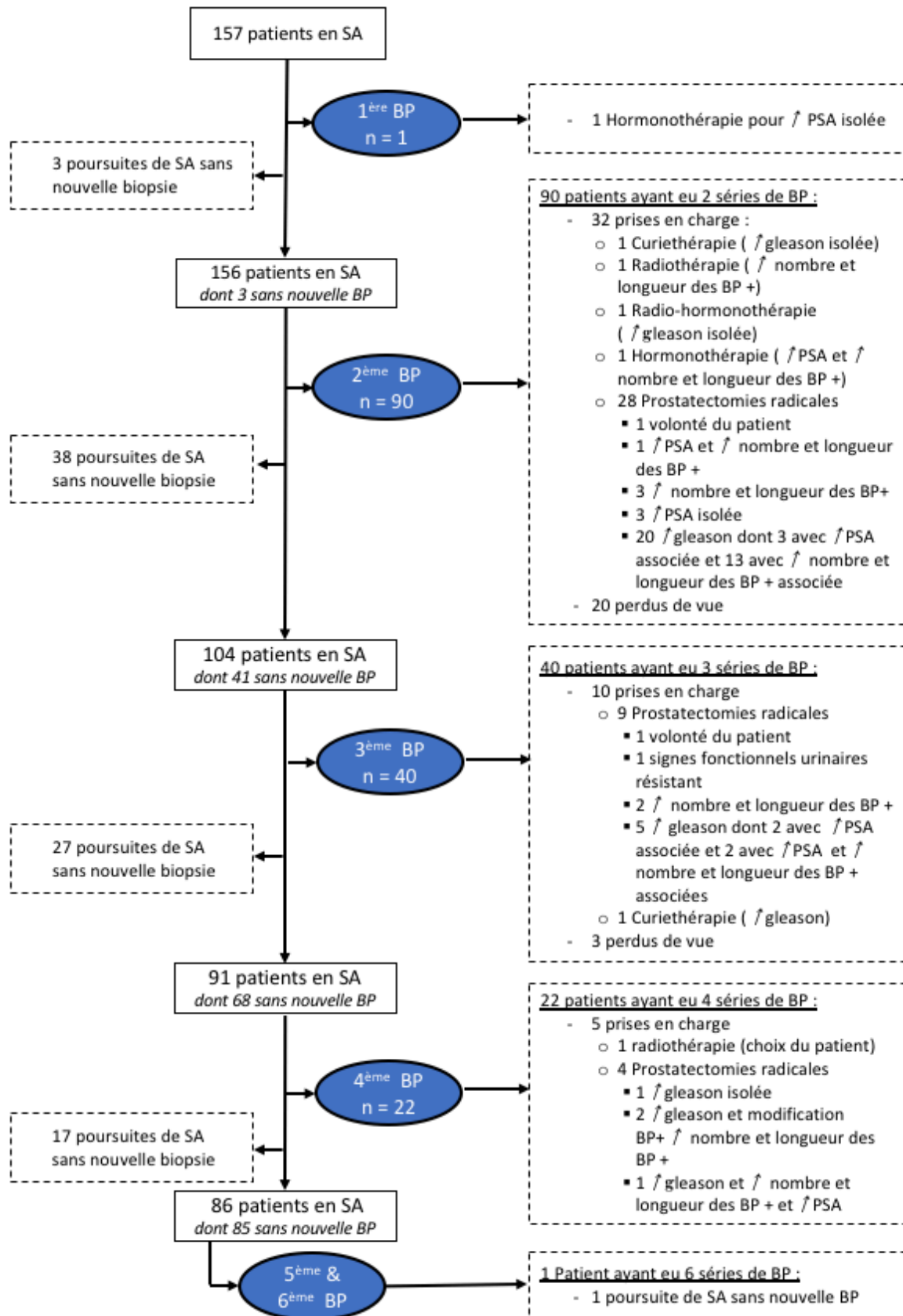


Figure 23 : Flow-chart : maintien en surveillance active. BP : biopsie de prostate.
SA : surveillance active

3. Facteurs prédictifs de sortie de surveillance active

Parmi tous les facteurs initiaux pronostiques étudiés, aucun n'est apparu comme prédictif de sortie de surveillance active (tableau 3). Ni l'âge ($p=0,57$), ni l'ethnie ($p=0,44$), ni les antécédents familiaux ($p=0,17$), ni le stade clinique n'étaient différents lors de l'inclusion en surveillance active entre les deux populations. La valeur du PSA n'était pas différente ($p=0,89$), tout comme le volume prostatique ($p=0,61$). Concernant les données des biopsies, le nombre de biopsies positives ($p=0,12$), la longueur des biopsies positives ($p=0,25$) ainsi que le pourcentage de tumeur par biopsie ($p=0,92$) n'étaient également pas différents. La présence d'anomalies sur l'IRM d'inclusion en surveillance active n'était également pas différente ($p=0,39$).

| | Sortie de SA N = 48 | Poursuite SA N = 109 | p |
|--|------------------------|-------------------------|--------|
| Suivi (mois), médiane (EI) | 53 (40 – 64) | 52 (35 – 68) | 0,93 |
| Age (années), médiane (EI) | 68,5 (63 – 73) | 69 (65 - 73) | 0,57 |
| PSA (ng/ml), médiane (EI) | 6,5 (5 – 8) | 6,3 (4,6 – 8,5) | 0,89 |
| Ethnie | | | |
| - Caucasien | 44 | 96 | 0,44 |
| - Afro-antillais | 3 | 13 | |
| - Asiatique | 1 | 0 | |
| Antécédents familiaux de cancer de prostate | | | |
| - Oui | 17 | 25 | 0,17 |
| - Non | 27 | 72 | |
| Volume prostate (ml), médiane (EI) | 40 (30– 57,5) | 45 (31,5 – 60) | 0,61 |
| TR | | | |
| - T1c | 40 | 90 | > 0,05 |
| - T2a | 1 | 2 | |
| Tumeur par biopsie (%), médiane (EI) | 1,6 (1 – 2,6) | 1,4 (0,7 – 2,6) | 0,92 |
| Nombre de BP positives, médiane (EI) | 2 (1 – 3) | 1 (1 – 2) | 0,12 |
| Longueur de BP positives (mm), médiane (EI) | 4 (1,6 – 7,25) | 2 (1,5 – 4) | 0,25 |
| IRM (anomalie) | 28 | 57 | 0,39 |

Tableau 3 : Critères prédictifs de sortie de surveillance active. TR : toucher rectal ; BP : biopsies de prostate ; IRM : imagerie par résonance magnétique

Concernant les causes de sortie de surveillance active des patients dans notre étude, la principale était une augmentation du score de Gleason associée à l'augmentation du nombre et de la longueur des biopsies de prostate positives (15/48) devant une augmentation isolée du score de Gleason (8/48). Aucune sortie de surveillance active ne s'est faite sur les résultats de l'IRM. A noter qu'une seule sortie de surveillance active s'est faite sur demande du patient (tableau 4).

| | ↑ PSA | ↑ Longueur & Nombre | ↑ Gleason | ↑ Longueur & Nombre + ↑ Gleason | ↑ PSA + ↑ Gleason | ↑ PSA + ↑ Longueur & Nombre | IRM | Autre |
|-----------------------------|-------|---------------------|-----------|---------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----|-------|
| ↑ PSA n=15 | 4 | 2 | 6 | 3 | - | - | 0 | 0 |
| ↑ Longueur & Nombre n=25 | 2 | 5 | 15 | - | 3 | - | 0 | 0 |
| ↑ Gleason n=33 | 6 | 15 | 8 | - | - | 3 | 0 | 1 |
| ↑ Autre n=5 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |

Tableau 4 : Causes de sortie de surveillance active

Avec un suivi médian de 53 mois (38 – 67), le maintien en surveillance active dans notre groupe d'étude était de 74% à 3 ans et de 62% à 5 ans (figure 24). La durée médiane des patients maintenus dans un protocole de surveillance active était de 30 mois (17 – 52). A noter qu'au-delà de 73 mois de suivi, aucun patient n'est sorti de surveillance active.

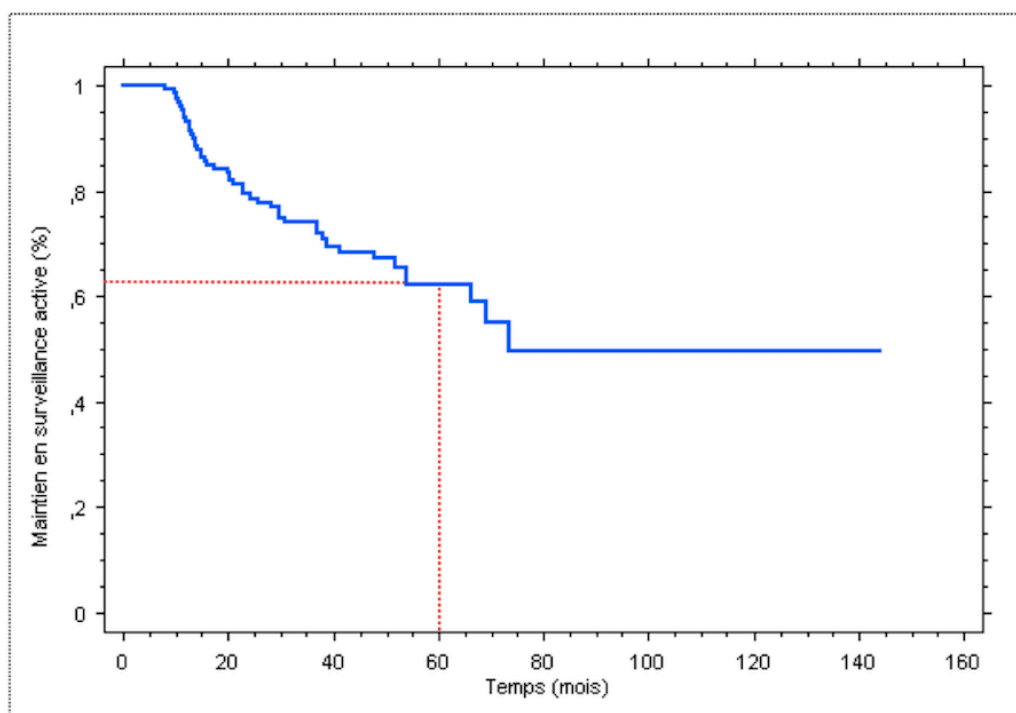


Figure 24 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans sortie de surveillance active

TROISIEME PARTIE - DISCUSSION

Le premier travail de cette étude visait à montrer l'intérêt de la réalisation d'un protocole de saturation (≥ 18 biopsies) versus un protocole étendu dans l'évaluation initiale des patients en vue d'une inclusion dans un protocole de surveillance active. Le taux de sortie de surveillance active apparaît comme moins important dans le protocole de saturation. Néanmoins, ces résultats sont à nuancer car statistiquement non significatifs. Cela est sans doute dû à un manque de puissance de notre étude avec seulement 21 patients dans le groupe de protocole étendu. Ces résultats restent pour autant intéressants, car ils tendent à montrer l'importance d'un protocole de saturation avec une proportion moins importante de patients sortant de surveillance active.

Le rôle de ce schéma en première intention est toujours controversé suivant les études (36,37,41,66). Aujourd'hui, les biopsies de prostate de saturation ne sont pas recommandées en première intention. Il est rapporté dans la littérature que, plus le nombre de biopsies de prostate est important, plus le taux de détection du cancer est important (37,108). Ce résultat est également controversé. Ainsi, il apparaît que plusieurs paramètres entrent en jeu concernant la précision des biopsies dans la détection du cancer de prostate. C'est pourquoi il est important de ne pas se limiter à un seul critère pour la détection et le suivi des patients en surveillance active. Un des premiers paramètres pouvant être pris en compte est le volume prostatique. Assez logiquement, il a été montré une diminution du taux de détection avec l'augmentation du volume prostatique (108). Scattoni et al. (108) a également mis en avant les résultats du toucher rectal et du dosage du PSA. Ils ont montré que le taux de détection de cancer augmentait avec le nombre de biopsies réalisé. Néanmoins, ce taux de détection varie en fonction des données cliniques des patients. Dans leur étude, ils avaient créé un flowchart décisionnel permettant de définir le nombre de biopsies de prostate ainsi que leur localisation, à réaliser en fonction des données cliniques de chaque patient (toucher rectal, volume prostatique et âge du patient). Ainsi, par exemple, pour des patients ayant une anomalie au toucher rectal, seulement dix biopsies étaient nécessaires contre seize pour un patient de plus de 65 ans avec un toucher rectal normal et un volume prostatique inférieur à 60 ml. Néanmoins, le protocole de saturation pose plusieurs questions. Les tumeurs détectées sont-

elles cliniquement significatives ? Ce schéma n'augmente-t-il pas le risque de sur-diagnostic et de sur-traitement ? Actuellement, un début de réponse semble pouvoir être donné concernant la détection des cancers non-significatifs. Selon la littérature, un protocole en saturation de biopsies ne semble pas augmenter de façon significative la détection des cancers non-significatifs (36,37). Par ailleurs, il est rapporté dans la littérature un taux de morbidité identique entre le schéma de saturation et le schéma étendu. (37,38).

La difficulté de définition de critères prédictifs de sortie de surveillance active est bien connue. A la fois des critères personnels (âge, ethnie, antécédents familiaux), cliniques (toucher rectal), biologiques (PSA), anatomopathologiques (score de Gleason, le nombre et la longueur de biopsies positives) et d'imagerie peuvent être pris en compte afin d'évaluer la probabilité de sortie de surveillance active des patients. Dans notre étude, aucun de ces facteurs pris isolément ne semblait prédire le devenir d'un patient lors de l'inclusion dans un protocole de surveillance active. Ceci est également retrouvé dans la littérature (109). Cependant, certains auteurs ont montré l'existence de ces critères prédictifs de sortie de surveillance active. Russo et al. (110) a, par exemple, montré que la longueur par biopsie ainsi que la longueur totale de cancer étaient des facteurs prédictifs de la présence d'une maladie défavorable. Petrelli et al. (111) a, pour sa part, montré que la densité du PSA, le nombre de biopsies positives et l'origine ethnique étaient des facteurs prédictifs de reclassification des cancers de prostate en surveillance active. Les résultats de ces études sont intéressants et permettent d'élargir le nombre de facteurs de risque à prendre en compte. Néanmoins, certaines limites apparaissent. En effet, il est difficile de comparer les études entre elles car certaines, comme la nôtre, ont comme population d'étude des patients inclus en surveillance active. Dans ces études, les patients peuvent ou non sortir de ce protocole de surveillance. Alors que dans d'autres études, la population d'étude est faite à partir de patients ayant eu une prostatectomie radicale. L'analyse des facteurs prédictifs de reclassification se fait de manière rétrospective. De plus, cela pose plusieurs questions. Par exemple, ces études ne prennent souvent pas en compte les patients ayant été traités par une autre méthode (radiothérapie ou autre). Par ailleurs, dans l'analyse des facteurs prédictifs d'évolution du cancer, ils ne prennent pas en compte les données des patients maintenus en surveillance active, chez qui aucun traitement curatif n'a été initié. Ces résultats conduisent à la volonté

d'élaboration depuis plusieurs années de nomogrammes comme outils diagnostiques et pronostiques lors de l'inclusion en surveillance active. Plusieurs nomogrammes ont été créés ces dernières années et ont été comparés dans des études. Néanmoins, les données de la littérature actuelle ne permettent pas leur utilisation en pratique quotidienne du fait de leur manque de fidélité (112,113). Par ailleurs, ils ne prennent, pour la plupart, pas en compte ni les données de l'IRM, ni les nouveaux marqueurs sanguins et urinaires.

Actuellement, la surveillance active apparaît à part entière comme une alternative crédible à un traitement curatif immédiat dans le cadre de la prise en charge des cancers de prostate de faible risque de progression. Cependant, dans la littérature, de nombreux protocoles de surveillance active existent. Ils diffèrent à la fois sur les critères d'inclusion et de sortie de surveillance active. Ces différences sont assez minimes et toutes les études s'accordent sur la nécessité de reconsidérer le maintien en surveillance active en cas de progression d'un de leurs critères d'inclusion (clinique, biologique ou anatomopathologique). Malgré ces différences de protocole, elles estiment une probabilité de maintien en surveillance active à 5 ans autour de 60% (38,40,42,43,46). Les résultats de notre étude sont en accord avec les données de la littérature avec un maintien en surveillance active de 74% à 3 ans et de 62% à 5 ans.

Une des limites de notre étude est qu'il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée à partir de dossiers de patients. Du fait de ce caractère rétrospectif (à long terme, 10 ans), des données sont manquantes et cela en altère la puissance. Une autre limite importante est l'hétérogénéité des protocoles étendus de biopsies (≤ 17 biopsies) inclus dans cette étude. En effet, ils ont tous été réalisés dans des centres extérieurs au notre. De ce fait, les protocoles exacts mis en place ainsi que les zones de la prostate biopsiées sont inconnus. De plus, dans ce groupe, le nombre médian de biopsies par patient est certes de 12 mais il varie de 3 à 17. Cela ne permet pas de contrôler la qualité des tissus prélevés et complique l'analyse. Cela peut en partie expliquer une plus forte probabilité de sortie de surveillance active de ce groupe. Le manque de puissance de cette étude est également dû au faible effectif du groupe ayant eu le protocole étendu, ce qui ne permet pas de mettre en évidence une différence significative concernant le maintien en surveillance active entre les deux groupes.

CONCLUSION

Les patients ayant eu un diagnostic de cancer de prostate par un protocole de biopsies de saturation (≥ 18 biopsies) semblent avoir plus de chance de rester en surveillance active par rapport aux patients ayant eu une évaluation étendue. La prise en charge des cancers de prostate localisés par surveillance active est une méthode efficace afin d'éviter le sur-traitement. Elle permet le maintien de plus de 50% des patients en surveillance active au bout de 5 ans. Cependant, aucun facteur clinique, biologique, anatomopathologique ou d'imagerie ne prédit le devenir d'un patient lors de l'inclusion dans un protocole de surveillance active. Cette étude suggère donc l'importance de l'évaluation initiale précise permettant une bonne sélection des patients candidats à une surveillance active.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rouvière H. Anatomie Humaine. Descriptive et Topographique. 6ème édition, Paris : Masson, 1948, tome I, Fascicule II, p. 1018-1022.
2. Lowsley OS. The prostate gland in old age. *Ann Surg.* déc 1915;62(6):716-37.
3. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate.* 1981;2(1):35-49.
4. Gil-Vernet S. *Pathologia Urogenital : Biologia y pathologia de la prostata.* T.1. Editorial Paz-Montalvo. Madrid. 1953.
5. Langman J, Saldler T. *Embryologie médicale.* 13ème. Pradel;
6. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017;53.
7. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2016;27 Suppl 1:S95-143.
8. Grosclaude P, Remontet L, Daubisse-Marliac L, Velten M, Uhry Z, Leone N, et al . Le cancer de la prostate : incidence, survie et mortalité en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(39-40):693-9. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_1.html.
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 18 janv 2012;104(2):125-32.
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet Lond Engl.* 6 déc 2014;384(9959):2027-35.
11. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* août 2010;11(8):725-32.
12. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* sept 1979;17(2):159-63.
13. Ouzzane A, Coloby P, Mignard J-P, Allegre J-P, Soulie M, Rebillard X, et al. [Recommendations for best practice for prostate biopsy]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* janv 2011;21(1):18-28.
14. Djavan B. *Biopsie prostatique : techniques et indications.* EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Urologie, 41-265, 2010.
15. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol.* oct 2006;176(4 Pt 1):1376-81; discussion 1381.
16. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 4 avr 2017;8(14):23322-36.
17. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* mars

- 1966;50(3):125-8.
18. Molinié V. [Gleason's score: update in 2008]. *Ann Pathol.* oct 2008;28(5):350-3.
 19. Badin G. et al. Synthèse des guidelines de l'EAU face aux particularités françaises. *Cancer de prostate.*
 20. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* sept 2005;29(9):1228-42.
 21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* févr 2016;40(2):244-52.
 22. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec;pp. 243-248.
 23. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 16 sept 1998;280(11):969-74.
 24. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* juill 1989;142(1):71-4; discussion 74-75.
 25. 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.* févr 1998;159(2):471-5; discussion 475-476.
 26. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol.* août 2000;164(2):393-6.
 27. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparén P, Norlén BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology.* oct 1997;50(4):562-6.
 28. Peyromaure M, Ravery V, Messas A, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L. Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J Urol.* janv 2002;167(1):218-21.
 29. Scattoni V, Maccagnano C, Capitanio U, Gallina A, Briganti A, Montorsi F. Random biopsy: when, how many and where to take the cores? *World J Urol.* août 2014;32(4):859-69.
 30. de la Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology.* juin 2003;61(6):1181-6.
 31. Boccon-Gibod LM, de Longchamps NB, Toublanc M, Boccon-Gibod LA, Ravery V. Prostate saturation biopsy in the reevaluation of microfocal prostate cancer. *J Urol.* sept 2006;176(3):961-3; discussion 963-964.
 32. Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* janv 2009;103(1):49-54.
 33. Pepe P, Aragona F. Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Urology.* déc 2007;70(6):1131-5.
 34. Ploussard G, Bastien L, Descazeaud A, Robert G, Allory Y, Salomon L, et al. Extended

- biopsy protocol decreases prostate cancer incidence and risk of aggressive disease on repeated biopsies compared with initial standard procedure. *Urol Int.* 2010;84(2):147-52.
35. Campos-Fernandes J-L, Bastien L, Nicolaiew N, Robert G, Terry S, Vacherot F, et al. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur Urol.* mars 2009;55(3):600-6.
 36. Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol.* août 2007;52(2):430-5.
 37. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Vacherot F, Vordos D, et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol.* janv 2014;65(1):154-61.
 38. Rodríguez-Covarrubias F, González-Ramírez A, Aguilar-Davidov B, Castillejos-Molina R, Sotomayor M, Feria-Bernal G. Extended sampling at first biopsy improves cancer detection rate: results of a prospective, randomized trial comparing 12 versus 18-core prostate biopsy. *J Urol.* juin 2011;185(6):2132-6.
 39. Jiang X, Zhu S, Feng G, Zhang Z, Li C, Li H, et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* juin 2013;63(6):1031-9.
 40. Irani J, Blanchet P, Salomon L, Coloby P, Hubert J, Malavaud B, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol.* juill 2013;190(1):77-83.
 41. 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.* mai 2006;175(5):1605-12.
 42. 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.* nov 2011;186(5):1818-24.
 43. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol.* mars 2015;67(3):569-76.
 44. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* juill 2013;23(7):2019-29.
 45. Wang L, Mullerad M, Chen H-N, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology.* juill 2004;232(1):133-9.
 46. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* sept 2000;164(3 Pt 1):759-63.
 47. Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol.* sept 2001;40(3):300-7.
 48. Mottet N., Bellmunt J., Briers E., Bolla M., Bourke L., Cornford P., De Santis M., Henry A., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Van den Poel H., Van den Kwast T.H., Rouvière O., Wiegel

- T.; members of the EAU – ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. 978-94-92671-02-8. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.
49. van Hove A, Savoie P-H, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol.* août 2014;32(4):847-58.
 50. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* sept 2015;68(3):438-50.
 51. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol.* janv 2016;69(1):149-56.
 52. Defontaines J, Salomon L, Champy C, Cholley I, Chiaradia M, de la Taille A. [Prostate cancer diagnostic by saturation randomized biopsy versus rigid targeted biopsy]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* déc 2017;27(16):1023-30.
 53. 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.* août 2011;108(4):513-7.
 54. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2010;28(1):126-31.
 55. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl C-G, Stranne J, Hugosson J. Long-term Results of Active Surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol.* nov 2016;70(5):760-6.
 56. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer.* 15 juin 2008;112(12):2664-70.
 57. Forde JC, Daly PJ, White S, Morrin M, Smyth GP, O'Neill BDP, et al. A single centre experience of active surveillance as management strategy for low-risk prostate cancer in Ireland. *Ir J Med Sci.* sept 2014;183(3):377-82.
 58. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol.* déc 2010;58(6):831-5.
 59. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol.* déc 2013;64(6):981-7.
 60. Xylinas E, Durand X, Campeggi A, Ploussard G, Allory Y, Vordos D, et al. [Pathological findings after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance (French trial SURACAP): is the misclassification rate acceptable?]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* avr 2011;21(4):264-9.
 61. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* avr 2013;63(4):597-603.

62. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2011;29(16):2185-90.
63. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 2016;34(18):2182-90.
64. Dean LW, Assel M, Sjoberg DD, Vickers AJ, Al-Ahmadie HA, Chen Y-B, et al. Clinical utility of total length Gleason pattern 4 on biopsy in men with Grade Group 2 prostate cancer. *J Urol*. 1 août 2018;
65. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol*. déc 2016;196(6):1651-8.
66. Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*. févr 2006;175(2):485-8.
67. Lee MC, Moussa AS, Zaytoun O, Yu C, Jones JS. Using a saturation biopsy scheme increases cancer detection during repeat biopsy in men with high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia. *Urology*. nov 2011;78(5):1115-9.
68. Wong LM, Trottier G, Toi A, Lawrentschuk N, Van der Kwast TH, Zlotta A, et al. Should follow-up biopsies for men on active surveillance for prostate cancer be restricted to limited templates? *Urology*. août 2013;82(2):405-9.
69. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2010;28(17):2810-6.
70. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 19 juill 2012;367(3):203-13.
71. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 6 mars 2014;370(10):932-42.
72. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 13 oct 2016;375(15):1415-24.
73. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. déc 2001;58(6):843-8.
74. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 14 mai 1997;277(18):1445-51.
75. Nason GJ, O'Connor EM, MacMahon D, Moss B, Considine SW, Cahill A, et al. Comparison of nomograms predicting lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Ir J Med Sci*. févr 2018;187(1):33-7.
76. Leyh-Bannurah S-R, Gazdovich S, Budäus L, Zaffuto E, Dell'Oglio P, Briganti A, et al. Population-Based External Validation of the Updated 2012 Partin Tables in

- Contemporary North American Prostate Cancer Patients. *The Prostate*. 2017;77(1):105-13.
77. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer*. 15 nov 2011;117(22):5039-46.
 78. Stavrinides V, Giganti F, Emberton M, Moore CM. MRI in active surveillance: a critical review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 16 août 2018;
 79. Schoots IG, Moore CM, Rouvière O. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? *Curr Opin Urol*. mai 2017;27(3):238-45.
 80. Renard-Penna R, Roupret M, Compérat E, Rozet F, Granger B, Barkatz J, et al. Relationship between non-suspicious MRI and insignificant prostate cancer: results from a monocentric study. *World J Urol*. mai 2016;34(5):673-8.
 81. Nahar B, Katims A, Barboza MP, Soodana Prakash N, Venkatramani V, Kava B, et al. Reclassification Rates of Patients Eligible for Active Surveillance After the Addition of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Biopsy: An Analysis of 7 Widely Used Eligibility Criteria. *Urology*. déc 2017;110:134-9.
 82. Da Rosa MR, Milot L, Sugar L, Vesprini D, Chung H, Loblaw A, et al. A prospective comparison of MRI-US fused targeted biopsy versus systematic ultrasound-guided biopsy for detecting clinically significant prostate cancer in patients on active surveillance. *J Magn Reson Imaging JMRI*. janv 2015;41(1):220-5.
 83. Pessoa RR, Viana PC, Mattedi RL, Guglielmetti GB, Cordeiro MD, Coelho RF, et al. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. *BJU Int*. 2017;119(4):535-42.
 84. Ploussard G, Borgmann H, Briganti A, de Visschere P, Fütterer JJ, Gandaglia G, et al. Positive pre-biopsy MRI: are systematic biopsies still useful in addition to targeted biopsies? *World J Urol*. 2 juill 2018;
 85. Bloom JB, Hale G, Gold SA, Rayn K, Smith C, Mehralivand S, et al. Predicting Gleason Group Progression for Men on Prostate Cancer Active Surveillance: The Role of a Negative Confirmatory MRI-US Fusion Biopsy. *J Urol*. 28 juill 2018;
 86. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet Lond Engl*. 25 2017;389(10071):815-22.
 87. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. avr 2015;67(4):627-36.
 88. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*. juill 2015;107(7).
 89. de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol*. juin 2011;185(6):2119-25.
 90. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2014;32(36):4066-72.
 91. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Fergue 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.* mars 2011;59(3):422-9.
92. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol.* févr 2010;183(2):534-8.
 93. Tosoian JJ, Patel HD, Mamawala M, Landis P, Wolf S, Elliott DJ, et al. Longitudinal assessment of urinary PCA3 for predicting prostate cancer grade reclassification in favorable-risk men during active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(3):339-42.
 94. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mai 2013;19(9):2442-50.
 95. Fradet V, Toren P, Nguile-Makao M, Lodde M, Lévesque J, Léger C, et al. Prognostic value of urinary prostate cancer antigen 3 (PCA3) during active surveillance of patients with low-risk prostate cancer receiving 5 α -reductase inhibitors. *BJU Int.* 2018;121(3):399-404.
 96. Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 7 mars 2017;
 97. Rozet F, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [Management of low-risk prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* janv 2015;25(1):1-10.
 98. 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.* 1 févr 1993;71(3 Suppl):933-8.
 99. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 2 févr 1994;271(5):368-74.
 100. 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.* août 2011;60(2):291-303.
 101. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer.* 1 nov 2004;101(9):2001-5.
 102. Hassan O, Han M, Zhou A, Paulk A, Sun Y, Al-Harbi A, et al. Incidence of Extraprostatic Extension at Radical Prostatectomy with Pure Gleason Score 3 + 3 = 6 (Grade Group 1) Cancer: Implications for Whether Gleason Score 6 Prostate Cancer Should be Renamed « Not Cancer » and for Selection Criteria for Active Surveillance. *J Urol.* juin 2018;199(6):1482-7.
 103. Kryvenko ON, Epstein JI. Definition of Insignificant Tumor Volume of Gleason Score 3 + 3 = 6 (Grade Group 1) Prostate Cancer at Radical Prostatectomy-Is it Time to Increase the Threshold? *J Urol.* déc 2016;196(6):1664-9.
 104. Tay KJ, Gupta RT, Holtz J, Silverman RK, Tsivian E, Schulman A, et al. Does mpMRI improve clinical criteria in selecting men with prostate cancer for active surveillance? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(3):323-7.
 105. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol.* nov 2012;188(5):1732-8.

106. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber G-P, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*. nov 2009;74(5):1094-9.
107. Mottet N, Irani J. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate: présentation du protocole français. *Prog En Urol*. 2008;18(4):12-6.
108. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò F, Angiolilli D, et al. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol*. janv 2010;57(1):1-8.
109. Mortier P, Bastide C, Lechevallier E, Walz J, Fournier R, Savoie P-H, et al. [Oncological results of active surveillance in prostate cancer: A retrospective multicentric cohort]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. janv 2017;27(1):38-45.
110. Russo GI, Castelli T, Favilla V, Reale G, Urzi D, Privitera S, et al. Performance of biopsy factors in predicting unfavorable disease in patients eligible for active surveillance according to the PRIAS criteria. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. déc 2015;18(4):338-42.
111. Petrelli F, Vavassori I, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Borronovo K, et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2016;91:136-42.
112. De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Alkhatatbeh H, Gandaglia G, Briganti A, et al. External validation of Chun, PCPT, ERSPC, Kawakami, and Karakiewicz nomograms in the prediction of prostate cancer: A single center cohort-study. *Urol Oncol*. août 2018;36(8):364.e1-364.e7.
113. Bandini M, Fossati N, Briganti A. Nomograms in urologic oncology, advantages and disadvantages. *Curr Opin Urol*. 7 août 2018;
114. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 24 mars 2012;379(9821):1103-11.

Titre : Comparaison des sorties de surveillance active en fonction du nombre de biopsies prostatiques initiales chez 157 patients atteints de cancer de la prostate localisé de faible risque.

Résumé :

Introduction : La surveillance active (SA) est un des standards pour la prise en charge des cancers de prostate de faible risque. Le but de cette étude est d'évaluer les sorties de protocole entre des patients ayant eu initialement un protocole de biopsies de saturation (≥ 18 biopsies) contre un protocole étendu (≤ 17 biopsies).

Méthodes : De janvier 2008 à juin 2018, 157 patients consécutifs inclus dans un protocole de SA pour un cancer de prostate localisé de faible risque (PSA < 10 ng/ml, Gleason 6, 1-3 biopsies positives et < 50% d'envahissement) ont été analysés. Le protocole de SA a été celui proposé par SurACaP (rebiopsies à 6 mois puis tous les 2 ans et PSA tous les 6 mois) avec une IRM tous les 2 ans. Ont été notés pour chaque patient, l'âge, le PSA, ainsi que les données de la première série de biopsies et les données de l'IRM. Une courbe de survie de sortie de SA a été réalisée selon le test de Kaplan-Meier.

Résultats : Le maintien en SA était plus important chez les patients ayant eu un protocole de saturation versus un protocole étendu ($p=0,11$). Le nombre de séries de biopsies de suivi était de 1 dans 4 cas, de 2 dans 90 cas, et de 3 ou plus dans 63 cas. Au total, 48 patients (30,5%) sont sortis de la SA et ont eu une prise en charge curative. Avec un suivi moyen de 57 mois, le maintien en SA était de 74% à 3 ans et 62% à 5 ans.

Conclusion : Les patients ayant eu un protocole de biopsies de saturation avaient plus de chance de rester en SA par rapport aux patients ayant eu une évaluation étendue (mais recommandée). Cette étude suggère l'importance de l'évaluation initiale permettant une bonne sélection des patients candidats à une SA.

Mots clés :

Cancer de prostate, surveillance active, biopsie, étendu, saturation

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06