Recul à 6 ans des biomarqueurs et nomogrammes pour le dépistage du cancer de la prostate chez plus de 500 patients

Jean-Philippe Dimier

▶ **To cite this version:**

Jean-Philippe Dimier. Recul à 6 ans des biomarqueurs et nomogrammes pour le dépistage du cancer de la prostate chez plus de 500 patients. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03118334

HAL Id: dumas-03118334

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03118334

Submitted on 22 Jan 2021

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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Jean-Philippe DIMIER

Le 16/10/2020

Recul à 6 ans des biomarqueurs et nomogrammes pour le dépistage du cancer de la prostate chez plus de 500 patients

Directeur de thèse : Dr Xavier Rébillard

JURY

Président : Pr Rodolphe Thuret

Assesseurs :

- Pr Jean-Luc Descotes
- Pr Stéphane Droupy
- Dr Xavier Rébillard
- Dr Pierre-Jean Lamy

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Jean-Philippe DIMIER

Le 16/10/2020

Recul à 6 ans des biomarqueurs et nomogrammes pour le dépistage du cancer de la prostate chez plus de 500 patients

Directeur de thèse : Dr Xavier Rébillard

JURY

Président : Pr Rodolphe Thuret

Assesseurs :

- Pr Jean-Luc Descotes
- Pr Stéphane Droupy
- Dr Xavier Rébillard
- Dr Pierre-Jean Lamy

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain
DU CAILAR Jacques
DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie Madeleine
MAGNAN DE BORNIER Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHEFORT Henri
ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MARES Pierre
MONNIER Louis
PRAT Dominique
PRATLONG Francine
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
ROSSI Michel
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe - Neurochirurgie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Éric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick - Cardiologie
MOURAD Georges-Néphrologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Éric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie ; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie -
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAYOT Maurice-Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DE VOS John-Cytologie et histologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
MOREL Jacques -Rhumatologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel-Anatomie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie

THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :
COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes
2ème classe :
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :
LAMBERT Philippe
2ème classe :
AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel
RAMBAUD Jacques

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

MCU-PH de 1re classe
ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{éme} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

COSTA David
FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Éric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
FAILLIE Jean-Luc-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
HERRERO Astrid-Chirurgie générale
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Au Pr Rodolphe THURET, merci pour avoir accepté de présider ce jury et de me faire confiance en me choisissant dans l'équipe du CHU Montpellier. C'est avec motivation et fierté que je prendrai ce poste pour continuer à me former à vos cotés et ceux de votre équipe où il y a une vraie transmission du savoir-faire dans une ambiance familiale.

Au Pr Jean-Luc DESCOTES, merci d'avoir fait le déplacement jusqu'à Montpellier et d'avoir pris de votre temps pour être présent aujourd'hui pour juger mon travail. Je vous remercie pour l'accueil dans le service de Grenoble, où malgré les difficultés dues à la situation actuelle vous continuez à développer le service.

Au Pr Stéphane DROUPY, pour avoir accepté d'analyser mon travail en tant que membre du jury. J'ai commencé à apprendre l'urologie dans votre service, j'en garde de très bons souvenirs.

Au Dr Xavier REBILLARD, pour avoir dirigé brillamment cette thèse. Merci pour votre disponibilité, pour la mise à disposition de vos contacts dans le monde de la recherche. J'ai vivement apprécié votre implication à défendre votre équipe afin d'aller ensemble dans la même direction. Merci pour la liberté que vous laissez à chacun. Enfin merci pour votre enseignement de la résection monopolaire.

Au Dr Pierre-Jean LAMY, merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury. Nous n'avons que peu travaillé ensemble en dehors du rapport LOE 2, mais j'ai apprécié votre vivacité d'esprit et votre motivation pour la recherche.

Nimes,

Au CHU, 2 semestres en urologie, dont mon premier semestre d'internat. Merci pour la formation théorique et la rigueur dans l'étude des dossiers. Merci au **Pr Pierre Costa** je garde un souvenir de quelqu'un de juste et droit qui a déjà réfléchi à tout !

A Kamel Ben Naoum, merci pour ta rigueur dans l'installation pour les urétéroscopies et pour les très bons repas de fin de stage à la maison.

A Lucille Martin pour être une des femmes urologues « solide », pour ma première AVH entière, mes premiers pas au robot malgré ton anxiété et tes envies pressantes !! Petite pensée pour les pauses le vendredi soir sur le rooftop, pas toujours zéro déchet...

A Nicolas Siegler, c'était un plaisir de venir avec toi dès que tu étais sur Nîmes. Tu avais plein de beaux projets. Tu nous manques…

A David Girier, pour ta bonne humeur, ta tranquillité, ton style et tes escape game de l'AFU.

A Cyrille Blion et Corinne Palamara, pour votre gentillesse et bonne humeur à tout instant.

Aux Docteurs Wagner, Boukaram, Grès, El Kharoubi, merci pour votre encadrement et vos précieux conseils.

A Kassim, Damien, Pauline, Armand, Hilal pour ce premier semestre.

Damien et Kassim, Tic et tac, merci pour votre soutien et ce premier cystocath aux urgences…**Pauline**, pour ton encadrement, tes conseils et mes premiers décaillotages. **Armand**, pour ton aide et soutien, mes premiers sondages ; je comprends maintenant ton ras le bol des gardes. **Hilal,** toi aussi tu révisais avant le staff mais sur la prononciation des noms français, moi sur les indications.

A Elodie, Anaël, Benoît, Omar, merci pour ce semestre, bien que fini avec un cocard !

A Elodie, tu as participé grandement à ce que ce stage soit sympa grâce à ta bonne humeur. **Anaël,** j'ai fait ta connaissance après ton année perpignanaise, ne change pas tu es top en tant qu'ami ou urologue. L'année prochaine c'est ton tour ! **Benoît,** tu t'es parfaitement adapté à l'urologie ; on a presque réussi à te convertir ! Pensée pour la photo avec la statue du toréador lors de la soirée de fin de stage. **Omar,** merci pour le semestre à tes côtés.

Merci aux infirmières du service, ça a toujours été un plaisir de travailler à vos côtés : **Perrine, Christophe** (spécialiste de la cardiologie en uro), **Deborah** (spécialiste de la visite avec des patients sans filtre), **Aurélie, Charlotte, Alyssa, Fanny, David**.

Merci aux IBODE : **Laurence, Denis, Elsa, Fanny, les Maries (Marie-Hélène, Marie -Christine)**

Mme Bueb, pour moi la seule vraie cadre, qui défendait et était un moteur pour ses équipes.

A Célia, la meilleure pharmacienne, tout le monde t'adore. Toujours de bonne humeur et prête à rendre service, ne change pas !

Aux externes, dont **Romane** qui prouve qu'on peut se tromper de trou et finir urologue…

A Urogard,

Merci pour ce stage, qui est clairement mon meilleur stage de l'internat ; ravi qu'il ait pu être prolongé d'un mois. Une équipe géniale aussi bien au niveau des infirmières de bloc, des aides opératoires que des chirurgiens. Merci,

A Laurent Soustelle, pour toutes tes qualités tant humaines que chirurgicales. Tu aimes vraiment les gens même si parfois tu joues le méchant en les traitant de cerveaux de poule !

A Sébastien Lavilledieu, j'ai adoré travailler avec toi, tu es un vrai gentil et un gros bosseur.

A Christophe Avances, pour ta vivacité d'esprit et ta grande compétence en urologie, toujours de bon conseil.

A Bertrand Degraeve, pour ta grande précision chirurgicale en Holep ou en ouvert mais aussi dans tes dossiers.

A Alexandru Beraru, le maitre de la NLPC mais pas que, très compétant et précis sur la chirurgie mais tu as aussi un esprit vif, toujours prêt à t'intéresser à de nouvelles choses. A quand le ski, ou le VTT ensemble ?

A Alexandre Matte, pour m'avoir permis de remplacer à Alès, et montré que la voie basse c'était simple.

A Pascal Volpe, on n'a pas beaucoup opéré ensemble mais les quelques fois ont été un plaisir au bloc ou la consultation à tes côtés.

A Solene Gardic, la seule urologue à réséquer debout, je ne suis pas venu chaque semaine avec toi mais ce n'est absolument pas par défaut chirurgical, il est très agréable de travailler à tes côtés.

Fanny et Stéphanie, les meilleures infirmières de salle, vous avez su m'accueillir et me mettre à l'aise rapidement alors merci même s'il manquait juste quelques gâteaux pour que tout soit parfait (cannelés…). Merci aussi aux autres infirmières de salle, **Marisa, Sandra** et toutes les autres.

Laurence, Coralie et Annick, un réel plaisir de travailler à vos côtés. Vous êtes toutes différentes mais toutes avec une compétence, une motivation énorme, et surtout une joie de vivre.

MONTPELLIER,

Au CHU : j'y suis passé la première fois en tant qu'externe ce qui a confirmé mon envie de devenir urologue par la bonne atmosphère du service, puis deux semestres en tant qu'interne et bientôt 2 ans en tant qu'assistant.

Merci

A Thibault Murez, pour ta sérénité au bloc, tu sais tout faire avec la musique en fond et surtout tu sais tout sur tout. Je suis ravi de pouvoir continuer à apprendre à tes côtés.

A Laurent Cabaniols, la force tranquille.

A Maxime Robert, je suis heureux de poursuivre mon apprentissage à vos côtés.

A Francois Iborra, vous connaissez tout et pourtant vous êtes parmi les plus appliqué à lire l'european. Heureux de pouvoir continuer à apprendre encore à vos côtés. Je suis là, en cas de souci avec votre téléphone ;-)

A Nhazi Amadane, tu veux toujours aller plus vite que la musique mais tu es quelqu'un d'adorable, content de pouvoir travailler encore avec toi dès novembre.

A Nicolas Abdo, 3 semestres à tes côtés, on a évolué tous les deux, et j'apprécie de pouvoir progresser encore avec toi.

A Adam Gevorgyan, très gros bosseur, tu adores opérer mais tu tiens vraiment à tes patients. Pour tes visites où tu peux embrouiller n'importe qui. Et me faire piquer les croissants en néphrologie…

A Stéphane Marchal, pour ton habileté chirurgicale et tes bons conseils.

A Barbara Cereda, pour ta bonne humeur, toujours partante pour un petit déjeuner, ravi de partager avec toi la semaine à Millau.

A Peter De Bryune, merci pour ces néphrectomies coelio, tes dossiers avec cas rares. Je vais essayer d'être à ta hauteur à Millau. Très agréable d'avoir pu travailler avec toi.

A Bruno Bongrand et Mickael Zarka, merci pour ce semestre pas simple mais qui fut plus léger grâce à votre soutien et bonne humeur, et ce, en musique.

Aux anesthésistes, **Jean Luc Peschaud, Monique Brabet, Christian Plasse, Geneviève Nury,** pour vos compétences, votre disponibilité. C'est avec plaisir et totale confiance que je travaillerai avec vous.

Aux secrétaires, **Solange** (notre maman d'urologie à tous, tu participes à la vie de ce service), **Véronique et les autres…**

A Sophie, notre programmatrice préférée, je vais avoir besoin de toi !!!

Aux infirmières du service, **Camille** (tous les internes sont contents quand on sait que tu es là), **Angélique, Diana, Sylvie, Gene**…. De la consultation**, Laurence, Marie-Noëlle et Maguelone.**

Aux infirmières du bloc, **Nadège, Cindy, Julien, Bakhta, Annick, Pauline, Benjamin, Sylvie, Mireille, Doriane, Anna, Dorian, Véronique, …**

A Mohammed, Hilal, Karim et Brahim, pour ce premier passage en votre compagnie.

A Mathieu (tu as assuré, je suis ravi, d'être chef dans le service avec toi)**, Anaël, Margot et pas Bernard**, pour ce semestre difficile à 4 mais on l'a fait.

A Charlotte, car tu étais au final à moitié en stage en urologie. Vives nos gardes communes à faire de l'uro et de la pédiatrie ensemble. Tu as fait le bon choix en venant en urologie, hâte de pouvoir t'apprendre plein de choses.

Aux externes, **Morgane, Camélia, Anna, Arnaud** (tu étais notre 5ème interne, ravi que tu fasses partie de la famille urologie)

A l'équipe de Val d'Aurel,

A François Quenet, Sébastien Carrere (pour ta grande précision au bloc, et tes petits tics attachants)**, Marie-Hélène Pissas** (merci pour cette cholécystectomie coelio et ta bonne humeur)**, Olivia Sgarbura et Mohamed Al Hosni** pour votre apprentissage dans la chirurgie viscérale et générale mini invasive (Mono trocart…).

Merci à mes co-internes **Guillaume, Mathieu et Damien,** on a pu apprendre que l'on pouvait ne pas toujours être soutenu vis-à-vis des cadres même si l'on a raison.

A l'équipe de Beausoleil, merci

A Xavier Rébillard vous avez su créer une équipe soudée et heureuse et vous savez en tirer le meilleur.

A Bruno Segui, après Sète, passage à la capitale, toujours un plaisir de travailler ensemble merci pour ton expérience, ton recul et ton point de vue toujours juste. J'aurais apprécié travailler plus souvent avec toi les lundis

A Vincent Abd El Fattah, à nos vendredis sur 2 ou 3 salles, merci de ta bonne humeur et ta confiance.

A Grégoire Poinas, toujours en vélo par n'importe quel temps, tu es hyper investi auprès de tes patients, et de équipes et c'est un plaisir de travailler à tes côtés.

A Clément Peigné, j'ai apprécié ta bonne humeur, le fait de toujours travailler en musique, le spécialiste des années 80, ton classement des meilleurs burgers et les discussions jeux vidéo.

A Edouard, pour ce semestre, j'ai aimé travailler avec toi, et on n'oublie pas le traditionnel rendez-vous bière du vendredi soir.

Aux secrétaires, **Gaëlle, Aude, Ludivine et Olivia**, vous détenez à vous 4 le record de surnoms que l'on m'a attribué en un semestre mais j'apprécie la bonne ambiance que vous faites régner dans le secrétariat.

Aux infirmières et aide soignantes du service **Murielle, Roselyne, Anne, Stéphanie, Béné, Carole, Véro**. Et à **Laurence** à la consultation, toujours en tongs.

Aux IADE et IBODE, **Sandrine, Isabellex2** (pour ma validation d'infirmier robotique…), **Samantha, Emmanuelle, Zaza, Françoise, Clothilde, Béa, Sandra, Pauline.**

A Romain Mazars, l'Aveyronnais, le poissard des astreintes mais avec qui il est agréable de travailler.

Narbonne,

J'y ai passé un excellent été, notamment grâce mon colloc **Quentin** (toujours en vadrouille autour du monde, tu choisis toujours mes jours de garde pour aller boire un verre), les filles de l'internat : **Julia** (et son grain de folie), **Marie, Méryl, Aurélie** (et le permis bateau), **Virginie, Pauline**.

Merci aux orthopédistes, **Dr Hammer, Lafare, Daussin, Demoulin,** pour votre accueil et liberté d'accès aux autres spécialités.

Merci à **Martine Rouzaud** en gynécologie, la reine de la voie basse, merci pour ton enseignement, ton dynamisme et ta polyvalence au bloc (ménage, brancardage…)

Sète,

A Didier Ayuso, pour ton organisation parfaite, ton enseignement dans l'endo urologie. Tu as tout compris à la vie je pense, à trouver l'équilibre entre vie professionnelle et personnelle. Quelle sagesse même s'il est impossible de te faire rentrer dans le service par le côté gauche. Reste ce tour/visite de Sète en bateau ….

A Bruno Ségui, le roi de la prostate ! Pour ton amour de la vie et des plaisirs simples : bonne bouffe, bons vins, bons amis, valeurs que nous avons en commun.

A Vincent Abd El Fattah, le roi du bon plan mais pas de la descente en VTT…. Pour ton aisance en coelioscopie, tout parait simple avec toi.

Aux infirmières du bloc et du service, **Estelle, Aurélie**, …. merci pour ce semestre, les repas au bloc le week-end, les photos …. Et oui j'apparais sur le site internet du CH de Sète.

Aux internes du CH**, Lorenzo, Jowan** (pour la patiente avec votre co interne même si vous avez fini par l'opérer…), **Niels, Manuel, Pierre,** pour ces « améliorés » un peu trop améliorés parfois….

Grenoble,

Pour ce dernier semestre en inter-CHU dans cette belle région de montagne. Je n'ai malheureusement pas pu autant profiter de la région autant que je l'aurais souhaité (obligé de revenir), un seuil regret : ne pas avoir travaillé avec **Gaëlle Fiard**. Merci,

A Jean-Alexandre Long, qui fait une confiance aveugle à ses internes, et les forme à tout type de chirurgie notamment le robot. Merci pour ta gentillesse et bravo pour ton investissement au près des patients.

A Jean-Jacques Rimbaud, vous avez toujours un coup d'avance et la technologie est en retard sur vous.

A Bernard Boillot, le pape de l'urètre, le sens de la bonne formule, et de la chirurgie détendue (comme la jeune mariée…), même si toujours « une chirurgie très compliquée, mais avec un résultat satisfaisant »

A Camille Overs, la super femme, toujours motivée, à avancer avec style en talons. Tu fais honneur aux urologues féminins.

A Delphine Poncet, malheureusement découverte sur la fin du semestre, mais merci de ton dynamisme, de ta disponibilité et de ta bonne humeur à chaque minute.

A Nicolas Terrier, Rhany Khogeer, Caroline Thuillier, Quentin Franquet, Jean Benjamin Lefrancq (seul chef qui te reprend le téléphone la nuit et qui t'envoie dormir avant un bloc), merci pour votre encadrement et enseignement.

A mes Co internes du derniers semestre, **Manon**, on était tous les deux penchés sur notre thèse mais tu avais bien plus d'avance sur la rédaction de celle-ci. **Léa** la baroudeuse, on aurait pu changer de secteurs les autres seraient toujours jaloux. **Maximilien** le référent neuro-uro, qui ne cuisine pas toujours light. **Thibaud** pour ton dynamisme et ta moustache, tu seras un très bon urologue j'en suis sûr. **Thibaut** le suisse, la classe à tout instant, toujours prêt à aider sans râler. Les externes (Delphine, Coline) pour votre aide et les gâteaux…

Merci aux déléguées médicales, **Marysa, Kathy, Solange** vous m'avez aidé tant que c'était possible dans le financement des pots de départs mais aussi envoyé en formation à Lyon, Nantes ou Clermont Ferrand. Je regrette que cela ne soit plus possible. **A Thibault Delgery,** pour être dispo 7J/7 pour des antibios, ou sortir. Le seul qui te livre des MacDo sur ton week-end de garde.

Aux amis de médecine,

Aux autres internes d'urologie avec qui je n'ai pas eu le plaisir de travailler encore mais avec qui j'ai apprécié passer de bon moment en dehors de l'hôpital, **Morgane, Delphine, Marine, Sabrina, Marion, Melik** (enfin un chef interne urologue), **Marie** pour ta bonne humeur, ton amour de la nature et des choses simples.

Aux groupes des nîmois,

Merci pour ce premier semestre à Caremeau, de beaux souvenirs tous ensemble dont ce fameux 16 avril… 2 mariages, bientôt 3 enfants…

A Aurélie et Williams, toujours le sourire avec des beaux projets en perspective. J'espère qu'on trouvera plus de temps pour des soirées communes.

A Baptiste, pour ta bonne humeur, tes caleçons blancs et ton grain de folie, #16avril

A Clémentine, la psychiatre normale qui déborde de bonne humeur et joie.

A Vincent et Camille, le couple parfait ! Ne changez rien !

A tout le reste de la bande, **Laurène et Aurélien, Fanny, Agnès et Guillaume, Damien, Joëlle, Céline**…

Aux groupes des Zgegos :

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Thibault, et notre article commun…. Merci pour ta motivation à travailler et travailler encore durant l'externat et m'avoir motivé à venir passer des week-ends enfermés au « cachot » de la vielle fac. Avoir essayé en vain de me transmettre le Covid 19 lors d'un Week end VTT afin de me dégager du temps pour la thèse. Déçu que tu t'éloignes un peu plus pour l'avenir. **A Marine**, un soutien sans faille à Thibault, tu arrives à nous supporter tous ensemble et participer à la bonne ambiance.

A Salah, pour nos sous colles « houmous », pour ta bonne humeur et ton esprit curieux qui aime toujours découvrir quelque chose. Plein de souvenirs ensemble dont le 4L trophy, le Liban, l'Allemagne... J'espère que tu auras du temps durant ton clinicat pour des week-end sympas. Plein de bonheur avec ta femme, **Marie**. Merci de rendre Salah heureux, merci pour les repas post marché, la petite soirée avant le départ à Grenoble improvisé au bordeau et champagne… Bientôt un enfant ;-) ?

A Antoine, le mec qui arrive 2 minutes avant la fermeture des portes aux examens, qui te dit qu'il arrive alors qu'il est dans son salon en caleçon, qui se rappelle de tout dans les moindres détails. Je ne valide pas tes choix musicaux mais je suis ravi que tu reviennes dans la région à nouveau, cela présage de beaux week-end en perspective !

A Thomas et Julie, vous voilà parents et loin de Montpellier…, un plaisir de vous revoir à chaque fois. Plein de bons souvenirs, notamment le ski P2 où on s'est rencontré…. Promis il y aura du Get 27 et pas de cacahuète ;-)

A Pierre, heureux que tu ais pu trouver ta voie. Tu sais être là quand il faut même si mon ordi n'est pas d'accord….

A Jérémie, pour ces multiples vacances au ski, le séjour en Guadeloupe et tous les très bons moments en ta compagnie.

A Julie El Eter, pour ton amitié sincère même si tu as raté plusieurs fois nos sorties.

A Marie Trouvé, pour ces fous rire en stage (l'amarelle……) et en vacances.

Au groupe des filles, **Julie, Manon, Floriane, Blandine.**

A **Xavier, Alexandre** dit la fleur**,** pour notamment ces vacances en Italie et les journées à la plage de Sète. Toujours de bonnes soirées en votre compagnie.

Aux amis d'enfance,

Fred, Paul, Kevin, Sébastien, Maxime, Hadrien, Jérémy et Florian, Benji on ne se voit pas aussi souvent que voulu mais merci pour les bons moments passés ensemble.

A mes proches,

A Nolwenn, on pourrait en faire une page mais merci pour ton encouragement et soutien sans faille. J'aime être à tes côtés, ce qui malheureusement a été difficile sur les 2 étés. Merci pour ces vacances à Paris, Moscou, Annecy… hâte d'habiter avec ma copine en or.

A mes Parents, vous m'avez toujours donné les moyens de faire ce que je voulais, vous m'avez aidé du mieux que vous pouviez. Un passage à la maison et les batteries sont rechargées. Je ne pourrais jamais vous remercier assez de tout ce que vous faites pour moi. J'espère encore salir la cuisine et aller à la chasse avec vous très longtemps. Merci pour mon instruction et mon éducation.

A tous les autres, **Denis et Sandrine** (notamment pour le 4L Trophy)**, Maurice, Angelo, François et Simone** (et ces souvenirs à Venise), **Papy et mamie** partis trop tôt.

Table des matières

I. INTRODUCTION 22

1. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE 22
2. RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES DU CANCER DE LA PROSTATE 24
3. PRESENTATION DES BIOMARQUEURS 25

4. BIOPSIES DE LA PROSTATE 30

II. ANALYSE DE LA BASE DE DONNEES PRODETECT 39

1. POPULATION 39
2. BIOMARQUEURS 40
3. NOMOGRAMMES 41
4. BIOPSIE DE LA PROSTATE 42
5. SUIVI 44
6. LIMITES DE LA BASE DE DONNEES PRODETECT 45
7. CRITERES DE JUGEMENTS 47
8. ANALYSE STATIQUE 48

III. RESULTAT PRODETECT 50

1. POPULATION 50
2. RESULTATS DE CHAQUE BIOMARQUEUR DANS LA POPULATION GLOBALE 57
   - *A. PSA 57*
   - *B. Densité de PSA 58*
   - *C. Rapport PSA libre/total 59*
   - *D. Score PCA 3 ..... 60*
   - *E. Index PHI 61*
   - *F. Densité de PHI 62*
   - *G. T2erg Score 63*
   - *H. Nomogrammes 64*
3. PERFORMANCES COMPAREES DES OUTILS DE DETECTION 67
   - *A. Dans la population globale 67*
   - *B. Dans le sous-groupe d'hommes avec antécédent de biopsie négative 68*
   - *C. Dans le sous-groupe d'hommes avec toucher rectal normal (T1c) 70*

IV. DISCUSSION 71

V. CONCLUSION 99

VI. BIBLIOGRAPHIE 100

VII. ANNEXES 106

I. Introduction

1. Epidémiologie du Cancer de la Prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes en France, environ 48 430 nouveaux cas en 2017. Il se situe en incidence pour les hommes devant le cancer colorectal et celui du poumon avec respectivement 32 260 et 24 035 nouveaux cas en 2017. L'âge médian au diagnostic se situe juste avant 70 ans, avec une incidence très faible avant 50 ans (hors antécédents familiaux) et qui augmente progressivement avec l'âge. Rapport de l'INCA 2017.(1)

Avec une survie nette à 5 ans de 94%, le cancer de la prostate fait partie des cancers de bon pronostic. L'évolution de la maladie est le plus souvent lente, avec un décès à terme souvent non lié au cancer de la prostate. Il peut de ce fait être discuté avec le patient de ne pas réaliser de biopsie diagnostique dans certaines situations cliniques de suspicion d'un cancer de la prostate chez des hommes présentant des comorbidités compétitives sévères dont l'espérance de vie est estimée faible. En cas de biopsie positive, la proposition de prise en charge met en perspective les options de surveillance active, abstention surveillance clinique (watchfull waiting) ou mise en route d'un traitement local ou général.

Pourtant avec environ 8500 décès par an (8207 en 2017), le cancer de la prostate se situe au 5ème rang des décès par cancer tous sexes confondus. Il représente 7,5% de l'ensemble des décès par cancer et se situe au 3ème rang de décès par cancer chez l'homme.

Il est donc essentiel d'informer les hommes sur l'intérêt du dépistage individuel et de pouvoir mieux différencier les formes agressives, des formes bien différenciées à un stade local du cancer (fenêtre de curabilité).

Aujourd'hui, il n'y a dans aucun pays de dépistage organisé recommandé pour le cancer de la prostate, mais un dépistage individuel des formes agressives, après information claire et non ambigüe. La détection clinique d'un cancer de la prostate incitant à envisager la réalisation d'une première série de biopsies se fonde principalement jusqu'alors sur le toucher rectal, la valeur du PSA (Prostate Specific Antigen) et la prise en compte des données de l'anamnèse

clinique. La capacité de prescription d'une IRMmp ou de dosage de nouveaux biomarqueurs peut modifier certaines pratiques.

La stratégie communément proposée de détection précoce du cancer de la prostate tous les 2 à 4 ans par dosage du PSA dans le cadre de l'étude européenne de dépistage aboutit à une diminution de la mortalité par cancer de plus de 20% à 9 ans qui se maintient à 13 et 16 ans (essai ERSPC). Cette pratique induit néanmoins une augmentation du nombre de cancers à bas risque, potentiellement candidats à une Surveillance Active (Schröder et al. 2014 ; (2)). Ces cancers à faible risque évolutif représenteraient plus de 30% des cancers diagnostiqués par des biopsies systématisées dans un contexte de dépistage organisé par dosage du PSA seul (3). Ainsi la pratique large du PSA dans un objectif de dépistage du cancer de la prostate induit le diagnostic de cancers jugés cliniquement peu significatifs, ou dits « non significatifs » (qualifié parfois de sur-diagnostic) qui peut entraîner un risque de sur-traitement. Les résultats en termes de dépistage de l'étude PLCO ont été discrédités car 90% des hommes du groupe témoin ont réalisé un test de PSA, ce qui ne donne plus de poids à l'étude statistique (Shoag NEJM 2016) (4)

Sur-diagnostic : diagnostic d'un cancer qui ne se serait jamais révélé du vivant de la personne
Sur-traitement : traitement d'un cancer sans impact sur le pronostic de la maladie

L'enjeu est donc d'améliorer les critères (1) de sélection des patients à qui proposer une biopsie diagnostique afin d'éviter le sur-diagnostic tout en diminuant la mortalité due aux cancers agressifs en les dépistant suffisamment tôt dans l'évolution de la maladie (fenêtre de curabilité).

Les recommandations renouvelées depuis 2003 par l'AFU insistent sur une information précise sur les bénéfices et inconvénients induits du dépistage individuel du cancer de la prostate. Les outils sont un dosage du PSA et un toucher rectal annuel entre 50 et 74 ans, hors antécédents familiaux (5). Le délai entre les tests peut être espacé en cas de valeur du PSA basse, notamment PSA <1ng/ml (Vickers)

Les facteurs de risque reconnus sont l'âge (augmentation constante du risque), l'ethnie (risque majoré chez les personnes ayant des ascendants originaires d'Afrique, et notamment les populations afro-américaines pour l'Amérique du Nord ou Antillaises pour la France) et les antécédents familiaux de cancers de la prostate et du sein (recherche des formes héréditaires

mono-génique (5% des cas) souvent liées à BRCA2 et HOXB13). Et très probablement l'exposition au long cours à la Chlordécone (6).

La proposition aux hommes d'une stratégie de dépistage individualisée permet de diminuer de 20% le risque de décès par cancer de la prostate. Une meilleure sélection des hommes permettrait d'éviter les sur-diagnostics et potentiellement les sur-traitements. Elle pourrait permettre d'éviter la réalisation ou la répétition d'examens invasifs (biopsies), ou couteux (IRM prostatique ou biomarqueurs) et ainsi réduire en nombre les effets secondaires et les complications potentielles des examens diagnostiques (Biopsies) et des traitements induits.

2. Recommandations diagnostiques du Cancer de la Prostate

Les recommandations sur le cancer de la prostate en France en vigueur lors de la prise en charge des patients de notre étude étaient celles émises par le CCAFU en 2010.(7)

On notait parmi les mesures principales :

- Concernant la densité du PSA, une non recommandation de son utilisation : « L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique et du fait de la variabilité de cette mesure évaluée entre 15 à 25 % »
- Concernant les biomarqueurs dont plus précisément le PCA 3 qui était évoqué, leur usage n'était pas recommandé en pratique clinique en raison du manque d'études validant les résultats préliminaires.
- La modification majeure des recommandations CCAFU de 2010 concernait la place nouvelle de l'IRM, avec une indication préférentielle afin de « prouver qu'un cancer de la prostate est localisé ». Les recommandations de l'époque sur le cancer de prostate localisé restaient que « l'IRM pouvait être réalisée avant une seconde série de biopsies (la ou les premières s'étant avérées négatives) surtout s'il était envisagé des prélèvements de la zone antérieure de la prostate. Faire des biopsies sous échographie sur une cible uniquement détectée par IRM pose le problème de la superposition du

territoire à prélever avec les deux imageries. La technique de fusion des images d'échographie et d'IRM améliore la précision des prélèvements. Elle est particulièrement bien adaptée aux prélèvements des lésions antérieures. Concernant la détection des grades élevés, la valeur pronostique de l'IRM de diffusion était en cours d'évaluation. Les cancers de la prostate avec grades élevés ont probablement une restriction de la diffusion significativement plus basse que celle des cancers de bas grade ».

Actuellement les nouvelles recommandations CCAFU à paraître fin 2020 sont globalement inchangées sur les biomarqueurs. La place de l'IRM est par contre tout autre avec une réalisation systématique avant la réalisation de toute première série de biopsie, l'apport des techniques de fusion d'image pour optimiser le taux de détection des cancers, et la place de l'IRM pour orienter la proposition de réaliser la biopsie uniquement en cas d'IRM positive (PI RADS ≥ 3).

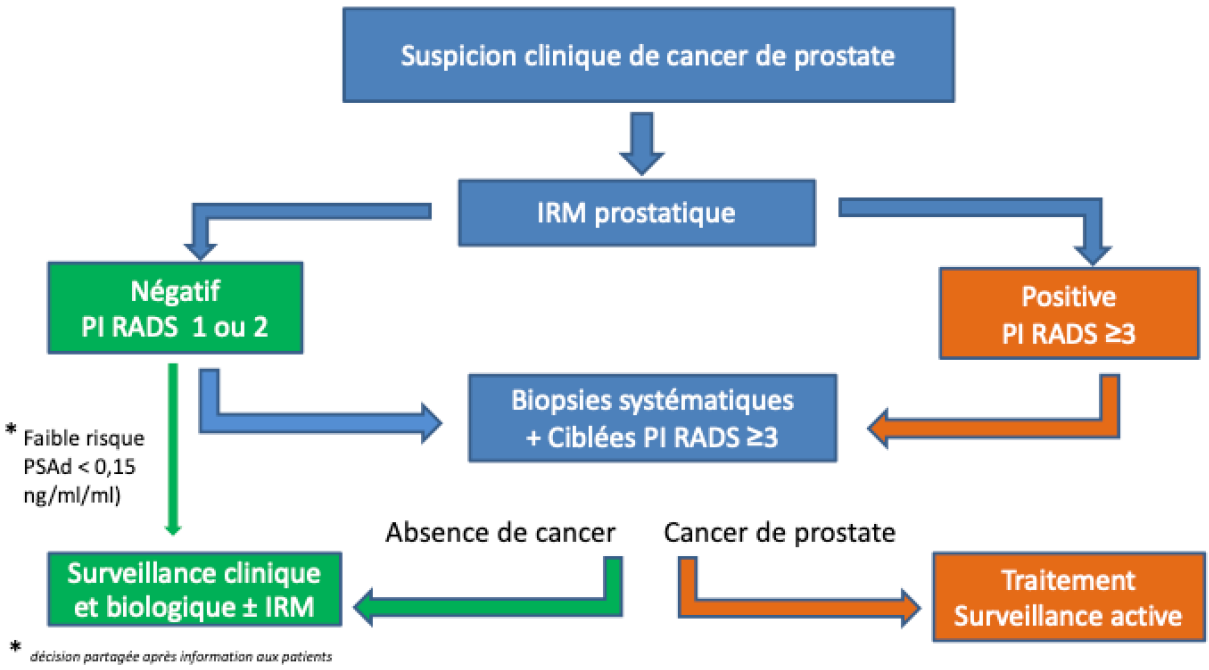


Figure 1 : *Stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif.*

3. Présentation des biomarqueurs

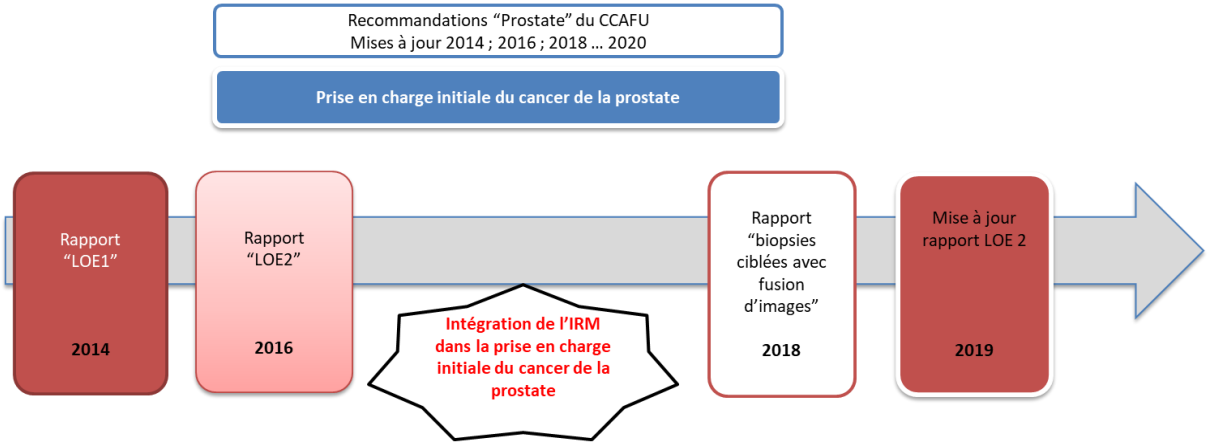
Ce chapitre reprend en partie la synthèse de l'analyse de la littérature effectuée dans le cadre de la mise à jour 2019 du rapport LOE-2 de 2017 sur les biomarqueurs diagnostiques dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate à laquelle j'ai participé en tant que chargé de projet.

Le groupe de travail « LOE (Level of Evidence) Biologie du cancer de la prostate » associait notamment l'AFU, la SFBC (Société Française de Biologie Clinique), la SFR (Société Française de Radiologie), la SFMN (Société française de Médecine Nucléaire) et la SFP (Société française de Pathologie) membres partenaires de l'ICFuro (Intergroupe coopérateur francophone en onco-urologie), devenu depuis lors « GETUG-AFU Alliance ».

Ce rapport avait pour objectif de dresser un état des lieux exhaustif et actualisé des connaissances sur les biomarqueurs diagnostiques et pronostiques impliqués dans la prise en charge du cancer de la prostate. La nouvelle expertise lancée en 2019 a été justifiée par les nouvelles données de la littérature et par les avancées technologiques notamment la place de l'imagerie dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate.

- LOE1 2014 « Les niveaux de preuve des biomarqueurs utilisés pour la détection précoce des cancers de la prostate » Lamy et al.2016 (8)
- LOE2 2016 « Biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate » Lamy et al.2018 (9)
- LOE2 2019 : Mise à jour de LOE2 2016 « Biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate », intégrant l'IRM et de nouveaux marqueurs (en relecture nationale)

Figure 2 : *les différentes expertises élaborées sur la place des biomarqueurs et de l'imagerie dans la prise en charge du cancer de la prostate*



De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer, au sein d'une population atteinte de cancer de la prostate, les formes non agressives des formes agressives.

Les performances de chacun des outils du dépistage (clinique, biologique, imagerie) seront détaillées dans le chapitre de discussion de notre étude.

De façon générale, les marqueurs biologiques sont mesurés par des méthodes anatomopathologiques, biochimiques ou par biologie moléculaire. Ils sont produits aussi bien par la tumeur que par l'organisme en réponse au développement d'une tumeur. Ils permettent d'estimer le risque de présence ou non d'un cancer et déterminer le degré d'agressivité de la tumeur, afin de mieux identifier les populations présentant :

- Un cancer de bon pronostic, voire un cancer latent à très faible risque de progression immédiate pour lesquels pourraient être limités :
    - L'usage des méthodes diagnostiques invasives (biopsies), et leurs éventuelles morbidités => Valeur diagnostique
    - Les risques de sur-traitement, et leurs effets indésirables potentiels
      => Valeur pronostique
- Ou à contrario, des populations avec un pronostic péjoratif pour lesquelles la surveillance active serait contre-indiquée.
- Une réponse favorable, ou non-favorable, à certains traitements
  => valeur prédictive de réponse au traitement.

Biomarqueur diagnostique : confère une information concernant la détection, ou non, d'une maladie. Biomarqueur pronostique : confère une information sur le niveau du risque du cancer détecté (ex : récidive, progression, mortalité), et ce indépendamment du traitement reçu. Biomarqueur prédictif : confère une information relative à la réponse vis-à-vis d'un traitement spécifique.

Pour l'étude nous avons utilisé le PSA, densité de PSA, le rapport PSA Libre/Total, l'index PHI, la densité de PHI, le PCA3, le T2erg ; leur description et analyse se trouve dans la partie discussion.

Ont été exclus de cette présentation certains nouveaux biomarqueurs toujours développés en recherche clinique, ou non-disponibles en routine, ou ne concernant pas actuellement la phase de dépistage / diagnostic, notamment les cellules tumorales circulantes,

les analyses de l'ADN libre circulant (cell-free DNA) et les variants du récepteur aux androgènes (AR-V7).

Tableau 1 : *Marqueurs sanguins ou urinaires (d'après LOE2)*

BIOMARQUEUR	LABORATOIRE	PRELEVEMENT	METHODE DE MESURE	DONNEES REGLEMENTAIRES
PHI (Prostate Health Index) ((Saad et al. 2016) proPSA[1]/ fPSA[2]) x √PSA	**Beckman Coulter**[3]	Sang	Immunoenzyme assay (EIA)	CE FDA (juin 2012)
OPKO 4Kscore Prostate cancer Test® (4 kallikreins Panel)	**OPKO Diagnostics**[4]	Sang	Combinaison dans un algorithme de résultats de 4 kallikréines[5] et de données cliniques	Prochainement CLIA Accréditation CAP
PCA3 et MIPS : PCA3[6]+T2[7] score (gènes de fusion) + PSA sérique	**MLabs**[8]	Urine	Transcription Mediated Amplification (TMA) + Hybrid Protection Assay (HPA)	PCA3 : FDA (février 2012[9]) T2 score : CLIA
SelectMDX	**MDx Health, Pays-Bas**	Urine	Test urinaire (biopsie liquide) fondé sur l'analyse des mRNA de 3 gènes (DLX1/KLK3+ HOXC6/KLK3) intégrés dans un algorithme.	Non approuvé par la FDA
STHLM3	Sans objet	Sans objet	Données biologiques (PSA, PSA libre, intact PSA, human kallikrein 2, betamicroseminoprotein, macrophage inhibitory cytokine 1, 232 single-nucleotide polymorPHIsms) et des variables cliniques (âge, antécédents familiaux, biopsie(s) de la prostate préalable(s) négative(s), et données du toucher rectal).	Sans objet

Tableau 2 : *Marqueurs tissulaires (d'après LOE2)*

[1] proPSA : comprend 7 acides aminés
[2] free PSA
[3] http://prostatehealthindex.org/
[4] http://clinical.opko.com/how-does-4kscore-test-work
[5] Sous-groupe de Sérine protéases : PSA total, PSA libre, PSA intact et hK2 (human kallikrein-related peptide 2)
[6] ou DD3, APTIMA® ou Progensa™ (Gene-Probe, San Diego, CA) - HOLOGIC : http://www.hologic.com/products/physicians-office-testing/prostate-health
[7] TMPRSS2:ERG score
[8] http://www.pathology.med.umich.edu/handbook/#/term/MIPS - Contact : jsica@umich.edu
[9] http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100033a.pdf

BIOMARQUEUR	LABORATOIRE	PRELEVEMENT	METHODE DE MESURE	DONNEES REGLEMENTAIRES	PRIX
Oncotype DX (Genomic Prostatic Score) Signature de 17 gènes dont 12 gènes spécifiques du cancer et 5 gènes de référence	**Genomic Health (Redwood City, CA)**[10]	Tissu prostatique obtenu par biopsie puis fixé sous paraffine	Real time - Reverse transcription PCR (mRNA on FFPE tissue) - centralisé USA Méthode quantitative	Accréditation CLIA et CAP[11] et dispose de licences de 6 états qui nécessitent leur propre audit avant de valider un test[12]	4520 $
Prolaris (Cell Cycle Progression ou CCP score) Signature de 46 gènes dont 31 gènes spécifiques du cancer et 15 gènes de référence	**Myriad Genetics (Salt Lake City, UT)**	Tissu prostatique obtenu par biopsie ou par prostatectomie puis fixé sous paraffine	Expression ARN (sélectionnés sur Puce) centralisé USA Méthode semi-quantitative	Accréditation CLIA et CAP N° marquage CE: 00085261, obtenu fin mars 2015 pour la collecte de l'échantillon et fin novembre 2015 pour le test en entier	3900 $
Decipher (Genomic score) Signature de 22 gènes	**GenomeDx (San Diego, CA)**	Tissu prostatique obtenu par biopsie ou par prostatectomie	Expression ARN (sélectionnés sur Puce) centralisé USA Méthode semi-quantitative	Accréditation CLIA	5150 $

Dans le cadre du rapport LOE-2, il est étudié chaque biomarqueur en fonction de sa position dans la prise en charge du cancer de la prostate. Celle-ci sont résumé dans le tableau ci-dessous.

[10] http://www.genomichealth.com/en-US/OncotypeDX.aspx#.VPbweEZbKvU
[11] College of American Pathologists
[12] http://www.genomichealth.com/en-US/GlobalPages/Licenses.aspx#.VgvTEmC-M2Y

Tableau 3 : *Place des biomarqueurs dans la décision diagnostique et de prise en charge du cancer localisé de la prostate. (Tableau issu du Rapport LOE-2)*

Marqueurs	Aide à l'indication d'une 1ère biopsie	Aide à l'indication d'une biopsie répétée	Aide au choix thérapeutique : surveillance ou traitement à visée curative	Aide à l'évaluation pronostique post-traitement (post PT ou post RT)
Tests clinique et PSA				
Toucher rectal anormal	Oui	Oui	Oui	Non applicable
Données anatomopathologiques	Non applicable	ASAP	Gleason ; longueur tumorale/longueur biopsie ; nombre de biopsies positives	Oui Stade pathologique Gleason
PSA total	Oui	Oui	Oui	Oui
PSA total + libre	Non	Oui	Non	Non
Densité de PSA	Oui	Oui	Non	Non
Vélocité PSA	Non	Non	Oui	Non
Temps de doublement du PSA (Td)	Oui	Oui	Oui	Oui
Nouveaux Biomarqueurs				
Valeur ajoutée des biomarqueurs évalués dans le cadre de cette revue de la littérature	Diminuer le nombre de biopsies « inutiles »	Diminuer le nombre de biopsies « inutiles »	Re-classifier les tumeurs à faible risque et à risque intermédiaire	Indication d'un traitement adjuvant
PHI	Oui	Oui	Oui	Non
4Kscore	Oui	Oui	Non	Oui
PCA3	Non	Oui	Non	Non
PCA3 + T2erg	Oui	Oui	Oui	Non
Oncotype DX (GPS, Genomic Prostate Score)	Non applicable	Non	Oui	Oui
Prolaris (CCP, Cell Cycle Progression)	Non applicable	Non	Oui	Oui
Decipher (GC, Genomic Classifier)	Non applicable	Non	Oui	Oui

4. Biopsies de la prostate

Elles sont essentielles dans la prise en charge du cancer de la prostate, à un stade localisé, comme à un stade avancé de la maladie, avant d'envisager une prise en charge quelle qu'elle

soit. Elles permettent de confirmer la suspicion clinique grâce à une preuve histologique ; elles précisent l'étendue et la localisation de l'atteinte prostatique et éventuellement l'atteinte de la capsule et des tissus périprostatiques.

Leur réalisation est bien encadrée par des recommandations (10), les biopsies de la prostate sont encore le plus souvent réalisées par voie endo rectale, idéalement échoguidées, patient en décubitus dorsal ou latéral. Elles sont précédées d'une antibioprophylaxie orale par fluoroquinolone (ofloxacine 400mg ou ciprofloxacine 500mg) en prise unique 1 à 2 heures avant le geste. En cas d'allergie, d'intolérance ou de prise récente (< 6 mois) de quinolone, une antibioprophylaxie par la ceftriaxone est proposée en alternative.

L'utilité d'un ECBU systématique n'est pas scientifiquement prouvée. Son plus grand intérêt reste médicolégal. Recommandation CCAFU prostate 2018-2020.(11)
Un lavement rectal le matin du geste peut être associé, souvent réalisé par un Normacol® ou par un suppositoire type Eductyl®
Elles sont le plus souvent réalisées sous anesthésie locale, (bloc péri prostatique à la lidocaïne 1% par voie endo rectale), en acte externe.
Lors de la première série de biopsies, un schéma dit en cartographie de 12 prélèvements (six dans chaque lobe) avec une aiguille de ponction de 18 gauges à déclenchement automatique est recommandé permettant un prélèvement de 17mm de longueur. Le schéma en sextant (6 prélèvements) est obsolète, le taux de détection était de 30 % inférieur au schéma a 12 biopsies (11).

En cas de prostate de volume inférieur à 40 cm3, les deux biopsies médio lobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies).

En raison des risques hémorragiques qui doivent être évalués, un arrêt temporaire ou les modalités de relais des traitements anti-coagulants et/ou diminuant l'agrégation plaquettaire doivent être organisés avant le jour des biopsies. Celle-ci sont possible avec un traitement par aspirine faible dose au long cours.

Il existe des variantes aux biopsies standards :

Les biopsies en saturation : non recommandées en premier intention, elles sont souvent réservées aux deuxièmes séries de biopsie. Leur utilisation en cas de première série de biopsie négative est associée à un taux de détection de 13 à 40 % d'après l'analyse de plusieurs études

faites lors des « recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatique » en 2011 (10).

Leur place a considérablement diminué depuis l'utilisation de l'IRM et des biopsies ciblées.

Les biopsies trans périnéales : renforcées par l'essor des thérapies focale. Elles doivent être réalisées sous anesthésie loco-régionale ou générale. Grâce à une grille de curiethérapie la quasi-totalité de la glande peut être biopsiée permettant de sélectionner les bons candidats au traitement ablatif focal ou partiel et guider sa réalisation.

Leurs indications essentielles restent donc les cas d'impossibilité de passage trans rectal (sténose, fermeture du canal anal, …), les cas de lésion de la région antérieur de la prostate, difficilement accessible en biopsie trans rectale. Elles présentent également l'avantage d'une réduction importante du risque infectieux en évitant le passage trans rectal de la biopsie.

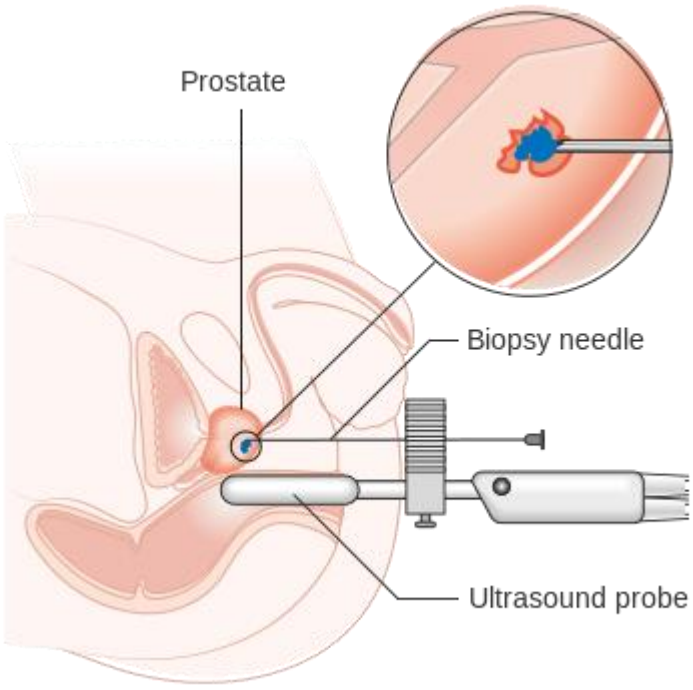


Figure 3 *: biopsie trans périnéale*.

Les biopsies ciblées avec ou sans fusion d'image :

En cas d'IRM positive, définie par une lésion de score PIRADS ≥ 3, des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées. Réalisées comme les biopsies standard avec un guidage échographique, elles intègrent les données de l'IRM.

Les biopsies ciblées sont effectuées sur les lésions suspectes détectés à l'IRM soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques informatiques de fusion d'images IRM-échographie. Elles permettent de détecter plus de cancers de la prostate significatifs avec une meilleure estimation de la longueur tumorale et du groupe ISUP que les biopsies systématisées seule (11).

G.Fiard et al.2013 (12) a signé la première étude validant l'utilisation des biopsies ciblées par fusion d'image IRM, notamment par le système Urostation® (Koelis, Grenoble, France), avec la mise en évidence de la nécessité d'association des biopsies systématisées aux biopsie ciblées pour ne pas méconnaitre de cancer de la prostate (3 cancers sur 14 non détectée par les biopsies ciblées sur une population de 30 patients dont 20 avaient une IRM suspecte).

Malheureusement la biopsie prostatique reste un acte invasif avec une morbidité globale (prostatite, hématurie…) rapportée comprise entre 3 et 23 %. La mortalité n'est pas nulle, mais reste exceptionnelle, le plus souvent liée à une prise en charge retardée ou non adaptée d'une prostatite. Le chiffre le plus connu est celui de Galina et al.2008 (13) qui rapporte une mortalité par biopsie à 1 %. Ce chiffre reste très débattu mais on retrouve tous de même, dans une étude lyonnaise Tamarelle et al.2016 (14) sur plus de 2700 patients, un taux d'hospitalisation de l'ordre de 1% à J+30 pour complication post-biopsie prostatique et un seul décès par embolie pulmonaire chez un patient métastatique d'un cancer de vessie. Le plus important à noter est que parmi les patients hospitalisé 60,6% n'avaient au final par de cancer de prostate révélé par cette biopsie, (résumé des complications à J+30 dans le tableau 4).
Une autre étude rétrospective sur plus de 11800 biopsies chez 8804 patients, retrouve un taux de mortalité à 120 Jours de 0.36%. Canat et al. 2014. (15)

On observe bien alors tous l'intérêt de pouvoir sélectionner de façon optimale les patients.

Tableau 1 Répartition selon la classification de Clavien et Dindo des complications survenues dans les 30 jours suivant la réalisation des biopsies prostatiques.

Clavien	Motif			
	Complications directes			Complications indirectes
	Complications infectieuses	Complications hémorragiques	Rétention	
Grade I	–	–	–	–
Grade II	13 (52 %)	4 (16 %)	10 (40 %)	3
Grade IIIa	–	1 (4 %)	–	–
Grade IIIb	–	–	–	–
Grade IVa	1 (4 %)	–	–	–
Grade IVb	–	–	–	–
Grade V	–	–	–	–
Total	14 (56 %)	5 (20 %)	10 (40 %)	3 (100 %)

Tableau 4 : *Répartition des complications survenues dans les 30 jours suivant la réalisation des biopsies prostatiques (selon classification de Clavien et dindo)*
Parmi les complications indirectes, sont rapportés 2 syndromes coronariens et une décompensation respiratoire.
Issu de l'article « Tamarelle, B., Perrin, P., Devonec, M., Paparel, P., & Ruffion, A. (2016). Taux d'hospitalisations en rapport avec des complications sévères des biopsies de prostate transrectales : à propos de 2715 patients biopsiés. Progrès En Urologie, 26(11-12), 628–634 ».

En cas de biopsie positive, on obtient un score anatomopathologique appelé score de Gleason, qui est en fait un score histo-pronostique caractérisant le degré de différenciation de la tumeur prostatique de type adénocarcinome jouant un rôle important sur l'évolution de la maladie et donc sur l'orientation de la prise en charge de la tumeur.

Le grade de Gleason correspond à des modifications de l'architecture tumorale, il est coté de 3 à 5 selon une dédifférenciation croissante.

Sur les biopsies, il est convenu d'additionner le grade le plus représenté et le grade le plus élevé pour obtenir le score. Sur les pièces opératoires, il est convenu d'additionner les deux grades les plus représentés pour obtenir le score.

Depuis 2014, une nouvelle classification, référencée comme classification « ISUP » (International Society of Urological Pathology (ISUP)) plus simple à comprendre pour les patients et reflétant mieux l'agressivité des tumeurs est recommandée. Elle correspond à la traduction des différents scores de Gleason en « groupes de grade » (GG) allant de 1 à 5.

Doivent être associé dans le compte rendu anatomopathologique, le pourcentage ou la longueur d'envahissement tumoral, le franchissement capsulaire, l'envahissement péri nerveux ou vasculaire, la présence de néoplasie intra épithéliales (PIN) de Haut grade.

Groupe ISUP	Correspondance en score Gleason	Traduction clinique
Groupe 1	Score de Gleason 6 (3 + 3)	Tumeur bien différencié
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)	Tumeur bien à moyennement différenciée
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)	Tumeur Moyennement différenciée
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)	Tumeur peu différencié
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10	Tumeur complètement indifférenciée

Tableau 5 : *Correspondance Groupe ISUP / Score de Gleason*

Classification de D'amico

Les formes localisées de cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque évolutif à l'aide d'une classification appelée la classification de d'Amico. Cette classification a établi 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local – par prostatectomie, radiothérapie externe, ou curiethérapie), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : un risque faible, un risque intermédiaire et un risque élevé. Les 3 sous-groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont :

- le cancer localisé de la prostate à faible risque
  TNM : ≤ T2a
  (Et) Score de Gleason : ≤ 6
  (Et) Valeur du PSA (ng/ml) : < 10

- le cancer localisé de la prostate à risque intermédiaire
  TNM : T2b
  (Ou) Score de Gleason : 7
  (Ou) Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20

- le cancer localisé de la prostate à risque élevé
  TNM : ≥ T2c
  (Ou) Score de Gleason : ≥ 8
  (Ou) Valeur du PSA (ng/ml) : > 20

Cette classification est adoptée par l'AUA, l'EAU, l'AFU. Elle a été enrichie par le NCCN qui a le premier ajouté un 4ème groupe, la catégorie « très bas risque » : T1c, PSA <10 ng/mL, score de Gleason ≤6, nombre de carottes biopsiques positives <3, avec pour chaque carotte ≤50% d'atteinte et densité de PSA <0,15 g/mL/g (16)

Il convient donc de distinguer les cancers significatifs, malheureusement la définition de la significativité d'un cancer de la prostate varie d'une étude à une autre. A ce jour, il n'existe pas de consensus sur les critères histologiques pouvant différencier les cancers cliniquement significatifs des cancers indolents.

Dans ce Travail, est pris en compte comme cancer de prostate significatif, tous les cancers de type adénocarcinome ≥ ISUP 2 (Gleason7 (3+4)). En effet c'est le seuil définit comme cancer significatif dans la majorité des articles de la littérature sur les biomarqueurs et nomogrammes (cf. tableau 6). Il correspond alors au moins au stade « cancer localisé de la prostate à risque intermédiaire » de la classification d'Amico.

Tableau 6 : *Définitions des cancers significatifs sur biopsies rapportées dans différentes études (tableau issu de la mise jours sur Rapport LOE-2)*

Référence	***Définition du cancer cliniquement significatif tel que considéré dans les différentes études***
(Rouvière et al. 2018)	1- ISUP grade ≥2 2- ISUP grade 1 avec lésion ≥6 mm ou grade ≥2 3- ISUP grade ≥3
(van der Leest et al., 2018) (Wegelin et al., 2018)	Grade ISUP 2014 ≥2 (score de Gleason ≥ 3+4)
(Kasivisvanathan et al. 2018b)	Gleason 7
(Borkowetz et al. 2018)	Gleason ≥7
(Barnett et al. 2018)	Score de Gleason ≥7
(Fourcade et al. 2018)	longueur maximale d'une carotte positive ≥4 mm ou score de Gleason ≥7
(Porpiglia et al. 2018)	sur PR = volume tumoral >0,5 mL ou score de Gleason ≥7 Index tumoral = lésion la plus volumineuse avec le plus haut grade
(Tang et al. 2018)	Score de Gleason ≥4+3 OU ≥7 OU score de Gleason=6 et longueur maximale lésion >5 mm
(Elkjaer et al. 2018)	Gleason 7 Gleason 6 avec LTM ≥ 6 mm
(Ahmed et al. 2017)	Score de Gleason 4+3 ou lésion ≥6 mm avec score de Gleason 3+3
(Furuya et al. 2017)	Score de Gleason ≥7
(Costa et al. 2017)	critères du NCCN (très faible risque, faible, intermédiaire, élevé)
(Moldovan et al., 2017)	Score de Gleason ≥7 (pour la MA)
(Haider et al. 2016)	Score de Gleason ≥4+3 ou lésion ≥ 5 mm Score de Gleason ≥7 et/ou lésion ≥ 4 mm Score de Gleason ≥7
(Baco et al. 2016)	Score de Gleason ≥7 ou Gleason 6 et ≥5 mm sur les biopsies Score de Gleason ≥7 ou Gleason 6 et ≥0,5 mL sur la pièce
(Baur et al. 2017)	Score de Gleason ≥3+4

(Thompson et al. 2016)	Gleason 7-10 avec ≥ 5% de grade 4 ≥ 15% de longueur de BP + ≥ 7 mm
(Tonttila et al. 2016)	Gleason >7 > 2 BP + ≥ 3mm de longueur de cancer sur un prélèvement
(Mozer et al. 2015) **(Shoji et al., 2015)**	Au moins, une carotte d'un score de Gleason de 3+4 ou 6 avec une longueur maximale de lésion ≥4 mm
(Peltier et al. 2015)	Gleason >6 et/ou cancer ≥6mm sur la biopsie, et/ou 2 biopsies systématisées positives
(Peng et al., 2015)	Gleason ≥7
(Renard-Penna et al. 2015)	Gleason ≥7 Grade Gleason primaire ≥3 CCP score >0 OU Grade 4 ; ≥ 3mm de longueur de cancer sur un prélèvement
(Siddiqui et al., 2015)	Score de Gleason ≥4+3 ou ≥3+4 ou ≥7 ou ≥8
(Acar et al. 2015)	**BP systématisées / cognitives :** PSA >10 ng/mL et densité de PSA >0,15 ng/mL; ≥T2b; grade de Gleason 4 ou 5 ; plus de 2 carottes positives avec >30% dans chaque carotte **BP in-bore IRM:** PSA >10 ng/mL et densité de PSA >0,15 ng/mL ; ≥T2b; grade de Gleason 4 ou 5 ; longueur totale de la lésion par carotte ≥10 mm **PR:** ≥0,5 mL ou ≥pT3 ou grade de Gleason 4 or 5
(Cool et al. 2015)	Gleason ≥7 ou plus de 50% de la tumeur dans la biopsie
(Boesen et al. 2015)	> 5 mm
(Wu et al. 2015)	Critères d'Epstein Critères du NCCN Score de Gleason ≥3+4 ou taille lésion ≥ 10 mm Score de Gleason ≥3+4 ou taille lésion ≥ 5 mm Score de Gleason ≥3+4 ou taille lésion ≥ 4 mm Score de Gleason ≥3+4 ou taille lésion ≥ 3 mm
(Kim et al. 2015)	Gleason ≥ 7
(de Rooij et al. 2014)	Score de Gleason 3+3 ou lésion relativement volumineuse OU Score de Gleason ≥3+4
(Petrillo et al. 2014)	Grade de Gleason ≥4
(Quentin et al. 2014)	Grade > 3 OU > 5 mm
(Styles et al. 2014)	> 0,5 mL
(Delongchamps et al., 2013)	Tous les cancers à l'exception des cancers microfocaux, définis par une carotte unique de moins de 5 mm d'un Gleason de 6

(Fiard et al., 2013)	PSA total > 10 ng/mL ou stade clinique ≥T2b ou grade de Gleason ≥4 ou taille totale de la lésion sur biopsie ≥10 mm
(Franiel et al. 2013)	Score de Gleason ≥3+4
(Kasivisvanathan et al. 2013)	Gleason ≥ 3+4 et/ou cancer ≥ 4 mm sur biopsie Les auteurs testent aussi: Gleason ≥ 4+3 et/ou ≥ 6 mm Gleason ≥ 3+4 et/ou ≥ 3 mm Gleason ≥ 3+4 et/ou ≥ 2 mm
(Komai et al. 2013)	Gleason ≥ 4+3, plus de 20% de biopsies positives et/ou longueur maximale de cancer de 5 mm
(Kuru et al. 2013) **(Mohler et al., 2010)**	Critères NCCN
(Moore et al. 2013)	sur critères histologiques : lésion >5 mm et/ou score de Gleason >3 selon la classification de D'Amico
(Puech et al. 2013)	≥ 3 mm OU Grade de Gleason > 3 pour les biopsies systématisées OU toute taille de lésion sur les biopsies ciblées
(Sciarra et al., 2010) **(Sciarra et al. 2012)**	lésion de 7 mm d'un score de Gleason 3+4 score de Gleason ≥7 (4+3)

II. Analyse de la base de données ProDetect

Pour ce travail, nous avons analysé la prise en charge des patients de la cohorte PRODETECT. Nous allons détailler les méthodes de recueil et d'analyse des données effectués pour cette étude et allons aborder successivement dans cette thèse la population de cette base de données, les biomarqueurs puis les nomogrammes utilisés, les modalités du recueil biopsique pour l'examen anatomopathologique, les résultats et les modalités de suivi.

1. Population

La cohorte ProDetect comprend une série des patients vus en consultation s par un Urologue de la clinique Beau-Soleil pour une suspicion de cancer de la prostate du 27 septembre 2010 au 25 janvier 2013. Il s'agit donc d'une étude rétrospective mono centrique.

Les critères de sélection des hommes testés permettaient l'inclusion de, tout homme de plus de 40 ans présentant une suspicion de cancer de la prostate, reliée soit une valeur de PSA au-dessus de la normale (> 4ng/ml), soit à un toucher rectal anormal.

Le critère d'exclusion était un cancer de la prostate connu (suivi de surveillance active), une absence de doute quant au diagnostic du fait d'une valeur de PSA très élevée ou la présence de formes évoluées métastatiques.

Lors de la consultation d'urologie, l'interrogatoire permettait le recueil des antécédents familiaux du patient, notamment de cancer de cancer de la prostate chez le père, grands-pères, frères, oncles et cousins, cancer du sein dans la famille, ainsi que l'âge du diagnostic de ces cancers, les antécédents personnels et notamment si les patients avaient déjà bénéficié d'une biopsie de la prostate, la prise de médicaments à base de 5 alpha-réductase. Lors de l'examen clinique un toucher rectal était effectué et le consentement du patient était recueilli pour la réalisation de biomarqueurs de dépistage puisque ces tests n'étaient alors pas dans la pratique courante. Aucun surcout n'était demandé au patient pour la réalisation de ces tests. Le financement était assuré par la clinique Beau-Soleil et l'Institut du cancer de Montpellier.

Certains patients étaient adressés par nos confrères urologues de la ville ou du CH Sète / Bassin de Thau pour réaliser le dosage des biomarqueurs. Le résultat était alors adressé à l'urologue correspondant qui assurait le suivi de son patient.

2. Biomarqueurs

L'ensemble des patients inclus a bénéficié d'un prélèvement sanguin et urinaire afin de doser le PSA, le PSA libre, le pro PSA, le PSA urinaire (en cp/ml), le PCA 3 urinaire (en cp/ml), le T2ERG urinaire (en cp/ml) afin de calculer l'index PHI, le PCA 3 et le T2 score.

La valeur du PSA a été mesurée selon la méthode Hybrid-acess.

Le PHI a été calculé selon la formule : PHI = $\frac{([-2]\ \text{proPSA/fPSA})}{\sqrt{(\text{PSA})}}$

Le PCA 3 a été calculé selon la formule : $\frac{\text{ARNm PCA3 (copies/ml)}}{\text{ARNm PSA (copies/}ml\text{) x 1000}}$

Le T2erg score a été calculé selon la formule : $\frac{\text{TMPRSS2:ERG (copies/mL)}}{\text{PSA (copies/}ml\text{)x 100 000}}$

Dans tous les cas le prélèvement a été effectué hors prostatite récente, et avant une biopsie prostatique éventuelle. La valeur de ces biomarqueurs, tout comme les résultats de l'IRM lorsqu'elle était réalisée ont été pris en compte, associés aux paramètres cliniques et biologiques habituels pour retenir l'indication de biopsie de la prostate (première série de biopsies diagnostiques ou nouvelles séries en cas de résultats négatif des biopsies préalables). Il n'était pas prévu de réaliser systématiquement une biopsie à tous les patients inclus dans le projet.

Pour les prélèvements urinaires, les échantillons ont été recueillis sur le premier jet mictionnel (20 à 30 ml) après massage prostatique (pression légère 3 fois sur chaque lobe). Un tube sec de 5 ml a été prélevé, puis acheminé au Laboratoire de Biologie dans les 3 heures ou centrifugé sur place et le sérum envoyé congelé au laboratoire. Ils étaient centrifugés à 4°C pendant 10 minutes à 3000 trs/min, les sérums ont été décantés, poolés, distribués dans des tubes secondaires étiquetés avec le n° d'anonymat du patient et la date du prélèvement, puis congelés à -80°C.

La mesure de l'index PHI a été réalisée au laboratoire de l'ICM sur l'automate Access 2 avec le kit Access Hybritech p2PSA Assay (Beckman Coulter). Les volumes prélevés sont de 25µL pour le PSAT et le PSAL et de 50µL pour le (-2) proPSA. La calibration utilisée était la calibration Hybritech.

La mesure du PCA 3 a été réalisée au laboratoire de l'ICM par une technique de TMA (Transcription mediated amplification), avec extraction d'ADN à température constante.

La mesure du T2erg à était fait en externe chez Hologic aux États Unis.

Toutes les valeurs ont alors été reportées dans la base de données (tableur Excel).

3. Nomogrammes

Il a été choisi d'évaluer les risques de cancer par l'analyse et le calcul des nomogrammes ERSPC et PCPT.

Concernant l'ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), la formule de calcul n'étant pas accessible en libre accès, nous nous sommes servis du calculateur en ligne (http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators) afin de mesurer le risque de diagnostiquer un cancer de prostate et le risque de diagnostiquer un cancer de la prostate significatif (défini pour l'ERSPC comme un stade clinique ≥T2 ou un score de Gleason ≥7 (donc ≥ ISUP2).

Nous avons utilisé l'ERSPC Version 4, ainsi que la version 4 avec PHI. Celle-ci comprend le PSA, le toucher rectal, le volume prostatique et l'antécédent de biopsie de prostate +/- la valeurs du PHI. Pour chaque patient nous avons reporté les valeurs obtenues sur le calculateur en ligne. Pour le calcul du score ERSPC avec PHI, la valeur du volume prostatique était une valeur obligatoire à renseigner qui n'a pas toujours été tracée par les urologues ; le score n'a donc pu être calculé qu'en cas de disponibilité de cette information sur le volume prostatique.

Concernant le PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator), la formule de calcul n'étant également pas accessible en libre accès, nous nous sommes servis du calculateur en ligne (https://riskcalc.org/PCPTRC/) afin de recueillir le risque de diagnostiquer un cancer de la prostate et le risque de diagnostiquer un cancer de la prostate de haut grade. Le calcul du score PCPT comprend l'âge, « la race » (origine ethnique), la valeur du PSA, l'antécédent familial de cancer de la prostate, le toucher rectal, l'antécédent de biopsie prostatique. Pour chaque patient nous avons reporté sur le calculateur en lignes les valeurs du recueil de données.

Malheureusement pour certains patients nous ne disposions pas toujours de toutes les informations nécessaires pour le calcul des nomogrammes, les adaptations faites sont détaillées plus loin dans le sous chapitre précisant les limites de la base de données ProDetect.

4. Biopsie de la prostate

Les biopsies de la prostate n'étaient pas réalisées de façon systématique dans le cadre du projet Prodetect. Elles ont été en effet réalisées sur décision concertée du patient et de l'urologue référent en cas de forte suspicion clinique de cancer prostatique en s'appuyant sur l'anamnèse, les éléments cliniques (interrogatoire et examen physique), le PSA, les résultats des différents biomarqueurs et l'IRM en cas de disponibilité.

Les biopsies de la prostate ont été réalisées par voie trans-rectale avec guidage échographique. Elles ont été réalisées après préparation du patient consistant en un lavement rectal par Normacol®, suivi d'une douche au savon doux avec shampoing, ainsi que de la prise d'une antibioprophylaxie par une prise unique orale 1 à 2 heures avant le geste de fluoroquinolone (ofloxacine 400mg ou ciprofloxacine 500mg) sauf en cas de traitement par quinolone dans les 6 mois précédents ou en cas d'antécédent de tendinite. L'antibioprophylaxie consistait alors en ceftriaxone 1gr.

La majorité des biopsies a été réalisée en acte externe en consultation, sous anesthésie locale à la xylocaïne 1%. Quelques-unes ont été effectuées au bloc opératoire sous sédation avec les mêmes modalités de prélèvement (en cas de souhait du patient, sclérose anale, …). Les biopsies systématisées ont été réalisées pour chaque lobe aux niveaux médio lobaire et latéral, à la base, au milieu et à l'apex selon le schéma issu des recommandations de l'Association Française d'Urologie.

Certaines biopsies ont été pratiquées par l'urologue référent du patient en dehors de la clinique Beau-Soleil lorsqu'il avait adressé son patient pour uniquement réaliser les tests des biomarqueurs.

Les biopsies ciblées par l'examen IRMmp ont d'abord été réalisées par fusion cognitive, puis par la suite à partir du 17/06/2014 par fusion d'image, grâce au système Urostation® (Koelis, Grenoble, France) permettant de reporter les cibles identifiées en IRM sur les images échographiques en temps réel durant la réalisation des biopsies.

Les carottes biopsiques étaient conditionnées de façon à pouvoir être clairement identifiées et envoyées au pathologiste avec des renseignements cliniques (données du toucher rectal, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase, antécédent de biopsie). Les prélèvements anatomopathologiques issus des biopsies de la prostate ont été analysés par des pathologistes du département de pathologie du laboratoire LaboSud, Inopath (Montpellier). Le compte-rendu prenait en compte le nombre de biopsies positives, leur siège, la longueur totale des foyers tumoraux ainsi que le score de Gleason, secondairement transposé en score de l'ISUP, selon les recommandations de 2014.

5. Suivi

Le suivi des patients a été réalisé à la clinique Beau Soleil selon l'appréciation de l'urologue référent du patient, tout comme pour la prescription d'un nouveau dosage du PSA, d'une IRM de la prostate, ou l'indication d'une biopsie de la prostate. Plus rares étaient les patients suivis hors de la clinique Beau-Soleil.

Nous avons donc recherché l'ensemble des informations nécessaires à l'analyse des résultats de cette étude dans les différents logiciels successifs de gestion du dossier médical de la clinique Beau-Soleil (Osoft puis Hôpital Manager depuis 2013) où sont archivés les comptes rendus opératoires, d'hospitalisations et de consultations du service d'urologie. Pour chaque patient nous avons recueilli les résultats des IRM, des biopsies prostatiques, des résections trans urétrale de prostate, des prostatectomies radicales robot ou par laparotomie et enfin des cystoprostatectomie. La dernière valeur du PSA a été également notifiée ainsi que la date de dernières nouvelles du patient.

Pour les IRM, les informations ont été recueillis sur les comptes rendu en ligne disponible sur le logiciel « Hôpital Manager » ; l'accès aux images d'IRM les plus anciennes, notamment celle autour de la période d'inclusion n'était disponible qu'en radiologie et pour la majorité ne comportait pas toutes les séquences nécessaires pour effectuer une relecture selon la classification PIRADS v2. La relecture IRM, envisagée dans le le cadrage du travail de cette thèse afin de comparer IRM et biomarqueurs n'a donc pas pu être effectué de façon satisfaisante.

Notre recueil de données s'arrête le 31 décembre 2019 inclus. Nous disposons donc d'un suivi théorique maximal entre 6 et 9 ans pour ces patients. En pratique, plusieurs patients n'ont pas eu de consultation urologique sur la clinique Beau-Soleil depuis quasiment 2 ans (janvier 2018). Afin de limiter ce nombre de patients pouvant être considérés comme perdus de vue et le manque de données, nous avons pu accéder à la base de données des laboratoires Labosud concernant le dosage du PSA. LabosSud réalise près de 85 % des analyses biologiques dans l'Hérault et départements voisins. Ainsi nous avons recueilli la dernière valeur du PSA dosée dans un des laboratoires du groupe Labosud. De même une analyse des cas de cancer de la prostate identifiés ces dernières années a été réalisée auprès du Registre des Tumeurs de l'Hérault qui collecte l'ensemble des nouveaux cas de cancer dans l'Hérault. Ce travail a été effectué

aimablement par Mme Sandy Lacombe et Mr Nicolas Benard, les assistants du service de recherche clinique de la clinique Beau-Soleil animé par le Pr JP Daures .

Cela nous a permis de valider le suivi de certains patients considérés comme « perdus de vue » sur les dernières années et ne pas manquer le traitement d'un cancer de prostate et d'extrapoler :

- En cas de PSA stable ou se majorant non exponentiellement, les patients ont été considérés comme indemne de cancer prostatique.
- En cas de PSA indosable, les patients ont été considérés comme atteint d'un cancer prostatique mais cancer non significatif, même si celui-ci devait être probablement significatif cliniquement pour avoir été traité.
- En cas de PSA avec une valeur basse, mais non indosable, les patients ont été considérés comme indemnes de cancer de la prostate. Nous avons envisagé un risque d'erreur de classement (cancer ou non-cancer) et que cette valeur basse puisse être expliquée par une radiothérapie seule ou associée à une hormonothérapie dont nous n'aurions pas connaissance, ou également suite au traitement d'une hypertrophie bénigne de prostate symptomatique.

6. Limites de la base de données ProDetect

Malheureusement la base de données comporte plusieurs limites.

Pour certains patients nous ne disposions pas toujours de toutes les informations cliniques nécessaires pour le calcul des nomogrammes.

Concernant l'âge, la limite inférieure pour le calcul du PCPT est 55 ans, il n'y a pas de limite supérieure. De ce fait tous les patients âgés de moins de 55 ans n'auront pas d'analyse comprenant le PCPT.

Concernant le PSA initial et le PHI, toutes les valeurs ont été obtenues sur le prélèvement lors de l'inclusion. Pour le calcul du score ERSPC avec PHI, la valeur du volume prostatique était une valeur obligatoire à renseigner qui ne l'a pas toujours été ; le score n'a donc pu être calculé qu'en cas de disponibilité de cette information sur le volume prostatique.

Concernant le toucher rectal, celui-ci a été considéré comme normal pour le calcul du nomogramme ERSPC en l'absence d'information contraire tracée sur ce point. Le nomogramme PCPT permet quant à lui de sélectionner la valeur « non connu ».

Concernant le volume prostatique, nous disposions pour la majorité des patients du volume échographique mesuré lors du prélèvement biopsique ; en l'absence de celui-ci nous avons utilisé le volume prostatique retrouvé dans les comptes rendus d'IRM pour la plupart réalisés à la clinique Beau-Soleil. En cas de variation importante sur le volume prostatique entre les données de l'échographie et celles de l'IRM, la valeur mesurée par l'IRM a été privilégiée.

Concernant la race ou l'origine ethnique, l'ERSPC ne l'analyse pas et le PCPT offre le choix entre une origine afro américaine, caucasienne, hispanique, ou autre. La valeur afro américaine modifie clairement le score PCPT, mais il n'y a pas dans notre cohorte montpelliéraine de patients d'origine afro américaine ou antillaise. Celle-ci comprend uniquement des caucasiens et des hispaniques. Il n'est par ailleurs pas autorisé en France de recueillir les données d'appartenance raciale. Ne disposant pas de l'origine ethnique précise pour l'ensemble des patients, il a été pris le parti de considérer tout le monde comme caucasien. En effet cette attitude n'impacte par le résultat sur les multiples tests effectués.

Concernant les antécédents familiaux, ceux-ci avaient été recueillis lors de la consultation. Pour certains patients nous ne disposions pas d'information sur l'antécédent familial de cancer de la prostate, l'ERSPC ne l'analyse pas et le calculateur PCPT permet alors de sélectionner une valeur « non connu »

Concernant le résultat de l'échographie, aucune information descriptive de la prostate (nodule hypo-échogène) ou interprétation n'a été prise en compte, hormis le volume prostatique mesuré. Pour le calcul du nomogramme, l'échographie a été considérée comme normale afin de ne pas majorer faussement la valeur du nomogramme.

Concernant l'antécédent de biopsie, quelques dossiers ne comportaient pas clairement l'information de la réalisation - ou non - d'une série de biopsies précédente. Dans ce cas, pour

l'ERSPC, les patients ont été considérés comme sans antécédent de biopsie. Le calculateur PCPT permet de sélectionner la valeur « non connu ».

Concernant l'IRM, nous n'avons pas utilisé la version du nomogramme comprenant cette donnée pour plusieurs raisons :

- Lors de la période d'inclusion des patients de 2010 à 2013, l'IRM n'était pas le standard avant biopsie (hors en cas de re-biopsie) dans les diverses recommandations de pratique (AFU, EAU) implémentées à la clinique ; l'IRM n'a donc été que peu réalisée dans la période 2010-13 correspondant à la période d'inclusion de la série de patients.
- Pendant cette période les IRM étaient donc réalisées le plus souvent après une première série de biopsie négative et plus rarement avant la biopsie initiale. Elles ont été analysées selon la version PI-RADS v1 ou Likert et non la version PI-RASDS v2 désormais en vigueur. Il était envisagé une relecture des IRM dans le cadre du travail de cette thèse. Le système d'archivage en radiologie ne permettant pas une récupération facile de l'ensemble des images et séquences, ce projet a été suspendu.
- Le système Koelis n'a été disponible qu'à partir du 17/06/2014 et a permis des biopsies ciblées sous fusion d'image pour les patients inclus après cette date.

7. Critères de jugements

Le critère de jugement principal de cette étude a été :

- Le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs (≥ISUP 2) durant les 6 à 9 ans de suivi en fonction de chaque biomarqueur dosé à l'inclusion dans l'étude.

Les critères d'évaluation secondaires ont été :

- Le taux de détection des cancers de la prostate (≥ISUP 1) durant les 6 à 9 ans de suivi en fonction de chaque biomarqueur dosé à l'inclusion dans l'étude.

- Le taux de détection des cancers de la prostate (≥ISUP 2) durant les 6 à 9 ans de suivi en fonction de chaque biomarqueur dosé à l'inclusion dans l'étude chez les patients avec au moins un antécédent de biopsie prostatique négative.
- Le taux de détection des cancers de la prostate (≥ISUP 1) durant les 6 à 9 ans de suivi en fonction de chaque biomarqueur dosé à l'inclusion dans l'étude chez les patients avec toucher rectal normal.

8. Analyse statique

Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.
L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SAS Version 9.4 par Amandine Coffy travaillant à l'unité de recherche du Laboratoire de Biostatistique, Epidémiologie et Recherche Clinique (LBERC)- EA 2415 : Aide à la décision médicale personnalisée de l'Université Montpellier 1 travaillant avec l'équipe de la Clinique Mutualiste Beausoleil dirigée par le Professeur Jean-Pierre Daures.

- Analyse descriptive

Une description globale de l'ensemble de l'échantillon a été réalisée en donnant les fréquences et pourcentages des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussienne, la description de ces variables a été faite à l'aide de la moyenne et de l'écart type, mais aussi de la médiane, des valeurs minimales et maximales.

- Analyse comparative des groupes

La comparaison entre les 3 groupes : sains, tous cancers et cancers significatifs, a été réalisée à l'aide des tests non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test du X2 (Khi-2) pour les variables qualitatives.

- Analyse des Biomarqueurs

Pour chaque biomarqueur ou nomogramme, une détermination du seuil optimal a été réalisée par la valeur maximum de l'indice de Youden (varie entre 0 et 1). Un indice égal à 0 traduit un test qui n'a aucune efficacité d'orientation diagnostique. Sa valeur diagnostique est maximale lorsque l'indice est proche de 1.

Les seuils n'ont pas été calculés pour les variables dont le modèle est non significatif (p-value >0.05).

A été alors calculé au seuil optimal de chaque biomarqueur la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative.

III. Résultat ProDetect

1. Population

Un total de 560 patients ayant bénéficié des différents dosages a été inclus dans l'étude du 27 septembre 2010 au 25 janvier 2013.

Nous avons exclu 17 patients en raison d'un cancer de la prostate déjà diagnostiqué par le passé, certains tests avaient été réalisés pour le suivi de patients en surveillance active.

Nous avons également exclu 36 patients supplémentaires en raison de l'absence de suivi urologique, dont notamment 4 en raison de l'absence d'identité recueillie dans la base de données.

Sur la **population restante de 506 patients** (appelé population globale par la suite), nous disposons ainsi d'un suivi moyen de 72.3 mois, soit un peu plus de 6 ans, un diagnostic de 154 (30.4%) cancers de la prostate dont 79 (15.6%) cancers de prostate significatifs (≥ ISUP 2 (Gleason7 (3+4)). Le tableau 7 présenté la répartition des cancers de prostate selon le grade ISUP. On retrouve ainsi une majorité de cancers de prostate ISUP 1 suivis des cancers classé ISUP 2.

560 Patients

Critères d'exclusion :

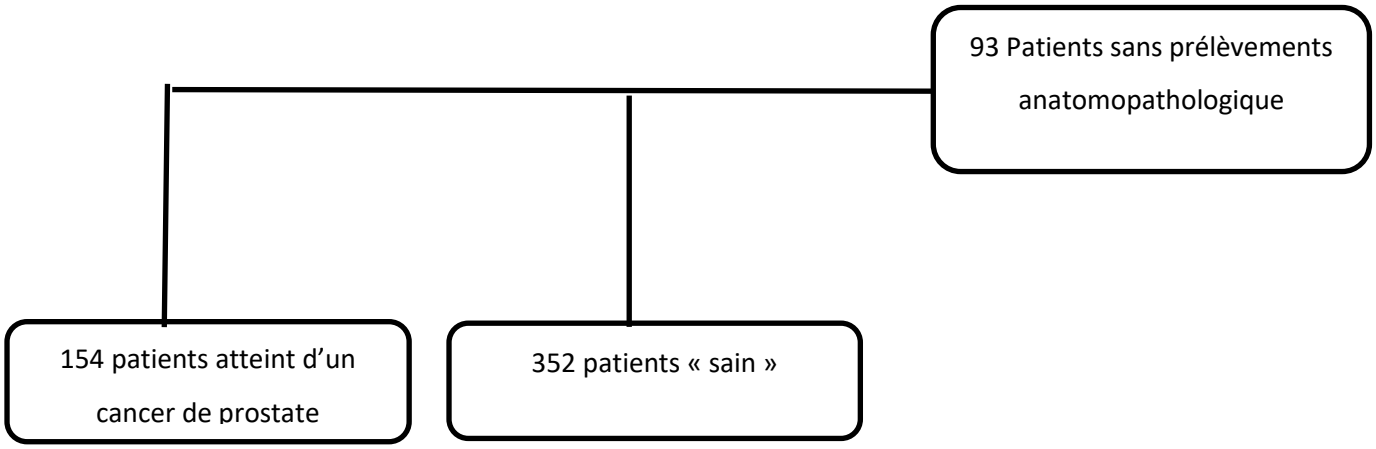


Figure 4 : *Flow Chart*

Dans notre population âgée en moyenne de 64 ans, le PSA moyen est de 8.77 ng/ml.

Parmi l'ensemble de la population de Prodetect, 320 (63.7%), avaient déjà bénéficié d'au moins une série de biopsies prostatiques qui s'étaient avérées négatives et 175 (34.9%) étaient naïfs de biopsie. Pour 95 (18.9%) patients, on retrouvait un antécédent familial de cancer de prostate qui était le père pour la majorité 57 cas (60.6% des patients avec antécédent familial), suivi du frère pour 11 d'entre eux (11.7% des patients avec antécédent familial).

Parmi les 264 (52.2%) patients pour lesquels l'information sur le toucher rectal était disponible, la très grande majorité 240 (90.9%) avaient un toucher rectal normal (T1c), 21 ((7.9%) T2 cliniques, et on ne retrouvait que 3 T3 cliniques (1.1%).

Au total on retrouve 93 patients (18.3%) sans prélèvements anatomopathologiques de la prostate réalisé car jugé non nécessaire par l'urologue référent (patient à risque très faible) ou perdu de vue précocement.

L'information sur le volume prostatique était disponible pour 300 patients ; il était alors en moyenne de 64,4 cc (de 10 à 260cc).

Les principales données concernant la population générale sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 *: Descriptif de la population totale de l'étude*

Variables catégorielles :

		Nombre	%
Cancer	TOTAL	506	100,0
	Non	352	69,6
	Tous cancer de prostate	154	30.7
	Cancer de Prostate Significatif	79	15,6
Biopsie	Patient biopsié	413	81.62
	Patient non biopsié	93	18.38
Score ISUP	1	65	44,5
	2	41	28,1
	3	23	15,8
	4	11	7,5
	5	6	4,1
ATCD biopsie	Oui	320	63,7
	Non	175	34,9
	Inconnu	7	1,4
ATCD familial de Cancer	Oui	95	18,9
	Non	401	79,9
	Inconnu	6	1,2
Toucher Rectal	Inconnue	242	47.8
	T1	240	47.4
	T2a	20	4.0
	T2b	1	0,2
	T3	3	0.6
	T4	0	0

Variables continues :

	Patients (n)	Moyenne	Ecart type	Max	Médiane	Min
Age au prélèvement (années)	506	64,66	6.40	87	64,5	40
Suivi (mois)	506	72,33	27.05	114	82	1
PSA (ng/ml)	500	8,77	8.88	153,58	6,91	0,44
Densité de PSA	297	0,18	0.18	1,33	0,12	0,01
Rapport PSA Libre/total	500	0,17	0.07	0,40	0,16	0,04
Volume prostatique(cc)	300	63,40	33.59	260	58,5	10
PCA3	484	43,79	49.50	337	27	1
Index PHI	499	44,86	28.43	347,19	39,36	9,84
Densité de PHI	298	0,96	1.13	15,32	0,67	0
T2erg Score	471	43,46	117.65	1338,82	3,92	0
Nomogrammes :						
PCPT : risque cancer Haut Grade (%)	470	11,18	7.38	60	9	1
ERSPC 4 risque cancer tous grades (%)	499	16,18	13.36	94	11	0
ERSPC 4 risque cancer significatif (%)	499	4,53	8.05	87	2	0
ERSPC PHI risque cancer tous grades (%)	295	37,83	20.94	98	33	4
ERSPC PHI risque cancer significatif (%)	295	16,10	13.25	93	12	1

Age des patients : Lorsque que l'on compare les populations indemnes de cancer de la prostate, avec la population atteinte d'un cancer de prostate (tous grades confondus) et avec celles atteintes d'un cancer de prostate significatif (≥ISUP 2), on ne note pas de différence significative sur l'âge des patients au moments du prélèvement.

PSA : On retrouve en revanche un PSA moyen plus élevé et ce de façon significative chez les populations atteintes d'un cancer de la prostate, et d'autant plus qu'il est de haut grade ou significatif. Le PSA moyen passe en effet de 8.12 ng/ml versus 10.28 ng/ml ($p= 0.004$) entre la population saine et celle atteinte d'un cancer de la prostate (tous grade confondus) et augmente encore dans la population avec un cancer significatif à 11.95 ng/ml ($p< 0.001$, en comparaison avec la population saine).

Le suivi moyen est significativement plus court chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, encore plus celui des patients avec cancer significatif, 13.83 mois en moyenne de moins pour les patients avec un cancer significatif de la prostate versus ceux indemnes de cancer ($p<0.001$). Cela peut être expliqué par un suivi réalisé en alternance très souvent ou uniquement parfois par le radiothérapeute ou l'oncologue. N'ayant pas accédé aux bases de données des centres comprenant ces spécialités (oncologues et radiothérapeutes), notamment l'Institut du Cancer de Montpellier, nous avions uniquement les courriers transmis et numérisé dans le dossier informatique. Le suivi de ces 79 patients (15.6% des 506 patients de la base) est de facto plus court.

La valeur moyenne **des biomarqueurs PCA 3, index PHI et T2erg score** est augmentée de façon notable et significative chez les patients atteint de cancer (cf. Tableau 8), passant ainsi pour le PCA 3 d'une valeur moyenne de 33,54 chez les patients sains, à 67,07 ($p<0.001$) pour les patients atteints d'un cancer et 74,05 ($p<0.001$) en cas de cancer significatif. L'index PHI moyen augmente également de 39,75 à 56,64 ($p<0.001$) en cas de cancer, puis 64,68 ($p<0.001$) en cas de cancer significatif. Le T2erg score moyen passe quant à lui de 27,12 à 82,51 ($p<0.001$) dans le groupe cancer, mais n'augmente pas autant (73,11 ($p<0.001$)) dans le groupe des cancers significatifs.

Concernant **le volume prostatique,** on retrouve une différence significative uniquement entre les patients sains et ceux avec un cancer prostatique significatif (respectivement 64,78cc VS 53,84 cc, $p= 0.010$), cette différence n'est pas retrouvée entre les patients sains et ceux avec un cancer tous grades confondus (respectivement 64.48 Versus 60.27, $p=0.128$).

Cela n'impacte pas le résultat de la **densité du PSA et densité du PHI** qui restent significativement différents entre les populations, avec une densité de PSA augmentant de 0.16 chez les patients sains à 0.26 ($p<0.001$) chez les patients avec un cancer significatif. De même pour la densité de PHI qui double même sa valeur moyenne en passant de 0.58 chez les patients sains à 1.56 ($p<0.001$) chez ceux atteints d'un cancer de prostate significatif.

Concernant les **nomogrammes**, seul le score PCPT moyen est différent de façon significative entre les populations. En effet ce dernier augmente de 10.61% chez les patients sains à une moyenne de 12.45% ($p=0.024$) pour les patients avec un cancer de prostate et 13.69% ($p=0.010$) chez ceux avec un cancer significatif. Les scores ERSPC 4 avec ou sans l'analyse du PHI ne sont pas différents de façon significative dans la prédiction du risque de cancer total ou du risque de cancer significatif.

Tableau 8 : *Comparaison des patients sains, atteint d'un cancer de prostate et atteint d'un cancer de prostate significatif (ISUP ≥ 2)*

Variable		Sain	Tous Cancer de prostate		Cancer de prostate significatif	
		N (%)	N (%)	P value	N (%)	P value
ATCD biopsie	Inconnu	3(0.9)	4 (2.6)	0.000018	1 (1.3)	0.0025
	Non	143 (40.9)	32 (21.1)		16 (20.8)	
	Oui	204 (58.3)	116 (76.3)		60 (77.9)	
ATCD familial	Inconnu	4 (1.1)	2 (1.1)	0.659	0	0.732
	Non	283 (80.9)	118 (77.6)		61 (79.2)	
	Oui	63(18)	32 (21.1)		16 (20.8)	
Toucher rectal	T1c	163 (91.1)	77 (90.6)	0,341	40 (90.9)	0.872
	T2a	13 (7.3)	7 (8.2)		4 (9.1)	
	T2b	0	1 (1.2)			
	T3	3 (1.7)	0			
		Valeurs moyenne	Valeurs moyenne	P value	Valeurs moyenne	P value
Age		64,55	64,92	0,723	65,41	0,435
Suivi		74,83	66,60	0,008	61,00	<0.001
Volume prostatique (cc)		64,78	60,27	0,128	53,84	0,010
PSA (ng/ml)		8,12	10,28	0,004	11,95	0,002
Densité PSA		0,16	0,21	0,002	0,26	<0.001
Rapport PSA Libre total		0,18	0,14	<0.001	0,12	<0.001
PCA3		33,54	67,07	<0.001	74,05	<0.001
PHI		39,75	56,64	<0.001	64,68	<0.001
Densité de PHI		0,78	1,35	<0.001	1,56	<0.001
T2_Score		27,12	82,51	<0.001	73,11	<0.001
PCPT : risque cancer Haut Grade (%)		10,61	12,45	0,024	13,69	0,010
ERSPC 4 risque cancer total (%)		16,91	14,50	0,133	15,27	0,399
ERSPC 4 risque cancer significatif (%)		4,81	3,90	0,175	4,44	0,551
ERSPC PHI risque cancer total (%)		38,86	35,33	0,135	37,52	0,738
ERSPC PHI risque cancer significatif (%)		16,49	15,15	0,104	15,12	0,610

2. Résultats de chaque biomarqueur dans la population globale

A. PSA

Disponible chez 500 patients de l'étude, on retrouve dans la population globale un PSA moyen de 8.77ng/ml.

Pour la prédiction du cancer de la prostate tous grades confondus, on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC (Aire sous la courbe) de 0.579 (IC95%=0.5270-0.6328 ; p=0.0300). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.6127(IC95%=0.5442-0.6813 ; p=0.0118)

Le seuil optimal pour le PSA dans cette étude est bien supérieur à la valeur clinique habituelle puisqu'il est de 8.4ng/ml pour la prédiction des cancers significatifs ; on obtient alors avec ce seuil une sensibilité à 0.532, une spécificité à 0.676 avec une Valeur Prédictive Positive (VPP) [13]de 0.266, et une Valeur Prédictive Négative (VPN) [14]de 0.868. L'indice de Youden [15]est alors de 0.209.

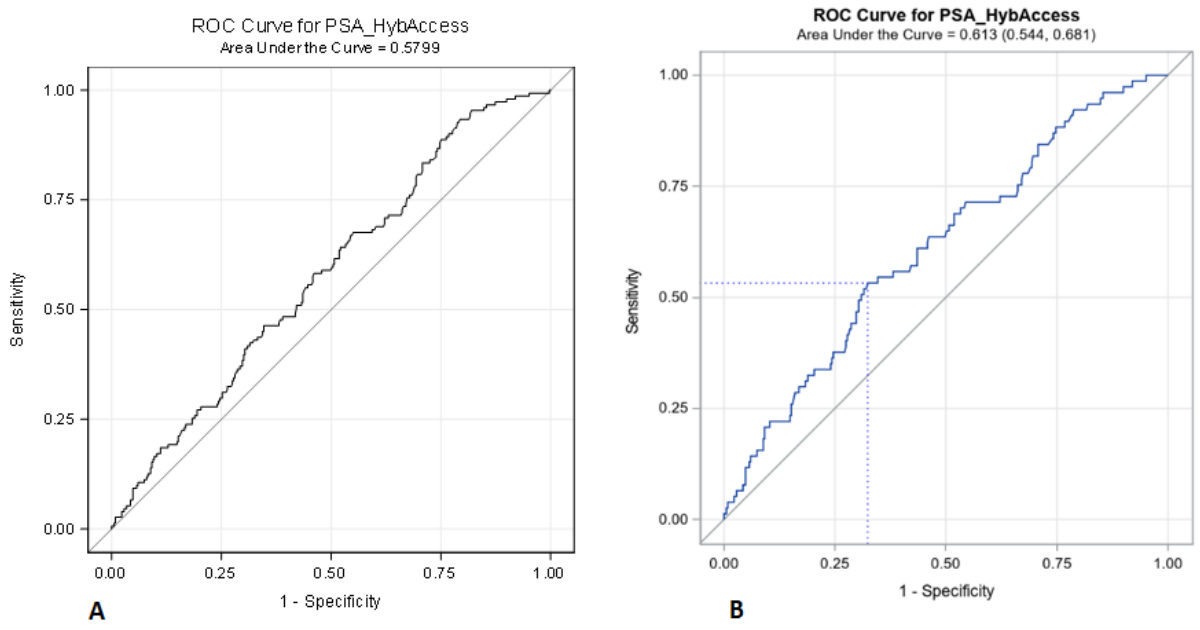


Figure 5 : *Courbe ROC sur la prédiction d'un cancer de la prostate par le PSA dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

[13] VVP = proportion de vrais positifs parmi l'ensemble des résultats positifs au test. Elle donne une idée du nombre d'examens inutiles qui seront faits à une population en bonne santé.
[14] VPN = proportion de vrais négatifs parmi l'ensemble des résultats négatifs au test.
[15] Indice de Youden = varie entre 0 et 1. Un indice égal à 0 traduit un test qui n'a aucune efficacité d'orientation diagnostique. Sa valeur diagnostique est maximale lorsque l'indice est proche de 1.

B. Densité de PSA

Disponible chez 297 des 506 patients de l'étude, rapportée à l'ensemble des patients de la série on retrouve une densité de PSA moyenne de 0.18.

Pour la prédiction du cancer de la prostate tous grades confondus on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.6103 (IC95% :0.5408-0.6798 ; p=0.0567). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.7006 (IC95%=0.6129-0.7882 ; p=0.0031).

Le seuil optimum pour la densité de PSA est à 0.10ng/ml/cc pour la prédiction des cancers significatifs ; c'est la valeur habituelle utilisée en clinique. À ce seuil on obtient une sensibilité à 0.818, une spécificité à 0.573 avec une Valeur Prédictive Positive (VPP) de 0.290, et une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 0.937. L'indice de Youden est alors de 0.391.

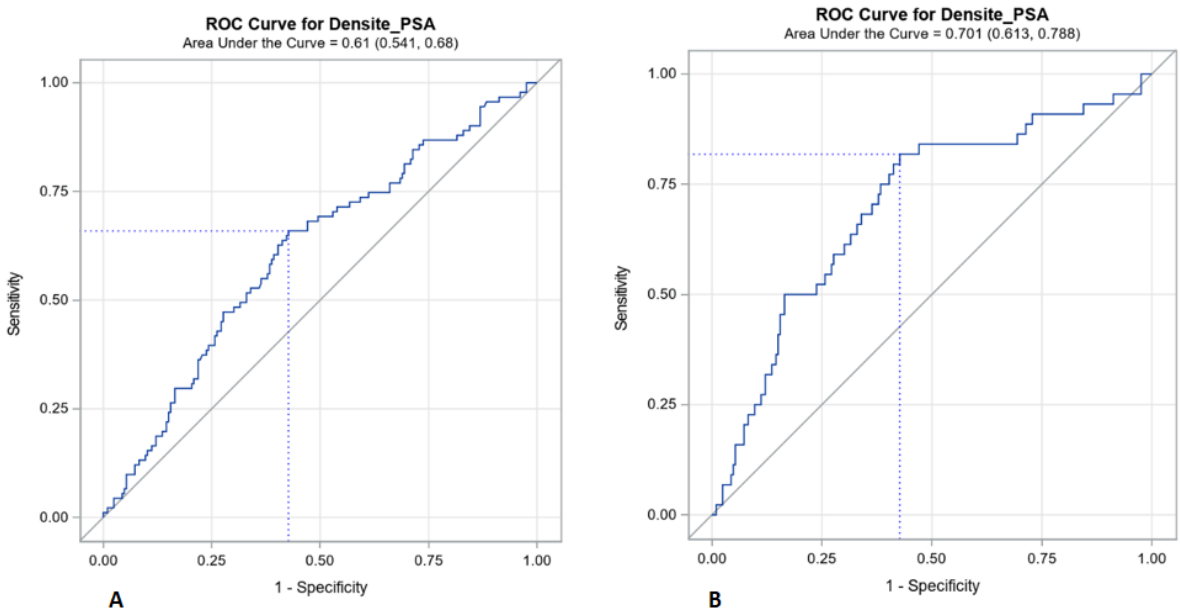


Figure 6 : *Courbe ROC sur la prédiction d'un cancer de la prostate par la Densité PSA dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

C. Rapport PSA libre/total

Disponible chez 500 patients sur les 506 de l'étude, on retrouve dans la population globale un rapport PSA libre/total moyen de 0.17.

Pour la prédiction du cancer de la prostate tous grades confondus, on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.6749 (IC95%=0.6217-0.7282 ; p=<0.0001). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.7707 (IC95%= 0.7097-0.8318 ; p=<0.0001)

Le seuil optimum pour le rapport de PSA libre/total est de 0.1 pour la prédiction des cancers significatifs, c'est la valeur habituelle utilisé en clinique. À ce seuil on obtient une sensibilité à 0.701, une spécificité à 0.748 avec une Valeur Prédictive Positive (VPP) de 0.380, et une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 0.919. L'indice de Youden est alors de 0.449.

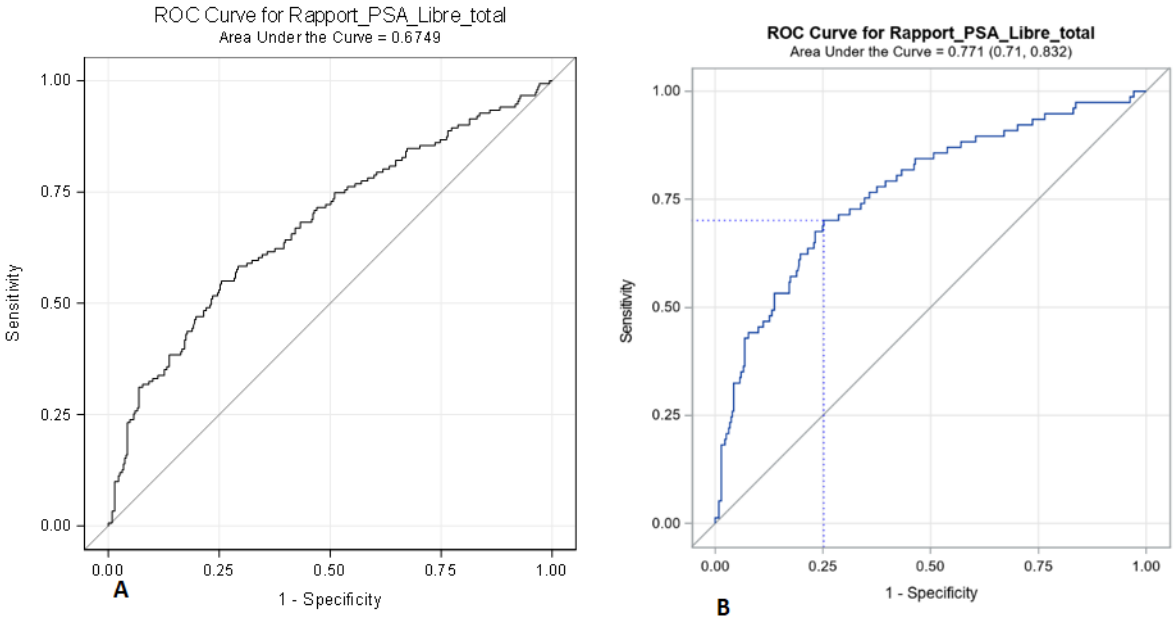


Figure 7 : *Courbe ROC sur la prédiction d'un cancer de la prostate par le rapport PSA Libre / Total dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

D. Score PCA 3

Disponible chez 484 des 506 patients de l'étude, on retrouve dans la population générale un score PCA 3 moyen de 43.8.

Pour la prédiction du cancer de la prostate tous grades confondus, on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.7055 (IC95% :0.6549-0.7561 ; p=<0.0001). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.7193 (IC95% :0.6545-0.7842 ; p=<0.0001)

Le seuil optimum pour le score PCA3 est de 40.0 pour la prédiction des cancers significatifs, ce qui est proche de la valeur habituelle utilisée en clinique. À ce seuil on obtient une sensibilité à 0.636, une spécificité à 0.735 avec une VPP de 0.355, et une VPN de 0.898. L'indice de Youden est alors de 0.371.

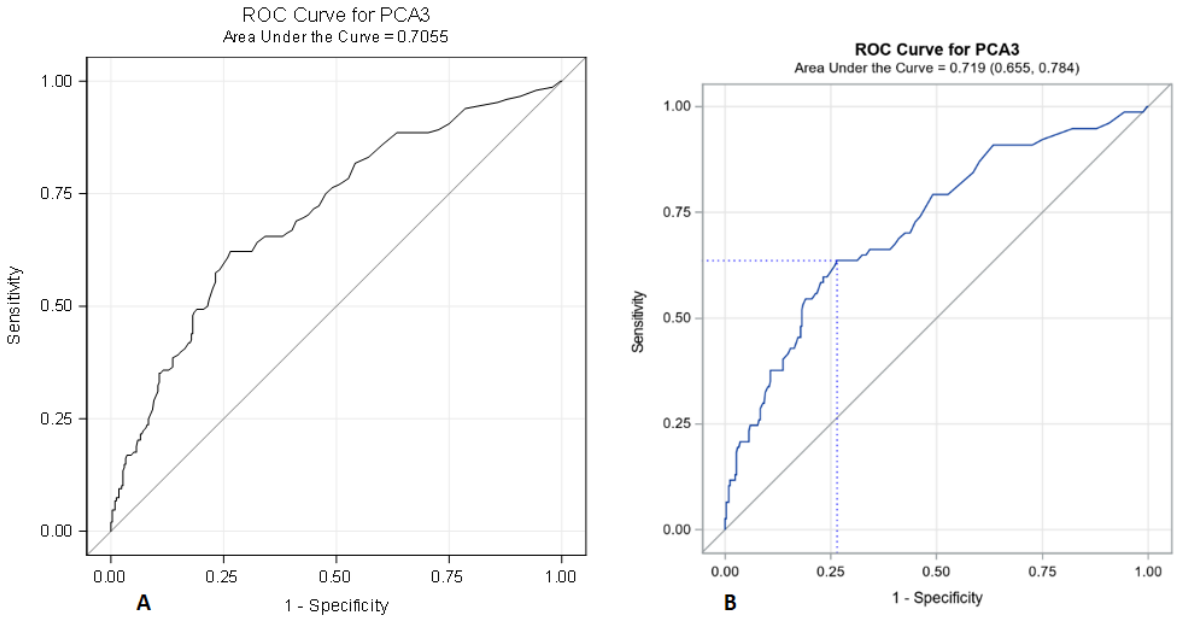


Figure 8 : *Courbe ROC sur la prédiction d'un cancer de la prostate par le score PCA3 dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

E. Index PHI

Disponible chez 499 des 506 patients de l'étude, on retrouve dans la population générale un index PHI moyen de 44.86.

Pour la prédiction du cancer de prostate tous grades confondus, on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.7110 (IC95%= 0.6594-0.7626 ; p=<0.0001). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.8072 (IC95%= 0.7520-0.8623 ; p <0.0001).

Ainsi le seuil optimum pour Index PHI est de 46.7 pour la prédiction des cancers significatifs, on obtient une sensibilité à 0. 714, une spécificité à 0. 784 avec une VPP de 0. 423, et une VPN de 0. 925. L'indice de Youden est alors de 0.499.

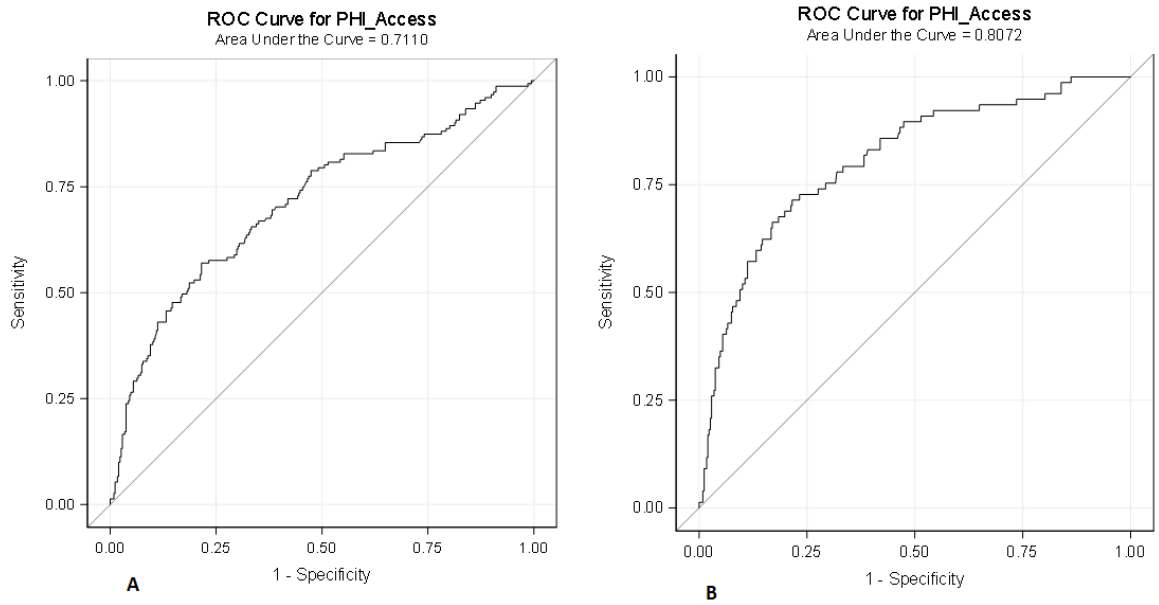


Figure 9 : *Courbe ROC sur la prédiction d'un cancer de la prostate par l'index PHI dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

F. Densité de PHI

Disponible chez 298 des 506 patients de l'étude, on retrouve dans la population générale une densité de PHI moyenne de 0.96.

Pour la prédiction d'un cancer de la prostate tous grades confondus, on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.6466 (IC95%=0.5765-0.7167 ; p= 0.0001). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.7543 (IC95%=0.6721-0.8365 ; p<0.0001).

Ainsi, avec une densité de PHI à 1.1 pour la prédiction des cancers significatifs, on obtient une sensibilité à 0. 545, une spécificité à 0. 855, avec une VPP de 0. 444, et une VPN de 0. 898. L'indice de Youden est alors de 0.401.

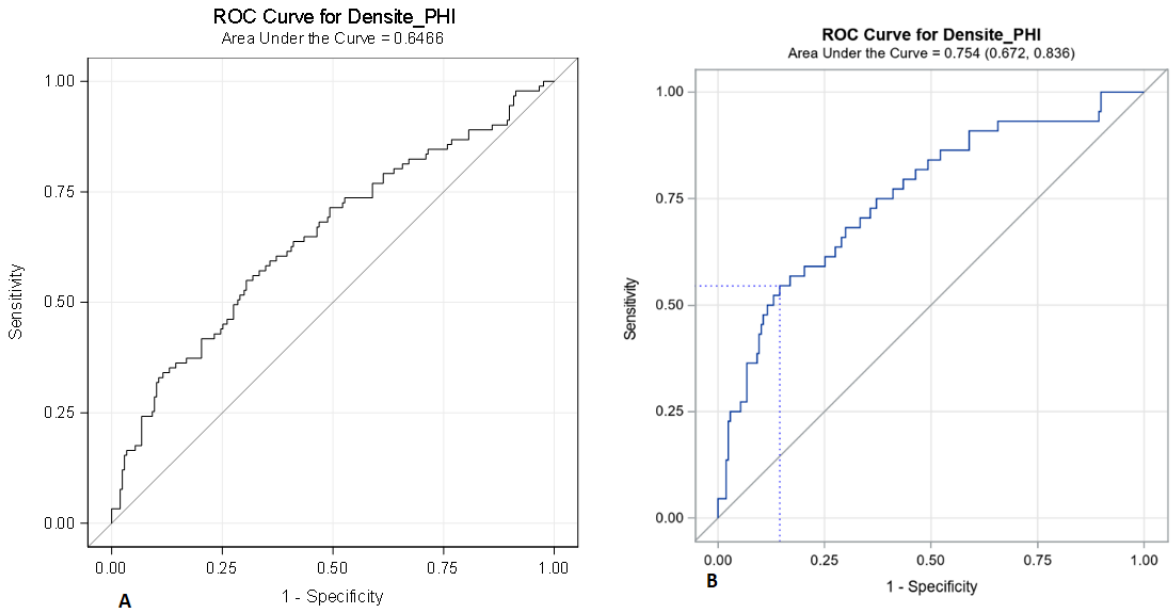


Figure 10 : *Courbe ROC sur la prédiction d'un cancer de la prostate par la densité de PHI dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

G. T2erg Score

Disponible chez 471 patients sur les 506 de l'étude, on retrouve dans la population globale un T2 score moyen de 43.46.

Pour la prédiction d'un cancer de prostate tous grades confondus, on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.6383 (IC95% =0.5826-0.6940 ; p=0.0001). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.6486 (IC95%=0.5760-0.7211 ; p=0.0008).

Ainsi avec un T2erg score à 20.0 pour la prédiction des cancers significatifs, on obtient une sensibilité à 0. 507, une spécificité à 0. 747 avec une VPP de 0. 294, et une VPN de 0. 879. L'indice de Youden est alors de 0.254.

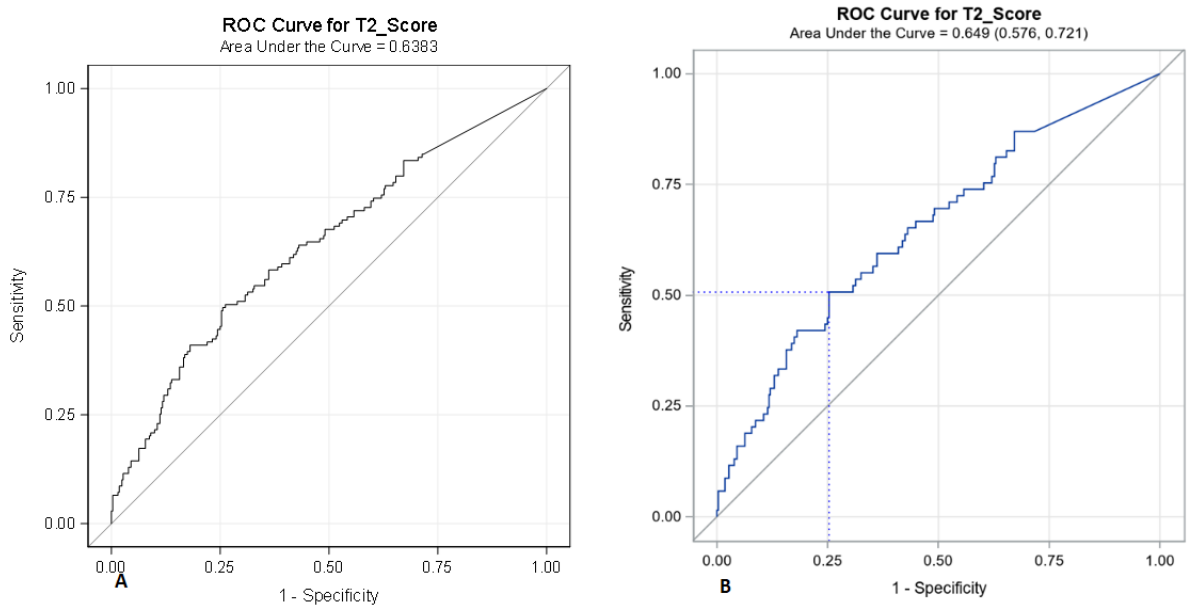


Figure 11 : *Courbe ROC sur la prédiction d'un cancer de la prostate par le T2erg score dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

H. Nomogrammes

a. PCPT

Disponible chez 470 des 506 patients de l'étude, on retrouve dans la population globale un PCPT Haut grade moyen de 11.18%

Pour la prédiction d'un cancer de la prostate tous grades confondus on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.5650 (IC95% =0.5096-0.6205 ; p=0.0153). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.5954 (IC95%=0.5241-0.6667 ; p=0.0028).

Ainsi, avec score PCPT pour les hauts grades à 10.0% pour la prédiction des cancers significatifs, on obtient une sensibilité à 0. 608, une spécificité à 0. 564 avec une Valeur Prédictive Positive (VPP) de 0. 241, et une Valeurs prédictive Négative (VPN) de 0. 864. L'indice de Youden est alors de 0.173.

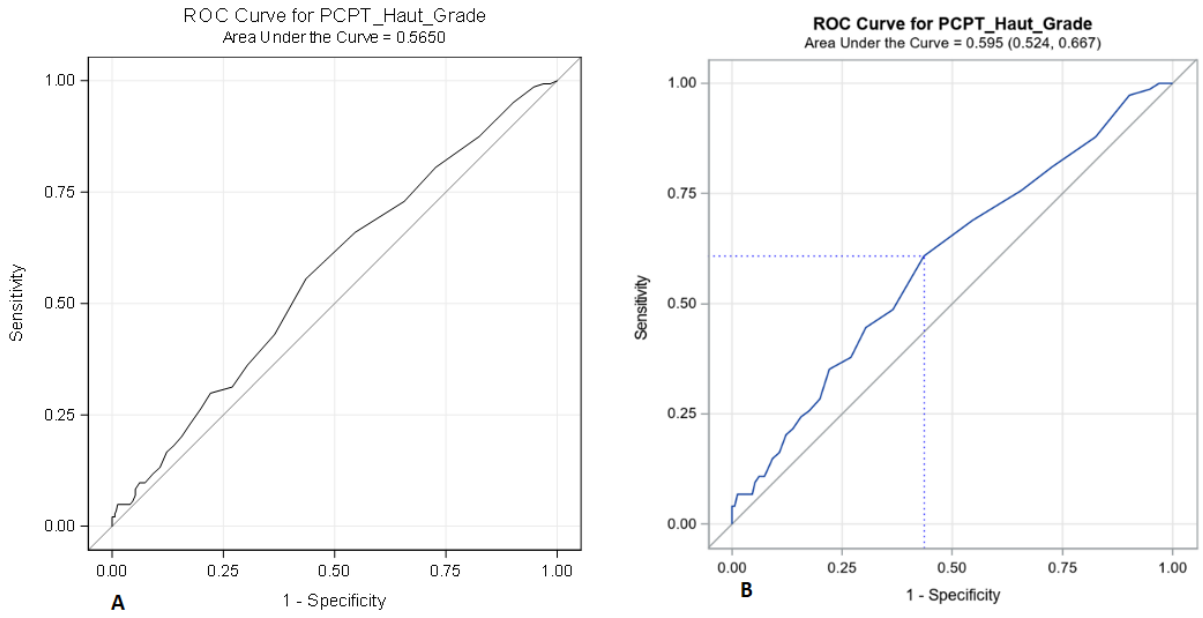


Figure 12 : *Courbe ROC sur la prédiction par le PCPT d'un cancer de Haut grade dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

b. ERSPC

Disponible chez 499 patients de l'étude, on retrouve dans la population générale un score ERSPC pour les cancers significatifs moyen de 4.53 %

Pour la prédiction d'un cancer de la prostate tous grades confondus, on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.5372 (IC95% =0.4842-0.5901 ; p=0.2530). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.5212 (IC95%=0.4549-0.5874 ; p=0.7311).

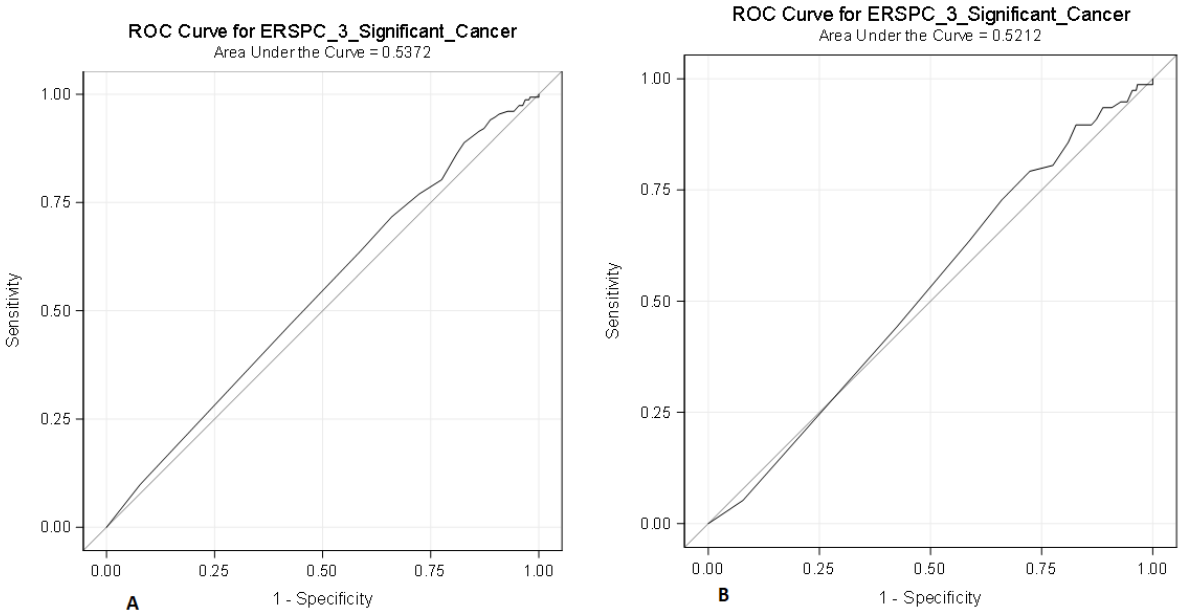


Figure 13 : *Courbe ROC sur la prédiction du risque de présence d'un cancer significatif par l'ERSPC dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

c. ERSPC associant PHI

Disponible chez 295 patients de l'étude, on retrouve dans la population générale un score ERSPC associé au PHI pour les cancers significatifs moyen de 16.10 %

Pour la prédiction d'un cancer de la prostate tous grades confondus, on retrouve selon l'analyse des courbes ROC une AUC de 0.5601 (IC95% =0.4878-0.6324 ; p=0.4317). Pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), on retrouve une AUC de 0.5250 (IC95%=0.4340-0.6160 ; p=0.5107).

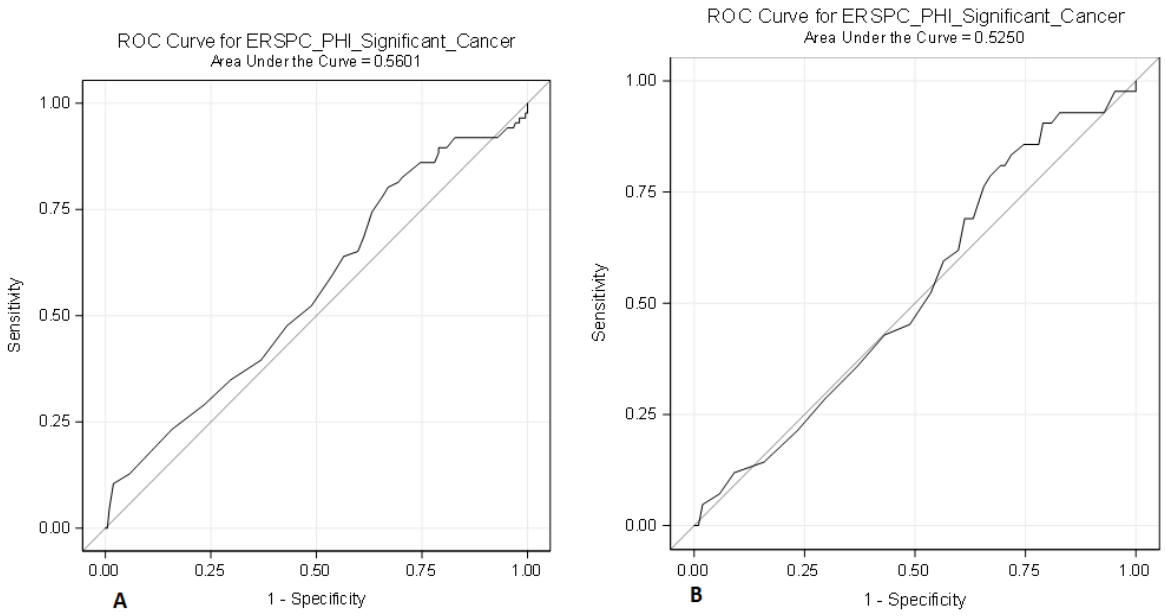


Figure 14 : *Courbe ROC sur la prédiction du risque de présence d'un cancer significatif par l'ERSPC + PHI dans la population globale*
En abscisse, est porté le taux de faux positifs (1-Spe) et en ordonnée la valeur correspondante du taux de vrais positifs (Se).
A = pour cancer de la prostate tous grades confondus
B = pour cancer de la prostate significatif (≥ISUP 2)

3. Performances comparées des outils de détection

Nous allons comparer les résultats des différents biomarqueurs et nomogrammes entre eux pour la détection des cancers prostatiques significatifs.

A. Dans la population globale

On observe la valeur d'aire sur la courbe la plus faible pour le PSA seul. Sa performance est augmentée en rapportant la valeur du PSA au volume prostatique (densité) ; celle-ci est encore plus précise (meilleurs AUC) pour la détection des cancers significatifs par le rapport PSA Libre/total, AUC = 0.7707 (IC95%= 0.7097-0.8318 ; p <0.0001).

Les biomarqueurs, notamment le T2erg score présentent des résultats faible (AUC supérieure au PSA, mais inférieure aux autres biomarqueurs), le PCA 3 fait mieux, mais reste inférieur tout de même au rapport PSA libre/total. L'association PCA3 +T2erg dans le cadre du score MiPS n'a pas pu être réalisé à postériori expliquant la faible valeur du T2erg seul.

Au final, l'index PHI présente la meilleure prédiction du risque de révéler un cancer de la prostate significatif, devant le rapport PSA Libre/ total avec une AUC = 0.8072 (IC95%= 0.7520-0.8623 ; p <0.0001). Il est en revanche étonnant que la normalisation de l'index PHI par le volume prostatique ne sensibilise pas l'index PHI, comme c'est le cas avec le PSA.
Ainsi le rapport PSA libre/ total et l'index PHI sont les 2 biomarqueurs qui présentent dans l'analyse des performances des biomarqueurs de cette série le meilleur rapport Sensibilité – Spécificité.

Concernant les Nomogrammes, ils présentent des résultats faibles. L'ensemble des nomogrammes présentent une AUC inférieure à celle des biomarqueurs pour la prédiction de détection d'un cancer significatif. Seul le PCPT présente une valeur significative (p= 0.0028). Les nomogrammes ERSPC 4 et ERSPC PHI présentent une valeur de p non significative allant de 0.3497 à 0.7311. Ils ne permettent donc pas dans cette série une distinction fiable des groupes patients sains, patients atteints d'un cancer de la prostate significatif. Le fait d'ajouter la valeur du PHI ne sensibilise pas le nomogramme.

Modèle	N	AUC	Intervalle de confiance à 95%		Valeur p
PSA	426	0.6127	0.5442	0.6813	0.0118
Rapport PSA libre/total	426	0.7707	0.7097	0.8318	<0.0001
PCA3	413	0.7193	0.6545	0.7842	<0.0001
PHI	425	0.8072	0.7520	0.8623	<0.0001
T2 Score	401	0.6486	0.5760	0.7211	0.0008
Densité PSA	250	0.7006	0.6129	0.7882	0.0031
Densité PHI	251	0.7543	0.6721	0.8365	<0.0001
PCPT Haut Grade	400	0.5954	0.5241	0.6667	0.0028
ERSPC 4 Cancer risk	424	0.5306	0.4635	0.5977	0.3497
ERSPC 4 Significant Cancer	424	0.5212	0.4549	0.5874	0.7311
ERSPC PHI Cancer risk	251	0.5164	0.4229	0.6100	0.7001
ERSPC PHI Significant Cancer	251	0.5250	0.4340	0.6160	0.5107

Tableau 9 : *Récapitulatif de l'AUC de chaque biomarqueur ou nomogrammes dans la population globale.*

B. Dans le sous-groupe d'hommes avec antécédent de biopsie négative

On retrouve à nouveau l'index PHI comme meilleur biomarqueur dans la prédiction des cancers significatifs dans le sous-groupe des hommes ayant un antécédent de biopsie négative : AUC = 0.8274 (IC95% = 0.7663-0.8885 ; p < 0.0001). Cette valeur d'AUC est améliorée en comparaison à la population globale.

On constate que la majorité des biomarqueurs (PSA, densité PSA, rapport PSA libre/total, PHI, densité de PHI) voient leur AUC améliorée dans ce sous-groupe.

Ceci n'apparaît pas pour le score PCA-3 et le T2erg score notamment. En effet ce dernier n'est dans notre étude plus significatif dans la distinction des populations avec un p= 0.0907.

Concernant les nomogrammes, ils présentent toujours une AUC faible, qui reste à nouveau en dessous de celle des biomarqueurs. L'ERSPC 4 cancer risk n'atteint pas le seuil AUC de 0.5 (AUC = 0.4970(IC95% :0.4182-0.5757 ; p=0.5350). A nouveau, seul PCPT présente une valeur significative (p= 0.0034). Dans ce sous-groupe il semble que l'ajout de l'index PHI augmente la prédiction de l'ERSPC, passant d'une AUC EPRSC Significant cancer (prédiction de cancer significatif) = 0.5036 (IC95% : 0.4244-0.5828 ; p =0.4604) à une AUC ERSC PHI Significant cancer = 0.5327 (IC95% :0.4233-0.6421 ; p=0.2562), mais la valeur de p n'est pas significatif pour les 2.

Modèle	N	AUC	Intervalle de confiance à 95%		Valeur p
PSA	263	0.6445	0.5656	0.7233	0.0028
Rapport PSA libre/total	263	0.7987	0.7345	0.8628	<0.0001
PCA3	257	0.6647	0.5851	0.7443	0.0004
PHI	262	0.8274	0.7663	0.8885	<0.0001
T2 Score	247	0.5936	0.5070	0.6803	0.0907
Densité PSA	156	0.7066	0.6103	0.8029	0.0076
Densité PHI	156	0.7806	0.6966	0.8646	<0.0001
PCPT Haut Grade	247	0.6212	0.5402	0.7022	0.0034
ERSPC 4 Cancer risk	261	0.4970	0.4182	0.5757	0.5350
ERSPC 4 Significant Cancer	261	0.5036	0.4244	0.5828	0.4604
ERSPC PHI Cancer risk	155	0.5099	0.3980	0.6217	0.6510
ERSPC PHI Significant Cancer	155	0.5327	0.4233	0.6421	0.2562

Tableau 10 : *Récapitulatif de l'AUC de chaque biomarqueur ou nomogrammes dans le sous- groupe avec antécédent de biopsie.*

C. Dans le sous-groupe d'hommes avec toucher rectal normal (T1c)

On retrouve dans ce sous-groupe des hommes ayant un toucher rectal normal, le rapport PSA Libre/total comme le meilleur biomarqueur dans la prédiction des cancers significatifs avec une AUC = 0.8147 (IC95% = 0.7375-0.8919 ; p < 0.0001). Cette valeur d'AUC est améliorée en comparaison de celle observée dans la population totale de l'étude.

On constate que tous les autres biomarqueurs (PSA, Densité de PSA, PHI, densité de PHI, PCA-3, T2erg score) voient leur AUC diminuer dans ce sous-groupe. De plus plusieurs biomarqueurs ne sont alors plus significatifs dans la distinction des groupes de patients sains, ou atteints d'un cancer de prostate significatif avec un p value non significatif supérieur à 0.05; en effet PSA, T2erg score et Densité de PSA présente respectivement un p value de 0.164 ; 0.1237 ; 0.3676.

Il reste comme biomarqueurs pertinents : PHI, densité de PHI, PCA3, Rapport PSA Libre/total.

Pour les nomogrammes ceux -ci présente toujours une AUC faible et aucun n'obtient un une valeur de p significatif (< 0.05).

Modèle	N	AUC	Intervalle de confiance à 95%		Valeur p
PSA	202	0.5437	0.4478	0.6395	0.1694
Rapport PSA libre/total	202	0.8147	0.7375	0.8919	<.0001
PCA3	194	0.6866	0.5912	0.7820	0.001
PHI	201	0.7695	0.6799	0.8590	0.0078
T2 Score	191	0.5929	0.4928	0.6931	0.1237
Densité PSA	156	0.6459	0.5357	0.7561	0.3676
Densité PHI	156	0.7254	0.6157	0.8352	0.0015
PCPT Haut Grade	188	0.5560	0.4537	0.6583	0.1863
ERSPC 4 Cancer risk	200	0.4937	0.3965	0.5909	0.9352
ERSPC 4 Significant Cancer	200	0.5252	0.4302	0.6203	0.4721
ERSPC PHI Cancer risk	117	0.5356	0.4039	0.6673	0.6123
ERSPC PHI Significant Cancer	117	0.5113	0.3832	0.6394	0.8323

Tableau 11 : *Récapitulatif de l'AUC de chaque biomarqueur ou nomogrammes dans le sous-groupe toucher rectal normal (T1c)*

IV. Discussion

Notre étude rétrospective monocentrique française s'est intéressée au suivi de la base de données PRODETECT. Celle-ci avait des critères d'inclusion relativement large, sans période d'âge limite. Elle reflète donc l'ensemble de la patientèle qui peut être vu en consultation d'urologie pour suspicion de cancer prostatique. Il n'y avait pas d'imposition pour le médecin comme pour le patient à réaliser systématiquement une biopsie diagnostique ; les résultats de l'ensemble des tests pratiqués étaient pris en compte pour proposer - ou non – la réalisation de la biopsie (dont l'IRM lorsqu'elle était pratiquée).

Dans notre étude sur un suivi à long terme des patients (suivi moyen de 72 mois) permettant de valider le devenir des patients en termes de diagnostic ultérieur d'un cancer de la prostate, on observe un taux de cancer prostatique de 30.7% et un taux de cancer significatifs (≥ ISUP 2) de 15.6 %. Ces taux sont similaires aux autres études mais elles ne disposent pas de ce suivi à long terme des patients.

On ne retrouve pas dans la littérature d'autre études ayant un suivi aussi prolongé des patients ayant fait l'objet d'un dosage des biomarqueurs. Nous ne pouvons donc comparer nos résultats qu'aux études classique sans suivi.

Le toucher rectal

Le toucher rectal, reconnu par l'ensemble des sociétés savantes (HAS, AFU, EAU, AUA) comme un examen permettant l'orientation du patient vers une proposition de biopsies de la prostate, est un examen essentiel et indispensable à tracer dans un dossier de cancer de la prostate. Il fait partie de l'examen clinique et peut être réalisé par n'importe quel médecin, en pratique le médecin traitant et l'urologue. Il permet de détecter essentiellement les cancers de la zone périphérique, mais malheureusement il devient anormal souvent trop tardivement, notamment en cas de développement d'un nodule tumoral (T2) ou d'atteinte de la capsule prostatique (T3) et il reste dépendant de l'expérience du praticien avec une crainte de la part des médecins traitant de ne pas savoir l'interpréter correctement.

Le toucher rectal bénéficie donc d'une sensibilité basse, entre 33% et 58%, et d'une spécificité élevée, entre 96% et 99%. Il s'associe au dosage du PSA chez l'homme de 50 à 75 ans pour le

dépistage individuel du cancer de la prostate, mais lui seul reste nécessaire dans l'examen des hommes âgés, afin de ne pas méconnaître un cancer prostatique peu différencié qui se manifesterait cliniquement.

Le PSA

Découvert en 1979 par MC Wang, le PSA (Prostate Specific Antigène) est une glycoprotéine de 237 acides aminés appartenant à la famille des Kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme afin de faciliter la mobilité des spermatozoïdes. Il est secrété par l'épithélium prostatique (à une concentration de l'ordre du g/ml) (17), spécifique chez l'homme de l'épithélium prostatique (mais pas du cancer). Il est reconnu comme marqueur tumoral du cancer de la prostate par Stamey dès 1989 (18) avec passage sanguin du PSA plus important pour les cellules cancéreuses du à une néovascularisation tumorale malgré une production du PSA diminué pour les cellules indifférenciées en comparaison aux cellules normales ou adénomateuse. Hors pathologie prostatique, une très faible partie seulement passe dans la circulation sanguine à une concentration très faible de l'ordre du ng/ml.

La valeur du PSA peut donc augmenter en cas de manipulation de la prostate ou d'inflammation de celle-ci, par exemple : rétention d'urine, massage prostatique, sondage urinaire, prostatite, …) ou tout simplement en fonction de l'âge et du volume de la prostate. Sa valeur peut en revanche être abaissé artificiellement par certains médicaments, par exemple les inhibiteurs de la 5 alpha réductase, avec une valeur de PSA divisée par 2 environ.(19) Il est donc important lors du dosage de se placer en dehors de ces situations et de répéter le test à distance en cas d'anomalie biologique isolée. Le seuil habituellement utilisé est de 4ng/ml.

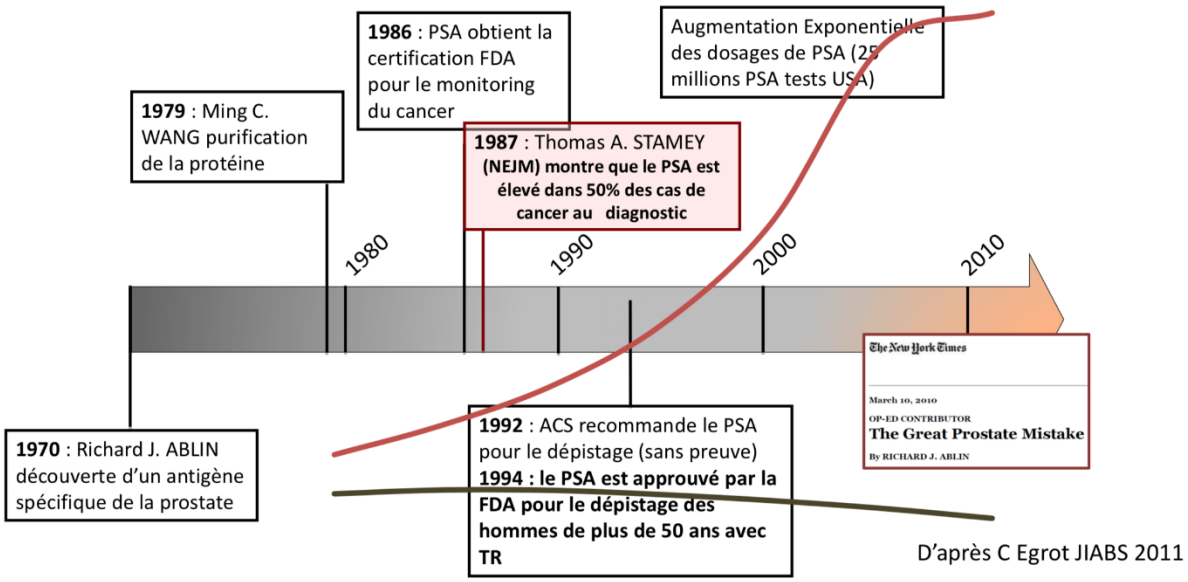


Figure 15 : *étapes de développement du PSA (Egrot 2011)*

Dans la littérature on retrouve un taux de détection du cancer de la prostate d'environ 25% pour un PSA compris entre 4 et 10ng/ml.(20,21)

La densité de PSA

Afin d'améliorer la précision du PSA, Benson et al. 1992 (22) a développé le concept de densité du PSA, permettant de normalisé sa valeur en rapport du volume prostatique suivant la formule $\frac{Valeur\ du\ PSA\ en\ ng/ml}{Volume\ prostatique\ en\ ml\ ou\ gramme}$

Celle-ci est considéré comme normale jusqu'à un taux entre 0.10 à 0.20 selon les études.

La densité du PSA permet une meilleure prédiction du cancer de la prostate que le PSA seul (dans l'étude prospective de Ghafoori de 2009 (23) on retrouve respectivement pour la densité de PSA et le PSA des AUC-ROC : 0,81 ; 95%IC [0,76-0,86] vs 0,74 ; 95%IC [0,68-0,80] ; p<0,001. Au total, avec un seuil de 0,11 ng/mL/cm3, la sensibilité maximale de la densité du PSA était de 97,5% ; la spécificité était de 34%.

En associant la densité du PSA à l'IRM prostatique, on retrouve amélioration de la prédiction des cancers prostatique significatifs. Dans une étude rétrospective de 288 patients naïfs de biopsie, Washino retrouve en analyse multivariée que le score PI-RADS v2 et la densité de PSA étaient des facteurs indépendants de prédiction de cancer (24). Mais l'association des 2 : un score PI-RADS ≥4 et une densité de PSA ≥0,15 ng/mL/mL ou un score PI-RADS de 3 et une densité de PSA ≥0,30

ng/mL permettaient d'obtenir un taux de détection de cancers significatifs plus élevé (76% - 97%). A contrario, en cas de PI-RADS ≤3 et une densité de PSA <0,15 ng/mL/mL, aucun cancer cliniquement significatif n'a été détecté suggérant que ces patients auraient pu éviter de réaliser les biopsies.

Les recommandations du CCAFU 2016–2018 indiquent que la densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA entre 2.5 et 10 ng/ml.

Tableau 12 : *Performances de la densité de PSA en fonction de la zone grise considérée du PSA (Tang et al.2013 ; (25) (Tableau issu de la mise jours sur Rapport LOE-2)*

	AUC-ROC PSAD	**AUC-ROC PSA**	**Seuil optimal PSAD**	**Sensibilité PSAD** (en cas d'application de ce seuil)	**Spécificité PSAD** (en cas d'application de ce seuil)
PSA : 4 - 10 ng/mL	0,702	0,569	0,370 ng/mL/mL	68,8%	72,6%
PSA : 10,1 - 20,0 ng/mL	0,730	0,463	0,500 ng/mL/mL	70,8%	70,1%

Dans notre étude l'AUC pour la prédiction des cancers significatifs est de 0.61 pour le PSA et 0.70 pour la densité de PSA. Notre seuil de densité optimale du PSA est de 0.10 ng/ml, ce qui correspond à la valeur utilisée en pratique clinique. On obtient alors une sensibilité à 81.8% et une spécificité à 57.3% pour la détection des cancers significatifs. On voit donc bien l'intérêt d'utiliser la densité du PSA en consultation, qui est un marqueur courant et facilement utilisable en pratique clinique avec une échographie prostatique pour mesure du volume qui peut être effectué par l'urologue en consultation (ou récupération de cette information sur les images d'une IRM si elle est prescrite).

Le PSA Libre

Dans le sang, le PSA peut soit rester libre, soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. La forme liée augmente en cas de cancer de prostate et la forme libre en cas d'hyperplasie bénigne. Ainsi un rapport PSA $\frac{Libre}{Total}$ < 0.10 ou 0.15 est suspect de cancer, un taux > 0.2 oriente plutôt vers une hyperplasie bénigne de prostate.

Un rapport PSA L/T de 0,23 permet d'obtenir une sensibilité de 90,4% et pourrait éviter 19,4% de biopsies s'avérant négatives (26).

Concernant le Rapport PSA Libre/Total, dans l'étude de De La Taille et al. 1997 (26) un rapport PSA L/T de 0.23 permet d'obtenir une sensibilité de 90.4%. Une autre étude (prospective multicentrique sur 165 patients) retrouvé une AUC de 0.60 (IC95% 0,49 - 0,71) le rapport PSA L/T dans la détection des cancers prostatiques.

Dans notre étude l'AUC de 0.67 pour la prédiction des cancers et de 0.77 pour la prédiction des cancers significatifs, avec un seuil optimal de 0.1, permettant d'obtenir une sensibilité de 70% et spécificité de 74%. Ce seuil optimal est très proche du seuil recommandé en pratique clinique. L'obtention des résultats satisfaisant est favorisé par le dosage équivalent entre le PSA total et le PSA libre grâce à l'utilisation de la même technique pour l'ensemble des prélèvements et avec une mesure plus précise du PSA libre réalisé dans le cadre de l'index PHI. On ne peut qu'encourager l'utilisation du rapport PSA L/T, qui bénéficie d'un remboursement de son dosage par la sécurité sociale.

Le score PCA 3

Le score PCA 3 est fondé sur un dosage de l'ARN messager non codant spécifique à la prostate et surexprimé dans les tissus prostatiques tumoraux.(27)

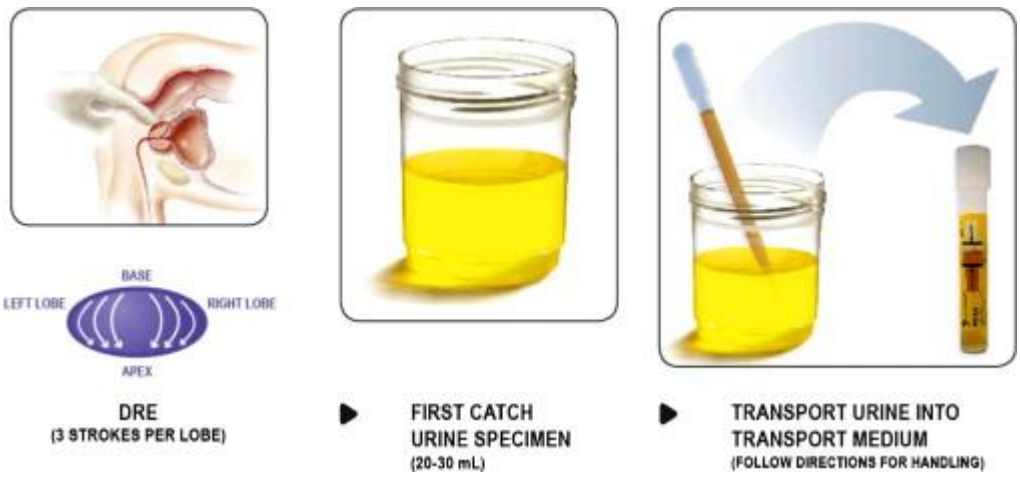


Figure 16 : *issue de Ploussard, G., & de la Taille, A. (2009). Test urinaire PCA3 en pratique clinique. Progrès En Urologie - FMC, 19(3), F86–F90.*

Le recueil se fait sur le premier jet urinaire (20 à 30 ml) après massage prostatique (pression douce 3 fois sur chaque lobe) qui permet le relargage des ARN dans les urines. L'ARN est alors amplifié puis extrait ce qui permet le calcul du score PCA 3 par la formule suivante :

$$\frac{\text{ARNm PCA3 (copies/ml)}}{\text{ARNm PSA (copies}/ml) \text{ x } 1000}$$

Le seuil de positivité recommandé par la FDA est de 25, dans les études celui-ci varie en 20 et 35.

Le PCA 3 présente l'avantage, à la différence du PSA, d'avoir une expression indépendante de l'âge du patient, du volume ou de l'inflammation prostatique ou du nombre de biopsies préalables, mais pour un cout beaucoup plus important que celui du PSA.(28),(29)
Le PCA 3 a reçu l'approbation de la FDA en 2012 chez les patients > 50 ans avec une ou plusieurs biopsies prostatiques négatives.

Une équipe lyonnaise (Vlaeminck-Guillem et al.2015) (30) a réalisé une étude prospective de 1015 patients, qui retrouve une supériorité du PCA3 comparé au PSA dans la prédiction des cancers prostatique sur première biopsie ou biopsie répétée, avec une AUC était significativement plus élevée que celle du PSA (0,76 ; 95%IC [0,73-0,79] vs 0,55 ; 95%IC [0,51-0,58]). Au seuil de 20, 33% des biopsies auraient été évitées, tout en ayant ignoré 7% des cancers avec un score de Gleason ≥ 7.
L'étude de Rubio- Briones et al. 2015 (31) retrouvait quant à elle une AUC de 0.786 pour la prédiction des cancers prostatique haut grade. Enfin l'étude d'Ankerst et al. 2019 (32) qui étude notamment l'ajout du PCA3 et du T2 score au nomogramme PCPT dans la prédiction des cancers avec un score Gleason ≥7 retrouvé une AUC du PCA3 seul et du T2:ERG seul respectivement de 0.628et de 0.713.

Dans notre étude, l'AUC était de 0.72 pour la prédiction des cancers significatifs, avec un seuil optimal de 40.0 permettant d'obtenir une sensibilité de 63% et spécificité de 73%. Cela est relativement similaire à celui des études sans suivi à long terme, le seuil optimal est également proche du seuil recommandé en pratique clinique (variant de 20 à 40). Son dosage en pratique clinique peut être intéressant, son dosage a d'ailleurs été approuvé par la FDA en 2012 mais il reste encore à déterminer un seuil diagnostic commun pour l'ensemble des études et sa place vis-à-vis du score MiPS (combinant PCA3 et T2erg).

Le T2 score ou T2:ERG

Le T2 score ou T2:ERG est la concentration des ARN messager du TMPRSS2:ERG qui est un réarrangement spécifique du cancer de prostate sur le chromosome 21 entre :

- TMPRSS2 (androgen regulated trans-membrane protease serine 2) qui encode pour une protéase a serine, secrété par les cellules épithéliales prostatique en réponse à une exposition aux androgènes.
- Et ERG, un oncogène de la famille ETS.

Le T2 score est obtenu par la formule suivante :

$$\frac{\text{TMPRSS2:ERG (copies/mL)}}{\text{PSA (copies/}ml\text{)x 100 000}}$$

Son score varie de 0 à plus de 1000

Le MiPS ou Mi-Prostate Score est un algorithme combinant les informations du PCA 3 et du T2:ERG afin d'augmenter les performances de détection du cancer de prostate.

Son score varie de 0 à 100 ; plus la valeur est élevée plus le risque de détection de cancer prostatique de haut grade (Gleason > 7) est grand.

Il présenterait une valeur ajoutée au PSA et au T2ERG ou au PCA 3 seul. En effet dans l'étude de Tomlins et al.2016 (33), l'AUC pour la prédiction de cancer de haut grade (Gleason ≥7) est de 0.651 pour le PSA, 0.729 pour le T2ERG, 0.747 pour le PCA3 et 0.772 pour le MiPS ($p < 0.001$ en comparaison au PSA, et $p < 0.05$ en comparaison au PCA3 ou T2ERG). Il n'a pas été étudié dans cette étude en raison de sa non disponibilité lors de la création de celle-ci.

Dans notre étude l'AUC du T2erg score pour la prédiction des cancers significatifs (≥ISUP 2), est de 0.65 ; AUC de 0.61 pour le PSA et une AUC de 0.72 pour le PCA3. Nos résultats sont concordants pour le PSA et le PCA3, mais on retrouve un faible résultat dans la prédiction des cancers prostatiques pour le T2erg score. Cela ne permet pas de conseiller son dosage de façon isolé, c'est la raison notamment du développement du score MiPS.

Le PHI ou « Prostate Health Index »

Le PHI ou « Prostate Health Index » est un test de détection incluant l'analyse des taux sériques du PSA, PSA libre (fPSA) et [-2] proPSA.

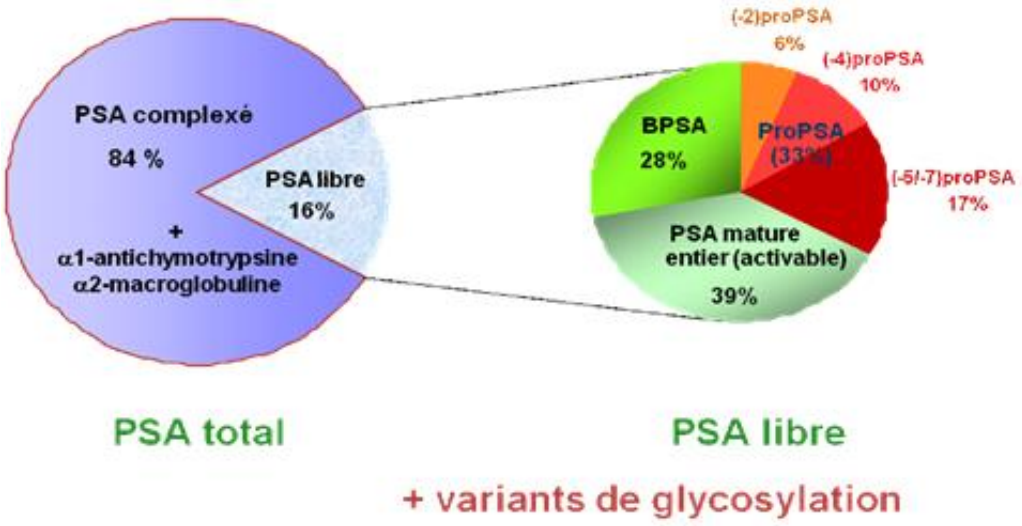


Figure 17 : issue de : Jolivet-Reynaud, C., Michel, S., & Ott, C. (2008). Détection des différentes formes du prostate-specific antigen et autres kallicréines dans le cancer de la prostate. Médecine Nucléaire, 32(1), 24–30.

Pour rappel, le PSA est d'abord synthétisé sous forme de préproPSA inactif, puis clivé en N-terminal pour obtenir le proPSA (aussi appelé [–7] proPSA), peut être clivé par la trypsine ou la Human kallikrein 1 (hK1) pour donner le PSA ou des proPSA avec cinq, quatre ou deux acides aminés supplémentaires et sont nommés respectivement [–5] proPSA, [–4] proPSA et [–2] proPSA (p2PSA), tous inactifs. Le p2PSA ne pouvant être activé en PSA ; c'est la forme la plus stable de proPSA. Les proPSA sont préférentiellement sécrétés par la zone périphérique (zone fréquente du cancer de prostate) et dans le tissu tumoral l'altération de la membrane basale empêche la maturation du proPSA en PSA, ce qui favorise donc le passage dans le sang des proPSA. Ainsi le taux de [-2] proPSA et donc le PHI sont augmentés dans le sang de patients atteints d'un cancer de la prostate. (34)

La Formule mathématique est la suivante :

$$\text{PHI} = \frac{([-2]\ \text{proPSA}/\text{fPSA})}{\sqrt{(\text{PSA})}}$$

L'index PHI permet ainsi de calculer un niveau de risque présence d'un de cancer de la prostate, faible si inférieur à 20, modéré entre 20 et 40, élevé au-dessus de 40.

Le PHI a reçu le marquage CE en 2009 et l'approbation de la FDA en 2012.

Dans le tableau 13, sont résumé les principales études sur l'index PHI depuis 2015 avec le seuil utilisé et la sensibilité, spécificité obtenue.

L'index PHI a été comparé à l'IRM-mp et au PSA chez 50 patients candidats à une biopsie initiale pour suspicion de cancer de la prostate (PSA entre 2 et 10 ng/mL) (Furuya et al. 2017) (35). Sur la prédiction de cancer prostatique significatif (Gleason ≥ 7) l'index PHI, était similaire à l'IRM faisait significativement mieux que le PSA seul (AUC PHI = 0.791 vs AUC PSA = 0,696; p=0.002) (AUC IRM= 0.739).

Comme pour le PSA afin d'améliorer la spécificité du biomarqueur, il est proposé l'analyse de la densité de PHI, en rapportant le PHI au volume prostatique selon la formule :

$$\frac{Taux\ de\ PHI}{Volume\ prostatique\ en\ ml\ ou\ gramme}$$

Selon une étude prospective monocentrique de Tosoian et al.2017 (36) sur 118 patients L'AUC de l'index PHI était améliorée (0,76 ; 95%IC [0,68-0,85]) lorsque la valeur du marqueur était rapportée au volume prostatique (densité de PHI 0,84 ; 95%IC [0,77-0,91]). L'utilisation d'un seuil de densité de PHI à 0,43 permettrait d'éviter 38% de biopsie comparé au PSA seul tout en ne détectant pas seulement 2% des cancers significatifs.

Tableau 13 : *Différents seuils de l'index employés dans les études*
(Tableau issu de la mise à jour du Rapport LOE-2)
CaP = Cancer de prostate

Référence	Seuil	Sensibilité et Spécificité
(Tosoian et al. 2017c)	CaP Significatifs (score de Gleason ≥ 7 (3+4), grade ISUP ≥2 ou plus de 2 biopsies positives de score de Gleason 6 ou une biopsie envahie à plus de 50% de score de Gleason 6) Densité de PHI (volume sur TRUS) : 0,43	Se 97,9% et Sp 38,0%
(Morote et al. 2016)	CaP tous grades confondus 28,98	Se 90% et Sp 27,8%
	CaP tous grades confondus 23,33	Se 95% et Sp 20,9%
	CaP Significatifs (Gleason ≥7/ cT3) 17,83	Se 95% et Sp 24,4%
	CaP Significatifs (Gleason ≥7/ cT3) 27,99	Se 100% et Sp 6,5%
(Furuya et al. 2017)	CaP tous grades confondus 38,7	Se 63,6% et Sp 76.5 %
	CaP Significatifs (Gleason ≥7) 30,7	Se 85,7% et Sp 62,1%
(Yu et al. 2016)	CaP tous grades confondus 38,59	Se 91% et Sp 56%
(Park et al. 2018)	CaP tous grades confondus 22,9	Se 90% et Sp 68,3%
(Friedersdorff et al. 2017)	NA, variable continue	NA
(Vukovic et al. 2017)	CaP tous grades confondus 27,480	Se 90,6% et Spe 26,6%
	CaP tous grades confondus 41,670	Se 64,1% et Spe 62,5%
	CaP tous grades confondus 61,015	Se 28,1% et Spe 90,6%
	CaP Significatifs (Gleason ≥7) 31,33	Se 91,7% et Spe 22,5%
	CaP Significatifs (Gleason ≥7) 49,13	Se 66,7% et Spe 60,0%
	CaP Significatifs (Gleason ≥7) 76,38	Se 25,0% et Spe 90,0%

Concernant l'index PHI et la densité du PHI, l'étude de Furuya et al.2017 (35) retrouvait une AUC du PSA de 0.696, et une AUC du PHI de 0.791 dans la prédiction des cancers significatifs (Gleason ≥7). L'étude de Tosian et al. 2017 (36)retrouvé quant à elle une AUC de 0.76 pour le PHI et une AUC de 0.884 pour la densité de PHI. Dans notre étude nous retrouvons une très bonne prédiction des cancers significatifs par l'index PHI avec une AUC de 0.80, mais non amélioré par la densité de PHI (AUC densité PHI =0.75). Le seuil optimal de l'index PHI est de 46.7 permettant d'obtenir une sensibilité de 71% et spécificité de 78%.

Là encore nous retrouvons des résultats similaires aux études sans suivi à long terme, avec toutefois une moins bonne prédiction de la densité de PHI. Les moins bons résultats de la densité de PSA peuvent être expliqué par l'hypertrophie bénigne de prostate, étant donné que les proPSA sont préférentiellement sécrétés par la zone périphérique de la prostate. Dans notre population pour laquelle le volume prostatique était estimé (300 patients), le volume moyen était de 63.40cc, cela est relativement élevé en comparaison aux autres études (50.0 cc pour Tosoian et 32.6 cc en moyenne pour Furuya). Le seuil optimal de l'index PHI est très variable dans les différentes études et doit être harmonisé pour une utilisation clinique. Notre seuil est supérieur à celui recommandé de 40. Il présente avec le rapport PSA Libre/total dans notre études les meilleurs résultats dans la prédiction du cancer prostatique significatif (ISUP ≥2).

Les nomogrammes

Concernant les nomogrammes, de nombreuses versions sont disponibles, chacun ayant ses propres spécificités en termes de population cible, d'utilité dans la pratique clinique et de niveau de validation externe.

Nous nous sommes limités ici aux nomogrammes qui ont été validés dans plusieurs études sur une population européenne :

- **ERSPC**, ou European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (http://www.prostatecancer-riskcalculator.com)

  Il s'agit d'un nomogramme élaboré à partir de la cohorte hollandaise de l'étude ERSPC. Il est fondé sur le PSA, le toucher rectal, le volume prostatique dans la version ERSPC 3 et sur l'antécédent de biopsie de prostate dans la version ERSPC 4.

- **PCPT** ou Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator, créé en 2006, avec une version 2.0 en 2012. Initialement, il était fondé sur des biopsies de la prostate en sextant puis validé par la suite dans des schémas à 12 biopsies. Il ne peut pas s'appliquer chez les patients de moins de 55 ans, ou qui ont déjà un diagnostic de cancer. Il prend en compte l'âge, le PSA, le toucher rectal, l'antécédent familial, l'antécédent de biopsie prostatique et l'origine ethnique.
  (https://riskcalc.org/PCPTRC/)

Dans l'étude de Roobol et al. 2017 (37), sur la cohorte de 3616 patients de la base ERSPC Rotterdam ; l'application du nomogramme ERSPC, avec un seuil théorique de 1% de haut grade, permettait alors d'éviter 34% des biopsies au risque de manquer 2% de cancers à haut risque chez des patients naïfs de biopsie prostatique. L'AUC (Aire Sous la Courbe) pour la détection des cancers de haut grade (Gleaon≥7) est de 0.84 (IC 95% : 0.2-0.86, p<0.001). Il est important de noter que le volume prostatique estimé par le toucher rectal ou par l'échographie, ne génère pas de différence significative dans les résultats (p=0.07, dans la détection de cancer de haut grade).

D'après l'étude de Lundon et al. 2015 (38) prospective, multicentrique sur 556 hommes sans antécédent de biopsie, on retrouve une bonne performance pour PCPT avec une VPN à 96%, une spécificité à 76% et une sensibilité à 75% pour une valeur seuil à 33% de cancer de haut grade. Il semble apparaitre que le nomogramme ERSPC tend à sous-estimer les cancers de haut grade lorsque que l'on considère le résultat du nomogramme pour les « bas risque » calculés et à surestimer les cancers de haut grade lorsque que l'on considère le résultat du nomogramme pour les « haut risque » calculés.

La supériorité des 2 nomogrammes par rapport au PSA seul a été confirmée dans plusieurs études, aussi bien chez une population naïve de biopsies (Poyet et al. 2016 ; De Nunzio et al. 2018) (39) (40) que chez celle incluant aussi des patients avec une biopsie précédente négative (Foley et al 2015 + 2016) (41,42).

Dans l'étude rétrospective monocentrique de Poyet et al. 2016 (39), sur 1996 hommes caucasiens de moins de 75 ans sans antécédents de biopsie positives avec un nombre variable de biopsies prostatiques (6 à 12), on retrouve une supériorité des nomogrammes PCPT v2 et ERSPC par rapport au PSA seul dans la détection des cancers de prostate sans différence significative (p=0,39) entre les 2 nomogrammes (ERSPC AUC=0,65 vs PCPT 0,66 vs PSA seul AUC=0,58). En revanche, pour les cancers significatifs (Gleason ≥7), le nomogramme ERSPC est

significativement plus performant PCPT (AUC=0,73 vs 0,70 ; p=0,043) et au PSA seul (AUC=0,73 vs 0,65 ; p non précisé).
Selon Foley et al.2016(41), on retrouve une supériorité significative (p<0,01) des nomogrammes PCPT v2 et ERSPC par rapport au PSA seul pour la prédiction des cancers de prostate (PCPT AUC = 0,681 vs ERSPC = 0,66, PSA seul = 0,629). Toutefois, aucune différence significative entre les 2 nomogrammes n'a été rapportée (p> 0,05).

Au total d'après les différentes études, il semble que les performances diagnostiques des deux nomogrammes apparaissent similaires dans la détection des cancers significatifs

Les nomogrammes ont également bénéficié d'études en les associant d'autres biomarqueurs que le PSA.

Nomogramme incluant PHI : une première étude multicentrique prospective (Foley et al. 2016) (42), retrouve, à l'utilisation de l'ERSPC ou du PCPT, une amélioration de la prédiction de la détection des cancers significatifs par rapport au PSA seul (Gleason ≥7) avec une supériorité de l'ERSPC (AUC ERSPC 0,741 ; PCPT 0,692 ; PSA seul 0,641 ; p<0,001). Dans une analyse en sous-groupe (car seulement 222 patients sur 2001 ont eu un dosage du PHI) l'ajout de l'index PHI permettait d'améliorer la prédiction de la détection par rapport à l'ERSPC seul de manière significative pour les cancers significatifs (AUC=0,778 vs 0,723 ; p=0,04).
Dans une deuxième étude prospective multicentrique (Loeb et al. 2017) (43), réalisée sur plus de 700 patients avec un PSA entre 2 et 10 ng/mL, un toucher rectal normal, l'adjonction de l'index PHI aux nomogrammes permettait d'améliorer de façon significative la détection des cancers significatifs (Gleason ≥7) (AUC PCPT v2 vs PCPT+PHI : 0,577 vs 0,697 ; p<0,001 et AUC ERSPC vs ERSPC+PHI : 0,650 vs 0,711 ; p=0,014).

Nomogramme incluant le 4K score : Une étude rétrospective (Verbeek et al. 2019) (44) sur 2872 hommes appartenant à la « première session de l'ERSPC section Rotterdam » étudie le 4Kscore dans cette cohorte et son ajout à RPCRC (Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator) en termes de prédiction des cancers significatifs selon l'ISUP 2014. On ne retrouvait pas de différence significative entre le 4Kscore et le RPCRC (AUC=0,88 vs 0,87 ; p=0,41). Toutefois, l'association de ces 2 paramètres permettait d'améliorer de façon modeste mais significative la prédiction des cancers significatifs (AUC=0,89 ; p<0,01) en diminuant de 65% le nombre de

biopsies au seuil de risque de 5%. L'adjonction du 4Kscore au RPCRC diminue de 3,3% le nombre de biopsies.
(RPCRC : est un nomogramme qui a été validé sur la cohorte de Rotterdam de l'ERSPC ; il inclut, en plus des paramètres ERSPC déjà présentés, l'âge et le score PI-RADS).

Les nomogrammes (PCPT et ERSPC+/-PHI) ont des résultats insatisfaisants dans la prédiction des cancers de prostate significatifs quel que soit la population étudié (population globale, sous-groupe avec antécédent de biopsie, toucher rectal normal). Pourtant les résultats dans la littérature sont plutôt satisfaisants. L'ajout du PHI au nomogramme ERSPC d'après Foley et al. 2016 (42) permettait d'améliorer la prédiction de la détection par rapport à l'ERSPC seul de manière significative pour les cancers significatifs (AUC=0,778 vs 0,723 ; p=0,04).

Dans notre population, ils ne peuvent être recommandé en utilisation clinique quotidienne pour orienter la décision de biopsie prostatiques des patients.

Si l'on se compare à l'étude présentée à l'ASCO 2014 par le Dr Lamy en 2014 sur une partie de notre population (45) , on retrouve également l'index PHI comme meilleurs prédicteur de cancer prostatique avec une AUC de 0.71 (IC95% :0.63-0.79 ; p< 0.001) ; le PCA 3 a une AUC de 0.65 (IC95% :0.57-0.72 ; p<0.001) et le PSA total une AUC = 0.56 (IC95% :0.47-0.64 ; p = 0.19). Les résultats sont coordonnants et relativement similaires aux nôtres, avec des AUC légèrement plus élevé dans notre étude grâce aux 6 années de suivi ; respectivement avec les 6 années de suivi AUC pour PHI = 0.80, AUC PCA3 = 0.7193, AUC PSA=0.6127. A noter que cette étude a été effectuée uniquement sur une partie de la base de données (de 2010 à 2012), avec 235 patients biopsiés, le critère de jugement principal était la détection d'un cancer de prostate (tous grade confondu). On observe alors une prédiction meilleure des biomarqueurs à distance sur la base PRODETECT.

Le résultat des nomogrammes n'avait pas été évalué dans ce travail initial.

L'IRMmp

Le développement et la standardisation de l'IRM apportent une valeur ajoutée importante à la stratégie de dépistage du cancer de la prostate. Des modifications très significatives de la place de l'IRM dans la décision de proposer une biopsie ou dans la façon de la réaliser apparaissent dans toutes les recommandations françaises ou internationales.

L'IRM prostatique pour être de bonne qualité, doit d'abord être multi paramétrique (IRMmp) avec injection de Gadolinium avec des séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) ainsi que des séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion (avec cartographie ADC) à haute valeur de b ≥ 1400, et dans l'idéal b2000. Celle-ci peut être réalisée sur des appareils à 1.5 ou 3 Tesla. L'examen doit être effectué avec une antenne externe ; il n'y a pas de bénéfice à utiliser une antenne endorectale. Une préparation rectale par contre est indispensable pour obtenir une vacuité rectale (11).

L'IRMmp doit ensuite être analysée par un radiologue spécialisé dans l'appareil génito - urinaire ou particulièrement habitué à la lecture des IRM prostatiques, avec relecture a postériori des IRM au regard des résultats des biopsies ou des pièces de prostatectomie pour une auto évaluation comme recommandé par le consensus sur l'IRM prostatique paru en mai 2020 dans l'European Radiology (46). Pour cela la radiologie se divise en sur-spécialisation avec notamment des formations organisées par la Société Française d'Imagerie génito-urinaire. Parallèlement, des formations à la lecture de l'IRM sont organisées régulièrement par l'AFU pour les urologues afin de faciliter les échanges entre radiologues, pathologistes et urologues.

La performance de l'IRM dépend notamment de l'agressivité tumorale et du volume tumoral avec une très bonne sensibilité pour les scores ISUP 2 ou plus. Les cancers de petit volume (<1cm3) et bien différenciés (ISUP 1) sont plus difficiles à détecter. Sa valeur prédictive négative est proche de 90% pour la détection d'une lésion dite cliniquement significative (ISUP 2 d'une longueur tumorale ≥ 6mm).

Elle doit enfin être examinée selon un système d'évaluation ou de scoring pour l'IRM prostatique, les 2 plus connus sont :

- L'échelle de Likert :
    - Subjective, elle est fondée sur l'appréciation du radiologue sur la présence ou non de cancer ; sa reproductibilité est donc limitée
    - Score de 1 à 5 (1 et 2 : faible risque de cancer cliniquement significatif, 3 : risque équivoque (IRM douteuse), 4 et 5 haut risque de cancer (IRM suspecte))

- La classification PI-RADS :
    - Créée afin de standardiser la lecture et le compte-rendu des IRM de la prostate. Elle repose sur une combinaison des scores individuels (T2 / diffusion/ contraste), et d'un score global déterminé par la séquence dominante.
    - Score semi-objectif de 1 à 5
        - 1 normal
        - 2 probablement normal
        - 3 équivoque ou douteux
        - 4 suspect
        - 5 très suspect
    - La première version de l'ESUR (European Society of Urogenital Radiology) date de 2012. Elle a été améliorée en 2015 dans une Version 2.0 (47) par l'introduction du principe de séquence dominante en fonction de la zone prostatique explorée (ex : diffusion pour la zone périphérique, etc.), et la diminution du poids de la séquence de perfusion.

Une méta-analyse sur 21 études utilisant la classification PIRADS V.2 retrouve en termes de détection de tout cancer de la prostate, une sensibilité de l'IRMmp à 0,95 ; et une spécificité à 0,75 (Woo et al. 2017) (48).

Dans l'étude de Wang et al. 2015 (49) sur 1113 patients, le score PI-RADS était corrélé au taux de détection de cancer de la prostate à 1 an, 5 ans et 10 ans. Le taux de détection du cancer était, respectivement de :

Score PI-RADS	Détection Cancer à 1 ans	Détection Cancer à 5 ans	Détection Cancer à 10 ans
PI-RADS 1-2	2,4%	5,8%	12,1%
PI-RADS 3	27,6%	44,4%	51,7%
PI-RADS 4-5	81,4%	88,3%	89,7%

Pour la détection du cancer la de prostate, l'aire sous la courbe (AUC) ROC était de 0,88 (pour un PSA entre 0,01 – 4ng/ml), 0,9 (PSA entre 4 – 10ng/ml) et 0,91 (PSA >10ng/ml).

L'IRM est maintenant recommandée avant la réalisation des biopsies prostatiques afin de guider celles-ci et réaliser, en plus des biopsies systématisées habituelles, des biopsies ciblées. Cette décision s'appuie sur plusieurs études. Notamment l'étude « PRECISION » (50) qui compare les biopsies standards sans IRM (n =248) et un bras IRM, avec des biopsies ciblées en cas d'IRM

positive (PI-RADS≥3) et sans biopsie en cas d'IRM négative (n =252). Le taux de détection des cancers significatifs (ISUP ≥2) était significativement plus élevé dans le bras avec IRM 38 % (95/252) versus 26 % 64/246) p =0,005. La réalisation de l'IRMmp permet aussi de diminuer le nombre de diagnostic d'un cancer cliniquement non significatif qui s'avère significativement plus faible dans le groupe IRM 9% (23) vs 22% (55) p <0,001.

Des résultats similaires sont relevés dans les études « MRI first » (51) et « Promis » (52) avec un taux de détection des cancers de prostate significatifs supérieur avec une approche combinée (biopsies systématiques associées à des biopsies ciblées).

L'étude « MRI first » est une étude prospective multicentrique incluant 251 patients. Tous bénéficiaient d'une IRM et de biopsies systématiques en cas d'IRM négative et de biopsies systématiques et ciblées en cas d'IRM Positive (PI-RADS ≥ 3). Les biopsies ciblées détectaient davantage de cancer ISUP grade > 2 que les biopsies systématiques, mais sans différence significative ; (32.3% vs. 29.9%, p = 0.38; ratio de détection : 1.08). Le taux de détection des cancers ISUP grade > 3 était lui significativement supérieur avec les biopsies ciblées (19.9% vs. 15.1%, p = 0.0095; détection ratio : 1.32). Le taux de détection des cancers de prostate significatifs était supérieur avec une approche combinée (biopsies systématiques associées à des biopsies ciblées)

Dans l'étude Multi centrique Britannique PROMIS (52), chez 576 hommes candidats à une biopsie initiale (dont 18 patients avec IRM négative), l'IRM-mp était réalisée en pré-biopsie suivie de biopsies échantillonnées de 5 mm prise comme référence réalisé en trans périnéale à l'aide d'une grille identique à celle des cryo-thérapie prostatique (TPM-biopsies : transperineal template prostate mapping biopsies) puis de biopsies systématisées. La prévalence des cancers significatifs (score de Gleason ≥4 + 3 ou tumeur ≥ 6 mm) était de 40% alors que celle de tout cancer était de 71%. L'IRM-mp a permis d'identifier 213/230 (93%) des cancers significatifs et de manquer aucun cancer avec un score de Gleason ≥ 4+3. En cas d'IRM-mp négative (PI-RADS<3), 27% des patients (158/576) auraient pu éviter une première série de biopsies. Toutefois, 17/576 cas (3%) de cancer significatif auraient été manqués par l'IRM-mp contre 21% par les biopsies systématisées

Ainsi il est recommandé la réalisation d'une IRM Prostatique avant une première série de biopsie ; en cas d'IRM positives définie par un PIRADS ≥ 3, des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées. Si une première série de biopsies négatives a été réalisée sans IRM préalable et qu'il persiste une suspicion de cancer de la prostate, une IRM doit être réalisée avant une nouvelle série de biopsies prostatiques.

Dans notre étude, les données concernant l'IRM prostatique n'ont pas été analysées, pour plusieurs raisons ; lors de la période d'inclusion des patients de 2010 à 2013, l'IRM n'était alors pas le standard avant biopsie, hors re-biopsie, dans les diverses recommandations de pratique implémentées dans le service d'urologie de Beau-Soleil ; l'IRM n'a donc été que peu prescrite pour identifier les hommes candidats à une série de biopsie dans la période 2010-13 correspondant à la période d'inclusion de la série de patients. Elle l'a souvent été, en cas de première série de biopsie négative, lors de la discussion sur la pertinence d'une seconde série de biopsie ; ou avant la réalisation d'une biopsie programmée pour repérer d'éventuelles cibles pouvant orienter les prélèvements, en anticipation de la publication de la recommandation 2018 du CCAFU.

- Pendant cette période les IRM ont donc été réalisées le plus souvent après une première série de biopsie négative ou plus rarement avant la biopsie pour un ciblage. Les images ont été analysés selon la version PI-RADS v1 ou Likert et non la version PI-RASDS v2 désormais en vigueur. Il était envisagé pour ce travail de thèse une relecture des IRM. Malheureusement, le système d'archivage en radiologie ne permettant pas une récupération facile de l'ensemble des images et séquences, ce projet a été suspendu.

- Le système Koelis n'a été disponible qu'à partir du 17/06/2014 et a permis des biopsies ciblées sous fusion d'image

Nous avions dans le service d'urologie de Beau-Soleil proposé aux patients présentant une suspicion de cancer de la prostate de réaliser un dosage de certains biomarqueurs dans leur stratégie personnalisée de dépistage pour disposer d'arguments complémentaires lors de la discussion avec eux de la pertinence à leur proposer de réaliser une biopsie de la prostate. Les tests PCA3, PHI et T2erg qui nous étaient accessibles avaient été pratiqués. Depuis lors, plusieurs autres biomarqueurs ont été évalués dont certains affichent d'après leurs auteurs des performances intéressantes pour prédire les cancers, leur agressivité, la nécessité de réaliser une IRM, ou celle de pratiquer une biopsie diagnostique.

Sont détaillé ci-dessous les principaux nouveaux biomarqueurs non analysés dans cette étude. Trois tests s'apparentant à des nomogrammes, car combinant l'analyse de plusieurs valeurs biologiques (4K score) ou gènes (SelectMDX et STHLM3**)** associé à l'analyse de données

cliniques sont disponibles dans certains pays. Par ailleurs des tests génomiques sont proposés sur prélèvements tissulaires de cancer pour prédire le caractère agressif du cancer.

Concernant les nouveaux biomarqueurs sanguin, urinaire et tissulaire génomique qui sont détaillé ci-dessous, de plus ample information sont disponible dans le rapport LOE2 2016 et bientôt la mise à jour LOE2 2019.

Les biomarqueurs sanguins et urinaires

Select MDX

Le test SelectMDX a été développé par l'équipe de Schalken en Hollande qui avait déjà proposé le PCA3, puis le MIPS, qu'il tend désormais à remplacer. SelectMDX, comme 4K ou STHLM3, est un algorithme qui associe des données biologiques et cliniques :

- un test urinaire (issus du premier jet d'urine, obtenus chez l'homme après un toucher rectal) avec analyse du niveau d'expression d'ARNm de DLX1 et de HOXC6 par rapport à une référence (KLK3)
- des variables cliniques (PSA, âge, antécédents familiaux, volume prostatique, et données du toucher rectal).

Il permet alors de calculer un score pour estimer le risque de détecter un cancer de la prostate ainsi que le risque de révéler un cancer agressif (Score de Gleason ≥7). Il pourrait ainsi contribuer à l'amélioration de la sélection des hommes candidats à une biopsie initiale ou à une biopsie répétée. Il n'y a malheureusement pour l'instant que peu d'étude et souvent avec des biais notables ou de faibles niveaux de preuve.

Avec un seuil de – 2.8, la valeur prédictive négative de SelectMDX de prédire un cancer significatif (Gleason ≥7) était de 98% et la sensibilité de 96%. Ce test permettrait de réduire le taux de biopsies de 42% et d'éviter 53% des biopsies négatives potentiellement « évitables » (Van Neste et al. 2016) (53). Dans cette étude prospective multicentrique, il est testé plusieurs modèles qui correspondent à des adaptations de SelectMDX ; le modèle 1 correspond à SelectMDX, le Modèle 1 bis correspond à SelectMDX épuré des paramètres non significatifs dans la cohorte test, le Modèle 2 correspond au modèle 1 bis avec exclusion supplémentaire du toucher rectal afin d'éliminer les variables inter opérateurs (cf tableau 14). On constate alors la

performance moindre de SelectMDX lorsqu'il comprend des éléments subjectifs variable entre les opérateurs.

Des résultats similaires sont retrouvés par (Haese et al. 2019) (54) dans une étude multicentrique (PSA<10 ng/mL ; 715 patients); lorsque le test est négatif, 53% des biopsies qui n'identifieraient aucun cancer ou un cancer avec un grade ISUP de 1 seraient évitées pour 5% de cancers significatifs manqués.

Tableau 14 : *AUC-ROC pour la prédiction de cancer avec score de Gleason ≥7 sur biopsie dans les différents modèles évalués dans l'étude (Van Neste et al. 2016) (53)*
(Tableau issu de la mise jours sur Rapport LOE-2)

Modèle	Cohorte A - test	Cohorte B - validation
Modèle 1 : HOXC6 et DLX1 + (TR + densité de PSA, histoire de biopsie de prostate, âge, PSA et histoire familiale)	0,90 ; 95%IC [0,87-0,93]	0,86 ; 95%IC [0,80-0,92]
Modèle 1 bis : = modèle 1 après exclusion âge, PSA et histoire familiale	0,89 ; 95%IC [0,86-0,93]	-
Modèle 2 : = modèle 1 bis après exclusion du TR HOXC6 et DLX1 + (densité de PSA, histoire de biopsie de prostate)	0,87 ; 95%IC [0,83-0,91]	0,90 ; 95%IC [0,85-0,95]
Uniquement les marqueurs cliniques conventionnels	-	0,87 ; 95%IC [0,81–0,93]

4K Score

Le 4Kscore est développé par l'équipe du Mémorial Institute à New York. Le 4Kscore ou OPKO™ est un score obtenu à partir d'un algorithme combinant :

- Des mesures sanguines, de 4 Kallikréines impliquées dans le cancer de la prostate : PSA total, PSA libre, PSA intact et hk2.
- Les paramètres cliniques classiques (âge, toucher rectal, antécédent de biopsie prostatique ou non).

Le 4Kscore traduit la probabilité de détecter, sur biopsie, un cancer agressif de la prostate. Le résultat est présenté sous forme de probabilité de 0 à 100%.

Depuis janvier 2019 il apparait dans les recommandations du NCCN [16](National Comprehensive Cancer Network), qui encourage son utilisation (tous comme le PHI et le free

[16] "The panel recommends that consideration may be given to biomarkers that improve biopsy specificity such as %fPSA, 4Kscore, and PHI before biopsy in men with serum PSA levels of > 3 ng/mL who desire more specificity.

PSA) pour le dépistage du cancer de la prostate chez les patients avec un PSA > 3ng/ml, avant de réaliser une biopsie.

D'après une étude prospective multicentrique sur plus de 1000 patients (Parekh et al. 2015) (55), le 4K score présenterait une bonne discrimination des cancers significatifs (Gleason ≥7) sur les biopsies prostatiques (AUC = 0.82), avec un résultat supérieur à celui du PCPT 2.0 (AUC = 0.74, p < 0.0001). Avec un cut off à 9% cela permettrait d'éviter 43% (434) de biopsies prostatiques en ne détectant pas seulement 2.4% (24) cancer significatif (Gleason ≥7).

Toutefois pour la prédiction de cancer de haut grade (Gleason ≥7) les résultats semblent similaires à celui du PHI, d'après Nordström et al. 2015 (56), l'AUC dans la prédiction de cancer de haut grade ne sont pas différente significativement entre le 4K score et le PHI respectivement 71.8 Vs 71.1 ; p= 0.77.

STHLM3

Le test STHLM3 ou Stockholm III « prostate cancer screening algorithm » associe, dans un algorithme :

- Les données biologiques comprenant 6 protéines sériques parmi lesquelles figurent les 4 Kallikréines du 4Kscore (PSA, PSA libre, intact PSA, Human kallikrein 2, betamicroseminoprotein ou MSMB, macrophage inhibitory cytokine 1 ou MIC1) et 1 marqueur génétique (232 single-nucleotide polymorphisms ou 232-SNPs)
- Des variables cliniques (âge, antécédents familiaux, biopsie(s) de la prostate préalable(s) négative(s), et données du toucher rectal).

Le modèle a été élaboré afin de distinguer les cancers indolents des cancers agressifs (score de Gleason ≥7) et par là-même d'éviter la réalisation d'un certain nombre de biopsies qui s'avèreraient probablement négatives.

Les résultats obtenus avec ce test semblent prometteurs malheureusement la majorité des études ne sont pas indépendantes :

These tests, ConfirmMDx, and PCA3 are also options in men being considered to repeat after an initially benign result. Multiparametric MRI may be of similar value in both situations." NCCN Janvier 2019

Selon Grönberg et al. 2015 (57), En termes de prédiction de score de Gleason ≥7 sur biopsies systématisées, le test semble présenter une meilleure spécificité par comparaison au PSA (AUC-ROC : 0,74 ; 95%OC [0,72-0,75] vs 0,56 ; 95%IC [0,55-0,60] ; p<0,0001). Le test STHLM3 pourrait réduire le nombre total de biopsies de 32% ; 95%IC [24%-39%] ainsi que celui des cancers avec un score de Gleason de 6 (réduction de 17% ; 95%IC [7% - 26%]) et permet d'éviter 44% (95%IC [35%-54%]) des biopsies qui ne détecteraient pas de cancer. En cas de PSA entre 1 et 3 ng/mL, le test permettrait aussi d'identifier un nombre non négligeable de cancer significatif (115/603 patients avec un score de Gleason ≥7).

Selon Eklund et al.2018 (58), chez les patients âgés de 50 à 69 ans, par comparaison à la pratique actuelle de dépistage par PSA, le test STHLM3 permettrait de diminuer le nombre de biopsies a posteriori évitables de 53% (95%IC [41-65]) tout en conservant la même sensibilité de détection de cancer avec un score de Gleason ≥7. Le test STHLM3 permettrait aussi d'éviter 76% (95%IC [67-81]) de biopsies qui s'avèreront négatives et de réduire le nombre de détection de score de Gleason de 6 dans 23% des cas (95%IC [6-40]).

Une autre étude de Grönberg et al.2018 (59) compare la stratégie « biopsies systématisées pour tous les patients », à la réalisation de biopsies systématisées associées aux biopsies ciblées, uniquement chez les patients avec un risque >10% d'après le STHLM3 de détection de cancer de groupe ISUP ≥2 (cf. tableau 15) :

- cela permettrait d'éviter 38% de biopsies qui s'avèreraient négatives au risque de manquer 8% de cancers significatifs ;
- détecterait 58% de cancer du groupe ISUP 1 (95%IC [48-70]) ;
- tout en augmentant, bien que légèrement, la sensibilité relative de détection des cancers de groupe ISUP ≥2 (RS=1,10 ; 95%IC [1,02-1,17]).

Stratégie mesurée	Comparateur	Biopsies évitées	Sensibilité relative de détection ISUP ≥2
STHLM3 + biopsies ciblées	Systématisées	42%	0,98 ; 95%IC [0,88-1,07]
	Ciblées + systématisées		0,81 ; 95%IC [0,76-0,87] -> 19%
STHLM3 + biopsies ciblées + systématisées	Systématisées	38%]	1,10 ; 95%IC [1,02-1,17]
	Ciblées + systématisées		0,92 ; 95%IC [0,88-0,95] -> 8%

Tableau 15 : *Comparaison entre les différentes stratégies diagnostiques (59).*

Les biomarqueurs tissulaires génomiques

L'analyse de la plupart de ces nouveaux biomarqueurs nécessite un échantillon tissulaire tumoral. Dans la plupart des cas il s'agit d'une biopsie prostatique, plus rarement d'un extrait de pièce de prostatectomie. Cela induit forcement une place plus tardive dans l'usage de ces biomarqueurs (après la biopsie au mieux), et n'était pas l'objet de cette étude. De plus, la plupart sont relativement récents et n'étaient pas disponible à l'époque de la création de la base donnée (2010). Ils ont par ailleurs d'un coût très élevé.

Oncotype Dx Genomic prostate score (GPS)

Le test Oncotype DX® Genomic prostate score (GPS) est l'analyse simultanée par RT-PCR sur échantillons tissulaires de l'expression de 17 gènes.

L'expression de l'ARNm de ces 17 gènes utilisé dans un algorithme où chaque gène n'a pas la même pondération, permet de calculer un score, le « Genomic Prostate Score » ou GPS, allant de 0 à 100.

Plus le score est élevé, plus le pronostic est péjoratif.

La nécessité d'échantillons tissulaires tumoraux, et donc d'une biopsie prostatique induit forcement que la place de marqueurs ce situe après la biopsie.

En effet il sert plutôt à sélectionner les patients candidats une surveillance active une fois le diagnostic de cancer réalisé.

Il permet la prédiction de l'agressivité tumorale sur la pièce opératoire indépendamment de l'âge, du PSA, du stade clinique et du score Gleason. Cf méta analyse de Band et al. (60)

Il permet également la prédiction pronostique de survenue / présence d'une métastase et de la mortalité., en effet selon Van Den Eeden et al 2018, le score GPS semble conférer une valeur ajoutée au score CAPRA pour la prédiction des métastases (AUC-ROC CAPRA vs CAPRA + GPS : 0,65 vs 0,73 ; $p<0,001$) et pour la prédiction de décès à 10 ans (AUC-ROC CAPRA vs CAPRA + GPS : 0,78 vs 0,84 ; $p<0,001$) (61).

Pour rappel, le Score CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment, a été développé par l'université de San Francisco, Californie ; il est fondé sur l'âge du patient, la valeur du PSA, les scores primaires et secondaires de Gleason, le stade de la tumeur et le pourcentage de biopsies positives.

Il se calcule de façon très aisée en affectant à chaque paramètre une valeur comprise entre 0 et 4 (selon les cas), puis en additionnant toutes ces valeurs. Le score ainsi obtenu est un simple chiffre compris entre 0 et 10.

Un score de Capra compris entre 0 et 2 correspond à un risque faible ; entre 3 et 5, à un risque intermédiaire ; supérieur ou égal à 6, à un risque élevé.)

Prolaris

Le test Prolaris®, « Cell Cycle Progression » ou CCP, est l'analyse par RT-PCR de l'expression de 46 gènes (31 du cycle cellulaire et 15 gènes de référence)

Grace à un algorithme qui intègre le niveau d'expression de ces gènes, on obtient un score CCP, compris entre -3,0 et 7,0. Plus ce score est élevé, plus le pronostic est péjoratif.

Comme Oncotype DX, Prolaris nécessite la disponibilité d'échantillons tissulaires, et donc une biopsie prostatique de la tumeur ou une analyse sur pièce de prostatectomie ; cela induit forcement une place du marqueur tardive dans la prise en charge.

Il a fait l'objet de plusieurs études pour notamment :

- La prédiction de révéler un cancer agressif sur la pièce de prostatectomie (Oderda et al. 2017) (62)
- Evaluer le risque de récidive biologique après prostatectomie à 5 ou 10 ans Tosoian et al. 2017 (63), Leon et al. 2018 (64)
- De prédiction de métastases (Canter et al. 2019) (65).

Malheureusement l'ensemble des études disponibles sont de faible niveau de preuve.

Decipher

Decipher™ « Genomic Classifier » ou GC est l'analyse de 22 marqueurs (ARN codants et non codants), analysés par « micro array ». Le niveau d'expression de ces 22 marqueurs est intégré dans un algorithme qui permet de calculer un score, allant de 0 à 1 ; plus ce score est élevé plus le pronostic est péjoratif.

Comme pour les précédents, il nécessite des échantillons tissulaires, donc une biopsie prostatique ou une analyse sur pièce de prostatectomie, cela induit forcement une place du marqueur tardive dans la prise en charge.

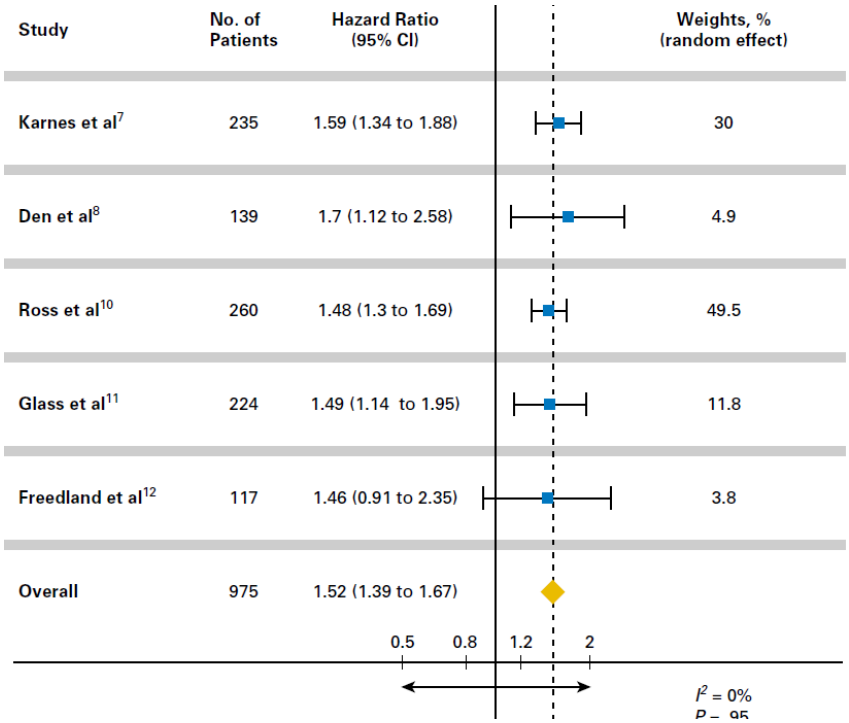
D'après une méta analyse de Spratt et al. 2017 (66) portant sur 5 études et 975 patients, il permettrait la prédiction de métastase à 5 ou 10 ans après prostatectomie radicale.

En analyse multivariée après ajustement sur les variables clinico-pathologiques (PSA pré-opératoire, score de Gleason sur pièce opératoire, marges chirurgicales, franchissement capsulaire, invasion séminale, atteinte ganglionnaire), le test était un facteur indépendant en termes de prédiction de métastases à 10 ans après prostatectomie (HR (0,1 unité) = 1,30 ; 95%IC [1,14-1,47] ; p<0,001).

Il permettrait également d'après Nguyen et al. 2017 (67) sur biopsie prostatique, la prédiction de mortalité à 5 ans à la suite d'une prostatectomie totale ou d'une radio-Hormonothérapie chez les patients à Haut risque selon NCCN (cf. Annexe). En analyse multivariée après ajustement sur les variables (âge, score de Gleason sur biopsie, stade clinique et PSA), le score GC demeure significativement pronostic de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 5 ans (HR pour augmentation de 10% = 1,57 ; 95%IC [1,03-2,48] ; p=0,037).

Le but étant in fine d'identifier et d'orienter la décision lors d'une récidive post prostatectomie vers un traitement de rattrapage précoce multimodal associant radiothérapie et hormono-suppression combinées vs une radiothérapie de rattrapage seule.

Figure 18 : *Les résultats des 5 études incluses dans la méta-analyse de (66)*
(Figure issu de la mise à jour du Rapport LOE-2)



Les limites de notre étude

Les limites de notre étude sont multiples.

Elles sont premièrement liées à son **caractère rétrospectif et monocentrique**, mais le biais de recrutement était limité par le caractère prospectif sur la formation de la cohorte étudiée, représentant ainsi la totalité des patients ayant accepté de participer à l'étude, tous suspects de présenter un cancer de la prostate, la très grande majorité vus en consultation urologique entre 2010 et 2013 sur la clinique Beau-Soleil.

Elle comprend cependant au vu des résultats une majorité de personne à faible risque de présenter un cancer agressif mais correspondant aux patients vus en consultation.

L'usage en vraie vie et **l'absence de biopsie systématique obligatoire** ne permet pas de mesurer la performance exacte des tests. Le suivi des hommes a pu permettre de valider la non-révélation d'un cancer dans un délai moyen de 6 ans.

En second lieu, on retrouve **l'absence de prise en compte des IRM** de la prostate qui font à l'heure actuelle pleinement partie de la stratégie de dépistage des cancers de la prostate agressifs chez les patients suspects. En effet, comme on a pu le voir l'IRMmp est désormais recommandée (11) avant la réalisation des biopsies prostatiques, influençant leur réalisation et leur modalité de réalisation (ciblée ou non). Dans l'étude certains patients avaient réalisé des IRM de la prostate autour de la période d'inclusion ; malheureusement ils restent une minorité et l'accès à leur imagerie n'était pas complet. De plus, il aurait surtout fallu harmoniser la lecture des IRM prostatique avec relecture par un radiologue expert afin d'effectuer une analyse des IRM selon les grilles de lecture actuelle (PIRADS V2).

Concernant les faibles performances des nomogrammes, celle-ci peut être expliquée par :

- **L'âge des patients** allant de 40 à 87 ans (moyenne de 64.66 ans); limité à un âge minimum de 55 ans pour le PCPT expliquant peut-être des résultats légèrement meilleurs de ce nomogramme par rapport à ceux issus de l'ERSPC ou Rotterdam, sachant toutefois que leur utilisation optimale reste les patients de 50 à 74 ans.
- **Le volume prostatique** pour le nomogramme ERSPC, qui mélange dans le recueil volume échographique / volume IRM pouvant fausser la valeur et l'absence de traçabilité homogène de cette donnée dans nos dossiers. Pour le PCPT, la volume prostatique n'était pas nécessaires.

Pourtant l'étude de Roobol et al.2017 (37), de 3616 patients sur l'ERSPC ne retrouvait pas de différence significative entre une estimation du volume prostatique par toucher rectal ou échographie (p=0.07 dans la détection de cancer de haut grade). On aurait donc pu imaginer que l'impact de la mesure du volume prostatique par échographie ou IRM est négligeable (Volume IRM moins subjectif que volume par toucher rectal).

- **Le toucher rectal**, pour l'ERSPC lorsque le résultat était inconnu celui était considéré comme normal dans notre étude, pour le PCPT la valeur inconnue pouvait être sélectionner. Cela peut à nouveau expliquer la encore les résultats légèrement meilleurs de PCPT.
- Il aurait été intéressant de **différencier dans l'analyse les premières biopsies, des biopsies suivantes**. Cela n'a pas été fait, en partie car les biopsies n'étant pas obligatoire dans le cadre de la participation à l'étude, la période à laquelle les premières biopsies ont été réalisé est très variable, avec notamment 93/506 patients qui n'ont eu aucune biopsie ou prélèvement tissulaire prostatique (Copeaux de résection) sur les 6 années de suivi.

Concernant les densités de PSA et de PHI, qui dépendent eux-aussi du volume prostatique. Les faibles résultats de la densité du PHI, (inférieur à l'index PHI isolé) peut être faussé à nouveau par une mauvaise évaluation du volume de la prostate dû à la mixité de l'imagerie prise en compte pour la mesure des volumes prostatique (échographique ou IRM).

Les points intéressants de notre étude

Notre étude comprend tout de même certains points fort, comme :

- La **lecture centralisée des différentes pièces d'anatomopathologie** (biopsies, copeaux prostatiques de résection, pièce de prostatectomie) ;
- **L'uniformité du site de dosage des biomarqueurs** (PSA compris) qui a été réalisé sur un seul laboratoire avec un traitement pré-analytique des prélèvements similaire sur toute la durée d'inclusion (donc de dosage) ;
- **La continuité et l'exhaustivité des biomarqueurs prélevé** (Rapport PSA libre/total, index PHI, score PCA3, T2erg score) ;

- Le nombre de patient ainsi que le suivi prolongé de 500 patients avec un suivi moyen de 72 mois. Notre hypothèse était qu'en cas de test jugé anormal (clinique, biomarqueurs ou nomogrammes), les hommes étaient à risque de développer un cancer de la prostate parfois agressif dans les années qui suivaient. Donc même si une première série de biopsies n'avait pas confirmé le diagnostic, notre but était de voir si plus tard ces hommes développaient un cancer significatif et quels outils avaient permis de remettre en question le résultat de la biopsie initialement négative.

Au final, on observe une meilleure prédiction des biomarqueurs à distance sur la base PRODETECT, mais celle-ci reste tout de même similaire aux autres études sans recul. La prolongation du suivi ne dégrade pas de façon notable les résultats/performances des biomarqueurs et pourrait amoindrir celui des nomogrammes. La prédiction des biomarqueurs reste stable dans le temps et reste supérieure à celle du PSA seul, le rapport PSA libre/total et l'index PHI retrouve les meilleurs résultats.

Ainsi cela ne permet pas de recommander une surveillance renforcée à distance chez les patients avec des valeurs ou scores de biomarqueurs au-dessus de la norme proposée si des biopsies avaient réalisées et qu'elles s'étaient avérées négatives permettant d'éliminer un cancer significatif, mais cela encourage l'utilisation du Rapport PSA libre/total et les demandes de remboursement pour le dosage de l'index PHI.

Pour l'avenir il serait intéressant de combiner ces biomarqueurs à l'IRM afin d'optimiser la sélection des patients pour les biopsies prostatiques (notamment en cas d'IRM Pi-RADS 1-2 voire 3) mais également de peut-être sélectionner les patients adressés à l'IRM étant donné le caractère non invasif de ces biomarqueurs et leurs tarifs qui est inférieur à celui de l'IRM pour espérer trouver une place dans la stratégie de dépistage personnalisé.

V. Conclusion

Nous avons au cours de cette étude sur la base de données Prodetect analysé 7 biomarqueurs et 3 nomogrammes différents avec un suivi des patients moyen de 72 mois (6 ans). Cela nous a permis de mettre en évidence une prédiction correcte pour le PSA, la densité de PSA, le PCA-3 et le T2erg score dans le dépistage d'un cancer de la prostate significatif. Une prédiction satisfaisante pour l'index PHI et le rapport de PSA Libre/Total, et enfin une prédiction mauvaise pour les nomogrammes, avec semble-t-il un meilleur résultat pour le PCPT que l'ERSPC avec ou sans dosage du PHI associé.

La stratégie de dépistage personnalisé des cancers à haut risque, l'estimation du risque de cancer de la prostate et in fine la décision de biopsie prostatique doivent faire appel à un faisceau d'argument fondés sur l'interrogatoire, l'examen clinique, la biologie et l'IRMmp de la prostate qui est actuellement recommandée en première intention. En pratique clinique courante, les urologues n'ont pas accès à certains biomarqueurs pour orienter la décision de biopsie. Il reste alors au niveau biologique le dosage du PSA et sa densité qui sont essentiels. En cas de doute on peut alors s'aider du rapport PSA Libre/Total et peut-être un jour de l'index PHI si sa diffusion s'accélère. D'autres nouveaux biomarqueurs apparaissent dont l'utilité sera étudiée dans la mise à jour de la revue de littérature LOE2 associant l'AFU, les sociétés de biologie clinique, de pathologie, d'imagerie. Il ne parait en revanche pas recommandé d'utiliser les nomogrammes au vu de leur manque de précision dans la prédiction des cancers significatifs.

Au vu de nos résultats, il n'est pas recommandé de répéter le dosage des biomarqueurs dans le suivi des patients suspect de cancer de la prostate étant donné leur stabilité dans le temps. En effet la prédiction par les biomarqueurs des cancers de prostate intégrant les informations de 6 années de suivi reste similaire à celle des études sans suivi prolongé.

Il reste à positionner au mieux la place de ces différents biomarqueurs au vu de leurs résultats dans l'algorithme du dépistage personnalisé du cancer de la prostate à haut risque, notamment leurs places vis-à-vis de l'IRMmp de la prostate et leur aide potentielle en cas de résultat de l'IRM négatif ou douteux (PI-RADS ≤3).

VI. Bibliographie

1. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=59

2. 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.

3. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol. févr 2008;15(1):3866-71.

4. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. N Engl J Med. 5 mai 2016;374(18):1795-6.

5. Villers A, Rébillard X, Soulié M, Davin J-L, Coloby P, Moreau J-L, et al. Dépistage du cancer de la prostate. Prog En Urol. 2003;6.

6. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juill 2010;28(21):3457-62.

7. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Prog En Urol. nov 2010;20:S217-51.

8. Lamy P-J, Gauchez A-S, Salomon L, Haugh M, Ceraline J, Fulla Y, et al. [The level of evidence for the use of biomarkers in the early detection of prostate cancer]. Ann Biol Clin (Paris). avr 2016;74(2):227-32.

9. 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. 2018;4(6):790-803.

10. Ouzzane A, Coloby P, Mignard J-P, Allegre J-P, Soulie M, Rebillard X, et al. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. Prog En Urol. janv 2011;21(1):18-28.

11. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. 2018;28 Suppl 1:R81-132.

12. Fiard G, Hohn N, Descotes J-L, Rambeaud J-J, Troccaz J, Long J-A. Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance and magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. Urology. juin 2013;81(6):1372-8.

13. Gallina A, Suardi N, Montorsi F, Capitanio U, Jeldres C, Saad F, et al. Mortality at 120 days after prostatic biopsy: A population-based study of 22,175 men. Int J Cancer. 2008;123(3):647-52.

14. Tamarelle B, Perrin P, Devonec M, Paparel P, Ruffion A. Taux d'hospitalisations en rapport avec des complications sévères des biopsies de prostate transrectales : à propos de 2715 patients biopsiés. Prog En Urol. sept 2016;26(11-12):628-34.

15. Canat GA, Duclos A, Couray-Targe S, Schott A-M, Polazzi S, Scoazec J-Y, et al. Mesure de la mortalité à 120jours après biopsie de la prostate. Prog En Urol. 24(7):427-32.

16. Mohler JL. The 2010 NCCN clinical practice guidelines in oncology on prostate cancer. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. févr 2010;8(2):145.

17. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A simplified purification procedure for human prostate antigen. Oncology. 1982;39(1):1-5.

18. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. J Urol. mai 1989;141(5):1070-5.

19. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. J Urol. janv 1996;155(1):3-9.

20. Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: the Washington University experience. Cancer. 1 nov 1997;80(9):1852-6.

21. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 8 oct 1987;317(15):909-16.

22. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol. mars 1992;147(3 Pt 2):815-6.

23. Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ, Asgari M, Shakiba M. Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men. Urol J. 2009;6(3):182-8.

24. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. BJU Int. févr 2017;119(2):225-33.

25. Tang P, Du W, Xie K, Deng X, Fu J, Chen H, et al. Transition zone PSA density improves the prostate cancer detection rate both in PSA 4.0-10.0 and 10.1-20.0 ng/ml in Chinese men. Urol Oncol. août 2013;31(6):744-8.

26. de la Taille A, Houlgatte A, Houdelette P, Berlizot P, Ramirez J, Ricordel I. [Value of free/total prostate specific antigen in the early diagnosis of prostate cancer (study of 105 patients)]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. avr 1997;7(2):240-5.

27. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res. 1 déc 1999;59(23):5975-9.

28. M S, Ja S. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. J Urol. 15 janv 2012;187(3):795-801.

29. Kirby RS, Fitzpatrick JM, Irani J. Prostate cancer diagnosis in the new millennium: strengths and weaknesses of prostate-specific antigen and the discovery and clinical evaluation of prostate cancer gene 3 (PCA3). BJU Int. févr 2009;103(4):441-5.

30. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, Decaussi-Petrucci M, Paparel P, Perrin P, et al. Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. déc 2015;25(16):1160-8, e1-8.

31. Rubio-Briones J, Borque A, Esteban LM, Casanova J, Fernandez-Serra A, Rubio L, et al. Optimizing the clinical utility of PCA3 to diagnose prostate cancer in initial prostate biopsy. BMC Cancer [Internet]. 11 sept 2015 [cité 30 sept 2020];15. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567811/

32. Ankerst DP, Goros M, Tomlins SA, Patil D, Feng Z, Wei JT, et al. Incorporation of Urinary Prostate Cancer Antigen 3 and TMPRSS2: ERG into Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator. Eur Urol Focus. janv 2019;5(1):54-61.

33. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. Eur Urol. juill 2016;70(1):45-53.

34. Chan TY, Mikolajczyk SD, Lecksell K, Shue MJ, Rittenhouse HG, Partin AW, et al. Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. Urology. juill 2003;62(1):177-81.

35. Furuya K, Kawahara T, Narahara M, Tokita T, Fukui S, Imano M, et al. Measurement of serum isoform [-2]proPSA derivatives shows superior accuracy to magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with a total prostate-specific antigen level of 2-10 ng/ml. Scand J Urol. août 2017;51(4):251-7.

36. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. BJU Int. 2017;120(6):793-8.

37. Roobol MJ, Verbeek JFM, van der Kwast T, Kümmerlin IP, Kweldam CF, van Leenders GJLH. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. Eur Urol. 2017;72(1):45-51.

38. Lundon DJ, Kelly BD, Foley R, Loeb S, Fitzpatrick JM, Watson RWG, et al. Prostate cancer risk assessment tools in an unscreened population. World J Urol. 1 juin 2015;33(6):827-32.

39. Poyet C, Nieboer D, Bhindi B, Kulkarni GS, Wiederkehr C, Wettstein MS, et al. Prostate cancer risk prediction using the novel versions of the European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) and Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) risk calculators: independent validation and comparison in a contemporary European cohort. BJU Int. mars 2016;117(3):401-8.

40. 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.

41. Foley RW, Lundon DJ, Murphy K, Murphy TB, Galvin DJ, Watson RWG. Predicting prostate cancer: analysing the clinical efficacy of prostate cancer risk calculators in a referral population. Ir J Med Sci. sept 2015;184(3):701-6.

42. Foley RW, Maweni RM, Gorman L, Murphy K, Lundon DJ, Durkan G, et al. European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. BJU Int. nov 2016;118(5):706-13.

43. Loeb S, Shin SS, Broyles DL, Wei JT, Sanda M, Klee G, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. BJU Int. 2017;120(1):61-8.

44. Verbeek JFM, Bangma CH, Kweldam CF, van der Kwast TH, Kümmerlin IP, van Leenders GJLH, et al. Reducing unnecessary biopsies while detecting clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. Urol Oncol. févr 2019;37(2):138-44.

45. Lamy P-J, Leizour B, Castan F, Montels F, Laberenne A-C, Roques S, et al. Comparison of prostate health index and PCA3 values in patients with clinical or biologic suspicion of prostate cancer. J Clin Oncol. 20 mai 2014;32(15_suppl):5055-5055.

46. de Rooij M, Israël B, Tummers M, Ahmed HU, Barrett T, Giganti F, et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. Eur Radiol. 1 oct 2020;30(10):5404-16.

47. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol. janv 2016;69(1):16-40.

48. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. 2017;72(2):177-88.

49. Wang R, Wang H, Zhao C, Hu J, Jiang Y, Tong Y, et al. Evaluation of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detection and Prediction of Prostate Cancer. PLoS ONE [Internet]. 12 juin 2015 [cité 30 sept 2020];10(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4466371/

50. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med. 10 mai 2018;378(19):1767-77.

51. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol. 2019;20(1):100-9.

52. 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.

53. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. Eur Urol. 2016;70(5):740-8.

54. Haese A, Trooskens G, Steyaert S, Hessels D, Brawer M, Vlaeminck-Guillem V, et al. Multicenter Optimization and Validation of a 2-Gene mRNA Urine Test for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer before Initial Prostate Biopsy. J Urol. 2019;202(2):256-63.

55. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. Eur Urol. sept 2015;68(3):464-70.

56. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. Eur Urol. juill 2015;68(1):139-46.

57. Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordström T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. Lancet Oncol. déc 2015;16(16):1667-76.

58. Eklund M, Nordström T, Aly M, Adolfsson J, Wiklund P, Brandberg Y, et al. The Stockholm-3 (STHLM3) Model can Improve Prostate Cancer Diagnostics in Men Aged 50-69 yr Compared with Current Prostate Cancer Testing. Eur Urol Focus. 2018;4(5):707-10.

59. Grönberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jäderling F, Adolfsson J, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol. 2018;74(6):722-8.

60. Brand TC, Zhang N, Crager MR, Maddala T, Dee A, Sesterhenn IA, et al. Patient-specific Meta-analysis of 2 Clinical Validation Studies to Predict Pathologic Outcomes in Prostate Cancer Using the 17-Gene Genomic Prostate Score. Urology. 1 mars 2016;89:69-75.

61. Eeden SKVD, Lu R, Zhang N, Quesenberry CP, Shan J, Han JS, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Metastases and Prostate Cancer Death in Surgically Treated Men with Clinically Localized Disease. Eur Urol. 1 janv 2018;73(1):129-38.

62. Oderda M, Cozzi G, Daniele L, Sapino A, Munegato S, Renne G, et al. Cell-cycle Progression-score Might Improve the Current Risk Assessment in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients. Urology. avr 2017;102:73-8.

63. Tosoian JJ, Chappidi MR, Bishoff JT, Freedland SJ, Reid J, Brawer M, et al. Prognostic utility of biopsy-derived cell cycle progression score in patients with National Comprehensive Cancer Network low-risk prostate cancer undergoing radical prostatectomy: implications for treatment guidance. BJU Int. 2017;120(6):808-14.

64. Léon P, Cancel-Tassin G, Drouin S, Audouin M, Varinot J, Comperat E, et al. Comparison of cell cycle progression score with two immunohistochemical markers (PTEN and Ki-67) for predicting outcome in prostate cancer after radical prostatectomy. World J Urol. sept 2018;36(9):1495-500.

65. Canter DJ, Reid J, Latsis M, Variano M, Halat S, Rajamani S, et al. Comparison of the Prognostic Utility of the Cell Cycle Progression Score for Predicting Clinical Outcomes in African American and Non-African American Men with Localized Prostate Cancer. Eur Urol. 2019;75(3):515-22.

66. Spratt DE, Yousefi K, Deheshi S, Ross AE, Den RB, Schaeffer EM, et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2017;35(18):1991-8.

67. Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, Martin NE, Deheshi S, Lam LLC, et al. Ability of a Genomic Classifier to Predict Metastasis and Prostate Cancer-specific Mortality after Radiation or Surgery based on Needle Biopsy Specimens. Eur Urol. 2017;72(5):845-52.

VII. ANNEXES

- Classification TNM 2016

T : Tumeur primitive

- **T0 :** Absence de tumeur
- **T1 :** Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
  - **T1a** < 5 % du tissu réséqué* et score de Gleason 6
  - **T1b** > 5 % du tissu réséqué* et/ou score de Gleason 7
  - **T1c** : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
- **T2 :** Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
  - **T2a :** Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
  - **T2b :** Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
  - **T2c :** Atteinte des deux lobes
- **T3 :** Extension au-delà de la capsule
  - **T3a :** Extension extra-capsulaire
  - **T3b :** Extension aux vésicules séminales
- **T4 :** Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

N : Ganglions régionaux

- **Nx :** ganglions régionaux non évalués
- **N0 :** Absence de métastase ganglionnaire
- **N1 :** Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
- **N1mi :** Métastase ganglionnaire < 0,2 cm

M : Métastases à distance

- **M0 :** Absence de métastases à distance
- **M1 :** Métastases à distance
  - **M1a :** Ganglions non régionaux
  - **M1b :** Os
  - **M1c :** Autres sites

pTNM : Classification sur pièce de prostatectomie

- **pT0 :** Absence de tumeur identifiée après prostatectomie
- **pT2 :** Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
  - **pT2a :** Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
  - **pT2b :** Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
  - **pT2c :** Atteinte des deux lobes
- **pT3 :** Extension au-delà de la capsule
  - **T3a :** Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical
  - **T3b :** Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
- **T4 :** Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne)

INITIAL RISK STRATIFICATION AND STAGING WORKUP FOR CLINICALLY LOCALIZED DISEASE

Risk group	Clinical/pathologic features			Imaging[h,i]	Germline testing	Molecular and biomarker analysis of tumor[l]	Initial therapy
Very low[f]	• T1c AND • Grade Group 1 AND • PSA <10 ng/mL AND • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core[g] AND • PSA density <0.15 ng/mL/g			Not indicated	Recommended if family history positive or intraductal histology See PROS-1	Not indicated	See PROS-4
Low[f]	• T1-T2a AND • Grade Group 1 AND • PSA <10 ng/mL			Not indicated	Recommended if family history positive or intraductal histology See PROS-1	Consider if life expectancy ≥10y[m]	See PROS-5
Intermediate[f]	Has no high- or very-high-risk features and has one or more intermediate risk factors (IRF): • T2b-T2c • Grade Group 2 or 3 • PSA 10–20 ng/mL	Favorable intermediate	• 1 IRF and • Grade Group 1 or 2 and • <50% biopsy cores positive[g]	• Bone imaging[j]: not recommended for staging • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-9	Recommended if family history positive or intraductal histology See PROS-1	Consider if life expectancy ≥10y[m]	See PROS-6
		Unfavorable intermediate	• 2 or 3 IRFs and/or • Grade Group 3 and/or • ≥50% biopsy cores positive[g]	• Bone imaging[j]: recommended if T2 and PSA >10 ng/mL • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-9	Recommended if family history positive or intraductal histology See PROS-1	Not routinely recommended	See PROS-7
High	• T3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL			• Bone imaging[j]: recommended • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-9	Recommended[c,k]	Not routinely recommended	See PROS-8
Very high	• T3b-T4 OR • Primary Gleason pattern 5 OR • >4 cores with Grade Group 4 or 5			• Bone imaging[j]: recommended • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-9	Recommended[c,k]	Not routinely recommended	See PROS-8

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Introduction : Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent des hommes en France. Son dépistage est un problème de santé publique avec un équilibre à trouver entre un diagnostic suffisamment tôt et un diagnostic de cancer non significatif parfois qualifié de sur-diagnostic. Il a été développé de nombreux biomarqueurs et nomogrammes afin de prédire au mieux les patients à dépister et donc à biopsier.

Méthode : Une étude rétrospective monocentrique incluant l'ensemble des patients vus en consultation d'urologie pour suspicion de cancer de la prostate (PSA > 4ng/ml, ou toucher rectal suspect) se sont vu doser à l'inclusion le PSA, le PSA libre, l'index PHI, le score PCA3, et le T2erg score. Les patients ont reçu une prise en charge et un suivi urologique standard. La capacité des biomarqueurs et des nomogrammes PCPT, ERSPC et ERSPC+PHI à prédire la présence d'un cancer de prostate significatif (≥ISUP2) détecté dans les 6 années après l'inclusion a été étudiée.

Résultats : Ont été inclus 506 patients entre 2010 et 2013 avec un suivi moyen de 72,3 mois dont 320(63.7%) patients qui avaient un antécédent de biopsie prostatique négatif. On retrouve à 6 ans, 154 (30.4%) cancers de prostate et 79 (15.6%) cancers de prostate significatifs. Le PSA moyen était de 8.77ng/ml. On retrouve pour la prédiction d'un cancer de prostate significatif une AUC moyenne maximale pour l'index PHI (0.807 (IC95% :0.752-0.862), puis pour le Rapport PSA Libre/total (0.7707 (IC95% :0.7097-0.8318), puis la densité de PHI (0.7543 (IC95 % :0.6721-0.8365), le PCA 3 (0.7193 IC95% :0.6545-0.7842), la Densité de PSA (0.7006 IC95% :0.6129 - 0.7882), le T2erg score (0.6486 IC95% : 0.5760 - 0.7211) et le PSA (0.6127 IC95% :0.5442-0.6813). Les nomogrammes ont à 6 ans des résultats faibles avec une AUC inférieure à celle du PSA, pour le PCPT, ERSPC ou ERSPC+PHI.

Conclusion : La prédiction du cancer de prostate significatif par les biomarqueurs avec 6 années de recul n'est pas meilleure que précocement. Il n'y a pas lieu de renouveler le dosage de ces derniers dans le suivi des patients suspect de cancer de la prostate. Il reste à déterminer la place de ces biomarqueurs dans la prise en charge, notamment vis-à-vis de l'IRM.

Mots Clés : Cancer de prostate, nomogrammes, biomarqueurs, ERSPC, PCPT, PSA, densité de PSA, PHI, densité de PHI, rapport PSA libre/total, PCA 3, T2-erg, dépistage de cancer, PRODETECT