

## Cancer de la prostate : actualité épidémiologique en France // Current epidemiology of prostate cancer in France

### Coordination scientifique // Scientific coordination

**Philippe Tuppin**, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Paris  
Et pour le Comité de rédaction du BEH : **Françoise Hamers**, Santé publique France, Saint-Maurice

## > SOMMAIRE // Contents

### ÉDITORIAL // Editorial

Cancer de la prostate : faut-il dépister ?  
// Should we screen for prostate cancer? .....p. 692  
**Norbert Ifrah & François Bourdillon**

### ARTICLE // Article

Le cancer de la prostate : incidence, survie  
et mortalité en France  
// Prostate cancer: Incidence, survival and  
mortality in France .....p. 693  
**Pascale Grosclaude et coll.**  
Université de Toulouse III, UMR1027 ; IUC, Registre des cancers  
du Tarn, Toulouse, France

### ARTICLE // Article

Dépistage individuel du cancer  
de la prostate chez les hommes de 40 ans  
et plus, France, 2009-2015. Données  
du système national d'information  
inter-régimes de l'Assurance maladie  
// Individual prostate cancer screening in men  
aged 40 and over, France, 2009-2015.  
Data from the National Health Insurance  
Inter-Schemes Information System .....p. 700  
**Philippe Tuppin et coll.**  
Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés  
(CnamTS), Paris, France

### ARTICLE // Article

Faut-il réaliser une IRM multiparamétrique  
avant chaque biopsie de prostate ?  
// Should multiparametric MRI be performed  
prior to each prostate biopsy? .....p. 706  
**Olivier Rouvière**  
Hospices civils de Lyon, Service d'imagerie urinaire  
et vasculaire, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

### ARTICLE // Article

Infections génito-urinaires et risque  
de cancer de la prostate : étude EPICAP  
// Genito-urinary infections and prostate cancer  
risk: The French EPICAP study .....p. 712  
**Miguelle Marous et coll.**  
Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations  
(Cesp) – Inserm, Université Paris-Sud, Université Versailles  
Saint-Quentin, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

### ARTICLE // Article

QALIPRO : Qualité de vie à long terme  
des patients traités pour un cancer localisé  
de la prostate. Étude en population générale  
// QALIPRO: Long-term quality of life  
among localized prostate cancer survivors.  
A population-based study .....p. 720  
**Anne-Valérie Guizard et coll.**  
Registre général des tumeurs du Calvados, Centre de lutte  
contre le cancer François Baclesse, Caen, France

### ARTICLE // Article

Le cancer de la prostate aux Antilles  
françaises : état des lieux  
// Prostate cancer in the French West Indies:  
current situation .....p. 730  
**Luc Multigner et coll.**  
Inserm, U1085 – IRSET, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://invs.santepubliquefrance.fr>

**Directeur de la publication** : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France  
**Rédactrice en chef** : Judith Benrekassa, Santé publique France, [redaction@santepubliquefrance.fr](mailto:redaction@santepubliquefrance.fr)  
**Rédactrice en chef adjointe** : Jocelyne Rajnchapel-Messaï  
**Secrétaire de rédaction** : Farida Mihoub  
**Comité de rédaction** : Juliette Bloch, Anses; Cécile Brouard, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Cécile Durand/Damien Mouly, Cire Occitanie; Mounia El Yamani, Santé publique France; Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Romain Guignard, Santé publique France; Françoise Hamers, Santé publique France; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, Santé publique France; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes; Philippe Tuppin, CnamTS; Agnès Verrier, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.  
**Santé publique France** - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>  
**Préresse** : Jouve  
**ISSN** : 1953-8030

## CANCER DE LA PROSTATE : FAUT-IL DÉPISTER ?

// SHOULD WE SCREEN FOR PROSTATE CANCER?

Norbert Ifrah<sup>1</sup> & François Bourdillon<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Président de l'Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

<sup>2</sup>Directeur général de Santé publique France, Saint-Maurice, France

Dépister ou ne pas dépister ? Traiter ou ne pas traiter ? S'agissant des cancers de la prostate, la réponse n'est pas univoque.

Le cancer de la prostate est devenu depuis deux décennies le cancer le plus fréquent chez l'homme. Les données du réseau Francim rappellent que l'incidence a fortement augmenté depuis les années 1980, même si un infléchissement est observé depuis 2005. La survie s'est considérablement améliorée depuis les années 1990. Ce phénomène est observé dans tous les pays où l'usage du dosage du PSA (*prostate-specific antigen*) s'est développé.

Bien que l'évolution des facteurs de risque et le vieillissement de la population puissent participer aux fluctuations d'incidence, l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués est probablement essentiellement due à la pratique croissante du dosage du PSA. Pour autant, la réalisation systématique d'un dosage de PSA, à visée de dépistage, est-elle justifiée ? Les différentes options thérapeutiques ont-elles démontré leur efficacité ? Et compte-tenu des caractéristiques du test et de ces approches thérapeutiques, le caractère quasi-systématique du dépistage n'induit-il pas des excès de diagnostics et un sur-traitement pour des personnes qui n'auraient pas eu à subir les conséquences de ce cancer de leur vivant ? Qu'en est-il de leur qualité de vie à long terme ?

La Haute Autorité de santé (HAS) a considéré dans ses évaluations successives, comme toutes les agences d'évaluation en santé dans le monde, que la balance bénéfices-risques n'était pas suffisamment favorable. La performance du dosage du PSA est questionnable et l'analyse critique en 2010, par la HAS, des deux principales études européenne et américaine (ERSPC – *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* et PLCO – *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*), aux résultats contradictoires, avait déjà indiqué qu'il n'était pas possible de conclure au bénéfice de ce type de programme en population. Pour les hommes à haut risque, les études, selon la HAS, ne démontrent pas plus que ce type d'action puisse avoir un bénéfice et justifier un programme de dépistage. Les sociétés savantes d'urologie et certaines sociétés d'oncologie ont, quant à elles, un avis plus favorable et recommandent sa réalisation selon des modalités toutefois variables.

Nonobstant la controverse et l'absence d'avis favorable de la HAS, une pratique quasi-généralisée de dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA s'est

développée en France. Les données de l'Assurance maladie montrent que la fréquence de ce dosage reste élevée chez les hommes de plus de 40 ans. En 2014, 48% d'entre eux avaient réalisé un dosage du PSA dans les trois années précédentes, cette fréquence atteignant 90% pour les hommes âgés de 65 à 79 ans. La même étude suggère qu'une évolution des pratiques visant à limiter le sur-diagnostic et le sur-traitement semble amorcée, ces chiffres étant légèrement en baisse depuis 2009. La question de l'intérêt d'une IRM multiparamétrique en chaînon manquant entre le dosage du PSA et la biopsie de la prostate est, par exemple, posée dans l'une des études de ce numéro. Et, bien que de nombreuses études aient identifié les effets indésirables des différentes options thérapeutiques, on observe dans l'étude QALIPRO que si, de manière incontestable, les troubles urinaires et les dysfonctionnements sexuels sont plus fréquents, les patients rapportent, 10 ans après leur traitement, une qualité de vie globale comparable à celle des témoins – dans la limite de ce que peut apporter une étude sur ce sujet.

Ces points semblent essentiels pour mieux cerner les enjeux en la matière et pour informer les hommes des conséquences prévisibles de leur choix, d'autant qu'une publication très récente portant sur l'étude ProtecT<sup>1</sup> vient rappeler que la mortalité spécifique à 10 ans est faible, sans différence significative entre les options de traitement, en y incluant la surveillance active (dans la limite là-aussi de la puissance de cette étude), même si des différences sont observées en termes de survenue de métastases.

Le Plan Cancer 2014-2019<sup>2</sup> prévoit une veille accrue sur la pertinence des pratiques en matière de dépistage individuel ainsi qu'un encadrement et une limitation des pratiques dont l'efficacité n'est pas avérée, voire délétère (Action 1.10). Il préconise une amélioration de l'information des personnes concernées pour leur permettre de faire des choix éclairés et de ne s'engager dans cette démarche qu'en toute connaissance de cause (Action 1.9). Les travaux menés dans ce cadre, conjointement par la CnamTS, l'Institut national du cancer et le Collège de la médecine générale, ont abouti à la mise en œuvre d'un suivi régulier de la pratique du dosage du PSA, à la mise à disposition d'outils d'accompagnement des professionnels de santé dans l'information préalable à communiquer aux hommes et à la réalisation d'un document d'information pour les hommes envisageant de réaliser ce dépistage.

De nombreuses questions de recherche restent posées. Elles concernent plus particulièrement l'amélioration des connaissances sur les facteurs de risque et l'histoire naturelle du cancer de la prostate, ainsi que leurs retombées en prévention primaire et secondaire, la recherche de nouveaux biomarqueurs utilisables dans le cadre d'un dépistage ou dans la procédure diagnostique en vue de minimiser le sur-diagnostic et le sur-traitement et de mieux cibler les indications thérapeutiques (il est difficile d'identifier les cancers détectés à un stade précoce qui se satisferaient d'une surveillance active), l'optimisation de la stratégie curative dans le cadre d'une stratégie de désescalade thérapeutique et la confirmation de l'intérêt d'options telles que la surveillance active.

Au regard de la problématique, l'apport des sciences biologiques, cliniques, technologiques et humaines est de nature à compléter et offrir des

regards nouveaux sur ces questions. La mobilisation des chercheurs dans ce champ du dépistage sera essentielle pour améliorer la pratique en la matière et son articulation avec celle des soins, au bénéfice de la population ou des malades. ■

#### Références

[1] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, *et al.* ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415-24.

[2] Plan cancer 2014-2019. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>

#### Citer cet article

Ifrah N, Bourdillon F. Éditorial. Cancer de la prostate : faut-il dépister ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(39-40):692-3. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_0.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_0.html)

## ARTICLE // Article

### LE CANCER DE LA PROSTATE : INCIDENCE, SURVIE ET MORTALITÉ EN FRANCE

// PROSTATE CANCER: INCIDENCE, SURVIVAL AND MORTALITY IN FRANCE

Pascale Grosclaude<sup>1,2</sup> ([pascale.grosclaude@inserm.fr](mailto:pascale.grosclaude@inserm.fr)), Laurent Remonet<sup>3,4,5</sup>, Laetitia Daubisse-Marliac<sup>1,2</sup>, Michel Velten<sup>6</sup>, Zoé Uhry<sup>3,4,5</sup>, Nathalie Leone<sup>7</sup>, et le réseau Francim<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Université de Toulouse III, UMR1027, Toulouse, France

<sup>2</sup> IUC, Registre des cancers du Tarn, Toulouse, France

<sup>3</sup> Service de biostatistiques, Hospices civils de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France

<sup>4</sup> Université Lyon-I, Villeurbanne, France

<sup>5</sup> UMR 5558, Equipe biostatistiques et santé, CNRS, Pierre-Bénite, France

<sup>6</sup> Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA 3430, Faculté de médecine, Université de Strasbourg, France

<sup>7</sup> Registre des cancers du Limousin, Limoges, France

<sup>8</sup> Réseau français des registres des cancers, Toulouse, France

Soumis le 01.07.2016 // Date of submission: 07.01.2016

#### Résumé // Abstract

**Introduction** – Le cancer de la prostate est devenu depuis deux décennies le cancer le plus fréquent chez l'homme. Ce travail décrit l'évolution de l'incidence, de la mortalité et de la survie de 1980 à 2011 pour la France métropolitaine et la distribution des marqueurs pronostiques dans deux études ponctuelles réalisées en 2001 et 2008.

**Méthode** – Les données d'incidence proviennent des registres de cancers. L'estimation de l'incidence nationale est basée sur l'utilisation de la mortalité comme corrélât de l'incidence. Les survies observée et nette ont été calculées.

**Résultats** – À une très forte augmentation de l'incidence entre 1980 et 2005 (de 24,8/100 000 personnes-années – taux standardisé mondial – à 124,5/100 000) a succédé une baisse très nette (97,7/100 000 en 2011). Plus l'âge est élevé, plus la baisse est ancienne. L'évolution de la mortalité est très différente puisqu'on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 10,5/100 000 en 2011). La conjonction de ces deux phénomènes provoque une amélioration des chiffres de survie, due en très grande partie à l'évolution du profil des cas diagnostiqués. Les cas diagnostiqués en 2008 sont moins évolués et moins agressifs que ceux diagnostiqués en 2001.

**Conclusion** – L'évolution constatée en France s'observe dans tous les pays où l'usage du dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) avait provoqué une augmentation importante des diagnostics.

**Introduction** – Prostate cancer has become in two decades the most frequent cancer in men. This study describes the incidence, mortality, and survival trends from 1980 to 2011 in France, as well as the proportion of prognostic markers in two studies conducted in 2001 and 2008.

**Methods** – Incidence data were collected from cancer registries, and national incidence estimates were based on the use of mortality as a correlate of incidence.

**Results** – After a very strong increase in the incidence between 1980 (24.8/100,000 age-standardised rate, world standard) and 2005 (124.5/100,000), a very net decline was observed (97.7/100,000 in 2011).

The reduction began earlier for older patients. The trends in mortality are quite different. We observe a regular decrease since the end of 1990s (from 18.0/100,000 in 1990 to 10.5/100,000 in 2011). The conjunction of these two phenomena causes an improvement in survival. This is essentially attributable to the fact that the cases detected by screening have better prognosis. The cases diagnosed in 2008 are less extended and less aggressive than those diagnosed in 2001.

**Conclusion** – Trends observed in France are similar to those observed in all the countries where the wide use of the prostate-specific antigen (PSA) led to an important increase of the number of prostate cancer diagnosed.

**Mots-clés :** Cancer de la prostate, Épidémiologie, Tendances, Incidence, Mortalité, Survie

// **Keywords:** Prostate cancer, Epidemiology, Trends, Incidence, Mortality, Survival

## Introduction

L'incidence du cancer de la prostate a augmenté depuis le début des années 1980 sous l'influence de la détection de cancers latents lors de résections endoscopiques d'adénomes prostatiques, puis de l'amélioration des techniques de biopsie. L'utilisation du dosage sanguin de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) à partir des années 1990 a accéléré cette croissance, si bien qu'en 2005 on estimait à plus de 62 000 le nombre de nouveaux cas de cancers prostatiques en France et qu'il était devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme. Le cancer de la prostate est donc devenu un vrai problème de santé publique du fait de l'évolution des techniques diagnostiques et du risque de sur-traitement associé au diagnostic de cancers peu agressifs. En effet, dans le même temps, la mortalité diminuait, ce qui évoquait bien une augmentation des diagnostics puisés dans un réservoir de cas latents faiblement évolutifs. Ce phénomène était observé dans tous les pays de l'ouest de l'Europe et aux États-Unis.

Ce travail a pour but de présenter une synthèse des principaux résultats publiés par le programme de travail partenarial de surveillance des cancers concernant l'évolution de l'incidence, de la mortalité des cancers de la prostate et de la survie qui lui est associée, de 1980 à 2011 pour la France métropolitaine<sup>1-3</sup>, et de les comparer aux observations faites dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest.

De plus, une comparaison des indicateurs pronostiques mesurés sur les cas incidents de 2001 et de 2008, basée sur des données issues de deux études réalisées par les registres, permet de mieux comprendre l'origine de ces évolutions.

## Matériel et méthode

### Évolution de l'incidence de la mortalité et de la survie

Les matériel et méthode sont détaillés dans les rapports publiés<sup>1-3</sup>, mais il faut retenir que : les données

d'incidence proviennent des registres de cancer du réseau Francim et sont regroupées dans une base commune administrée par le Service de biostatistiques des Hospices civils de Lyon (HCL) ; les données de mortalité sont fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm-CépiDc) ; les données de population utilisées pour le calcul des taux proviennent de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) pour chaque département et pour chaque année, de 1975 à 2015. Les taux sont donnés sous la forme de taux standardisés sur l'âge utilisant le standard mondial (St M).

En termes de méthode, les registres de cancers ne couvrant qu'un cinquième du territoire, l'incidence nationale en 2011 a été obtenue par modélisation du rapport incidence/mortalité observé dans la zone couverte par des registres, avec un modèle âge-période-cohorte adapté à la prise en compte de facteurs de risque étiologiques. Cependant, pour le cancer de la prostate, dans les années récentes, l'incidence observée présentait des variations complexes et rapides. Les tendances ne pouvaient pas être restituées avec les modèles âge-période-cohorte « classiques ». Des splines bidimensionnelles, qui permettent de tenir compte de ces phénomènes complexes, ont donc été utilisées<sup>4</sup>. Toutefois, si ces modèles s'adaptent mieux aux données, ils ne permettent pas une projection de l'incidence, même à court terme.

La survie a été calculée à partir des données fournies par les registres. Elle est présentée sous deux formes, survie observée et survie nette. La survie observée a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La survie nette, qui est la survie que l'on observerait dans la situation théorique où la seule cause de décès possible serait le cancer étudié, a été calculée avec la méthode proposée par Pohar-Perme et coll. en 2012<sup>5</sup>.

### Évolution des marqueurs pronostiques

L'évolution de marqueurs pronostiques a été mesurée en utilisant les données de deux études transversales

réalisées en 2001 puis en 2008. Ces données concernaient des cas tirés au sort parmi les cas recensés par chaque registre afin de constituer des échantillons représentatifs des cas diagnostiqués en population générale dans sept registres. Ces échantillons, réalisés périodiquement, permettent une collecte de données plus détaillées que l'enregistrement de base servant à la mesure de l'incidence, notamment des informations concernant le bilan d'extension réalisé au moment du diagnostic. Il a ainsi été possible de calculer le stade clinique avec un minimum de données absentes. Nous avons différencié les tumeurs sans signe clinique (T1N0M0), les tumeurs cliniquement décelables mais limitées à la prostate (T2N0M0), les tumeurs localement étendues (T3-4N0M0) et les tumeurs avec une extension ganglionnaire ou métastatique (N+ ou M+). Nous avons aussi disposé du taux de PSA mesuré au moment du diagnostic.

## Résultats

### Incidence

L'évolution de l'incidence du cancer de la prostate en France métropolitaine est assez imprévisible (tableau 1). Après une très forte augmentation entre 1980 et 2005, avec toutefois un petit ralentissement au milieu des années 1990, une baisse très nette est observée depuis 2005. En effet, le taux d'incidence est passé de 24,8 cas pour 100 000 personnes-années (St M) en 1980 à 124,5 cas pour 100 000 en 2005 et n'était plus que de 97,7 en 2011 (tableau 1).

Cette évolution varie en fonction de l'âge, en France métropolitaine comme dans d'autres pays (figure 1). Plus l'âge est élevé plus la baisse est ancienne. La baisse date tout au plus de 2008 chez les moins de 60 ans et semble s'être amorcée vers 2005 pour les sujets ayant entre 60 et 75 ans. En revanche, chez les hommes de 75 ans et plus, une première baisse a été observée au début des années 1990, suivie d'une nouvelle augmentation qui ne s'est arrêtée qu'en 2005, voire un peu plus tôt pour les plus âgés.

Deux études réalisées sur des échantillons représentatifs des cas recensés par les registres et décrivant de façon plus détaillée les cas diagnostiqués en 2001 et 2008 en France permettent de comparer les stades au diagnostic à ces deux périodes (figure 2). On observe que la proportion de tumeurs diagnostiquées

en l'absence de signe clinique (T1N0M0) est passée de 26,8 à 45,3%. Dans le même temps, la proportion de cas diagnostiqués à un stade évolué (atteinte extra-prostatique -T3-4- ou atteinte ganglionnaire -N+- ou métastatique -M+-) a diminué de 21,7 à 11,3%. Rapporté à l'incidence des ces deux années, le nombre de ces cas graves serait, respectivement, d'environ 7 000 en 2001 et un peu plus de 5 000 en 2008. On observe aussi que la proportion de cas diagnostiqués avec un taux de PSA inférieur à 4 ng/ml est passée de 4,9 à 7,9% et celle des cas compris entre 4 et 10 ng/ml de 30 à 54,9%.

### Mortalité

L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence, puisqu'on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990. Le taux de mortalité (St M) est passé d'un peu plus de 18 pour 100 000 personnes-années en 1990 à 10,5 en 2011. Cette diminution semble s'accélérer puisque, sur la période 2005-2011, on observe une diminution de 3,8% par an, alors qu'elle n'est que de 0,85% en moyenne de 1980 à 2005 (tableau 1). La poursuite de la baisse ainsi modélisée conduit à une estimation de 8 713 décès par cancer de la prostate en 2015.

### Survie

Au cours de la période 1989-2010, la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate a considérablement augmenté (tableau 2). La survie observée et nette à cinq ans est passée, respectivement, de 53% et 72% en 1989-1993 à 81% et 94% en 2005-2010.

## Discussion

Actuellement, l'évolution de l'incidence des cancers de la prostate dans les pays développés dépend essentiellement de l'intensité du dépistage par dosage du PSA. Son utilisation massive aux États-Unis avait provoqué un doublement des taux d'incidence en cinq ans avant qu'une baisse brutale ne survienne lorsque le taux eut atteint 140/100 000 personnes-années (St M). Cette baisse s'est produite en trois temps chez les plus de 65 ans : d'abord une baisse importante et rapide entre 1992 et 1995, puis une stabilisation jusqu'en 2002, suivie d'une nouvelle diminution jusqu'en 2010 (diminution plus nette chez les plus

Tableau 1

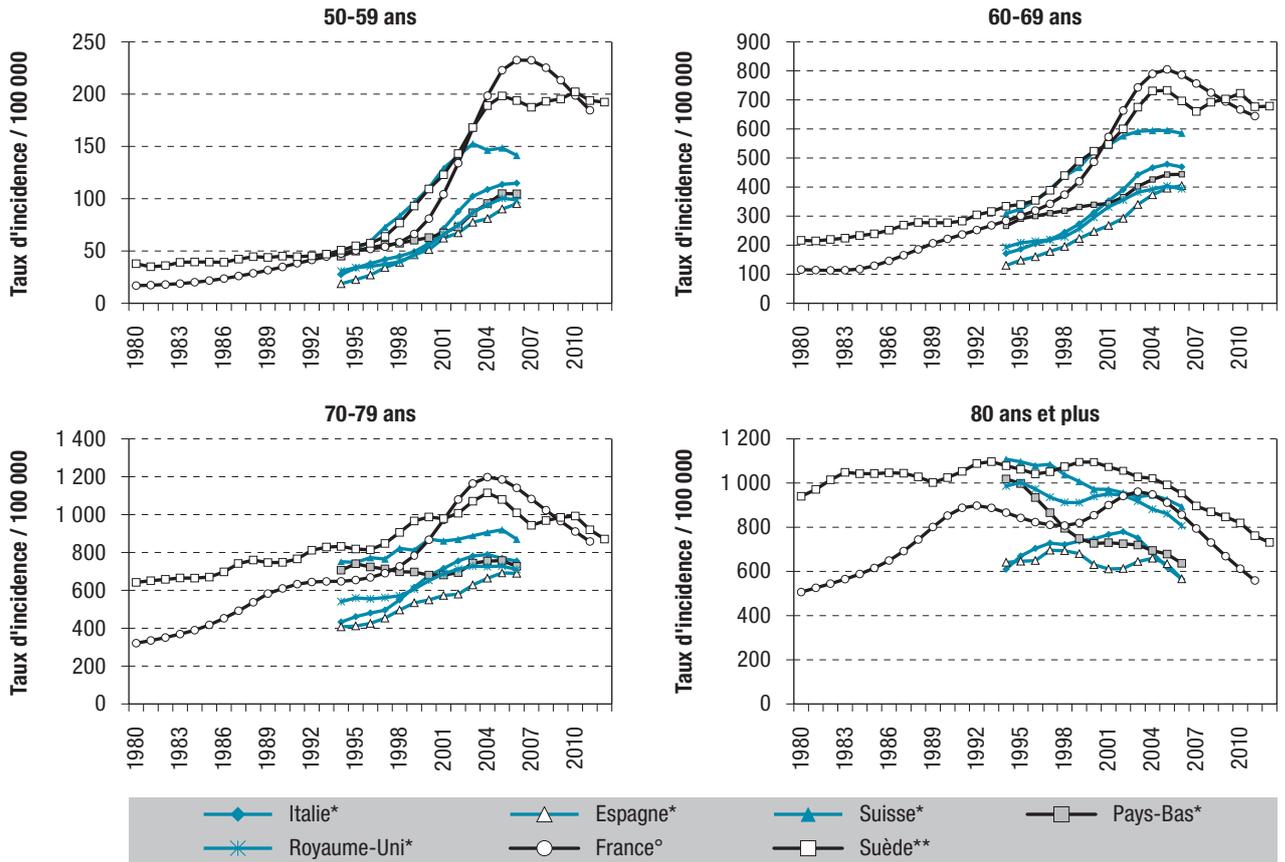
### Évolution du nombre de cas de cancer de la prostate et du taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde pour 100 000 personnes-années)

Année	1980	1990	1995	2000	2005	2011	Taux annuel moyen d'évolution	
							De 1980 à 2005	De 2005 à 2011
<b>Incidence (effectif)</b>	10 071	20 994	26 538	38 860	63 243	53 917		
<b>Taux</b>	24,8	46,4	55,7	78,7	124,5	97,7	6,6%	- 4,1%
<b>Mortalité (effectif)</b>	6 800	9 051	9 313	9 255	9 098	8 893		
<b>Taux</b>	16,3	18,1	16,8	15,3	13,3	10,5	- 0,9%	- 3,8%

Source : réf. [1].

Figure 1

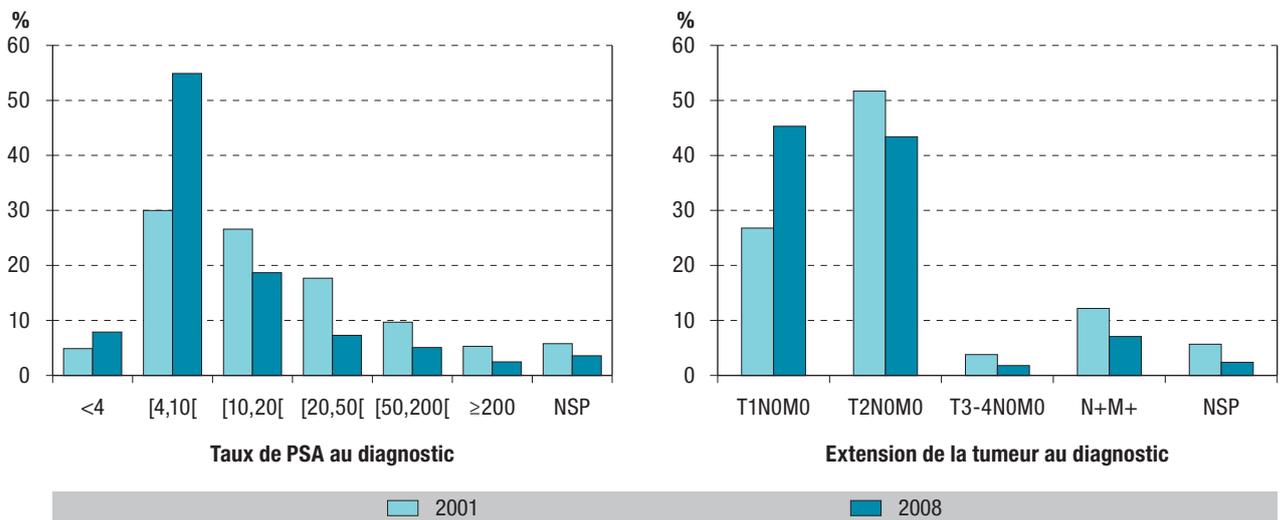
Évolution de l'incidence des cancers de la prostate dans différents pays d'Europe par tranche d'âge



Sources : \* réf. [8] ; \*\* réf. [7] ; ° données Francim, calculs Hospices civils de Lyon.

Figure 2

Distribution de l'extension tumorale et du taux de PSA au diagnostic : comparaison entre 2001 et 2008, France



de 75 ans). Chez les plus jeunes (moins de 65 ans), ce n'est qu'à partir de 2002 que l'on a pu observer un arrêt de l'augmentation, avec une stabilisation de l'incidence<sup>6</sup>.

Dans plusieurs pays européens (Suède, Finlande et Pays-Bas), une baisse est aussi observée dès 2005, alors que l'incidence avait dépassé un taux (ST M) de 110/100 000 personnes-années, et un peu plus

tard en Islande, Norvège<sup>7,8</sup>, Suisse<sup>9</sup> ainsi que dans plusieurs régions d'Italie<sup>10</sup>. Dans d'autres pays, qui ont des incidences moins élevées, comme le Danemark<sup>8</sup> et le Royaume-Uni<sup>11</sup>, on observe une stabilisation des taux.

Comme en France, l'évolution de l'incidence dans ces pays varie en fonction de la classe d'âge. Ainsi, dans les pays du nord de l'Europe comme en Suède,

## Évolution de la survie à 1, 5 et 10 ans pour les personnes diagnostiquées en France entre 1989 et 2010

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

Source : réf. [3].

ND : non déterminée.

on observe que les taux ont commencé à baisser vers 2005 chez les hommes de plus de 75 ans ou dès 2000 quand ils étaient parvenus à des niveaux très élevés (autour de 1 000/100 000 personnes-années). Pour la classe d'âge 65-74 ans, on observe une stabilisation et une augmentation moins importante chez les plus jeunes.

Dans un contexte où, en France comme dans tous les pays, le dépistage du cancer de la prostate n'a jamais été recommandé par les autorités sanitaires, cette baisse de l'incidence peut correspondre à la conjonction de deux phénomènes, l'un épidémiologique : après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalents sont déjà diagnostiqués ; l'autre social : la conscience d'un risque de « sur-diagnostic » apparaît chez les soignants et dans la population et incite à la prudence vis-à-vis du dépistage et du diagnostic précoce. Il faut noter que ce phénomène se produit au moment où les recommandations de l'Association française d'urologie évoluent. Initialement opposée aux recommandations de la Haute Autorité de santé et plutôt favorable à un dépistage dit « individuel » et à la détection précoce, elle a ensuite recommandé de cibler ce dépistage sur les hommes de 55 à 69 ans (2009) et insiste maintenant sur une information éclairée en laissant aux patients la responsabilité du choix<sup>12</sup>. Le fait que la baisse ait débuté chez les sujets âgés et s'étende peu à peu aux plus jeunes est en faveur d'une explication où la perception du risque de « sur-diagnostic » jouerait un rôle primordial, car c'est chez les sujets âgés que ce risque est le plus facile à percevoir et à prendre en compte.

Pour la mortalité, l'accélération de la baisse est liée au fait qu'elle concerne maintenant toutes les tranches d'âge. En effet, on observe que la baisse est d'autant plus récente que les sujets sont âgés. Elle date de la fin des années 1980 pour les moins de 75 ans, du début des années 1990 pour les plus de 75 ans et plutôt du début des années 2000 pour les plus de 85 ans, qui représentent une grande partie des décès<sup>13</sup>. Cette baisse de la mortalité, également observée dans de nombreux autres pays<sup>14</sup> (figure 3), semble dissociée de la diffusion des pratiques de dépistage. Elle est attribuée, pour sa plus grande part, à l'amélioration des traitements, notamment au traitement des cancers évolués par différentes formes d'hormonothérapie qui conduisent à une augmentation de la survie sans que pour autant le cancer soit guéri. Il n'est pas nécessaire

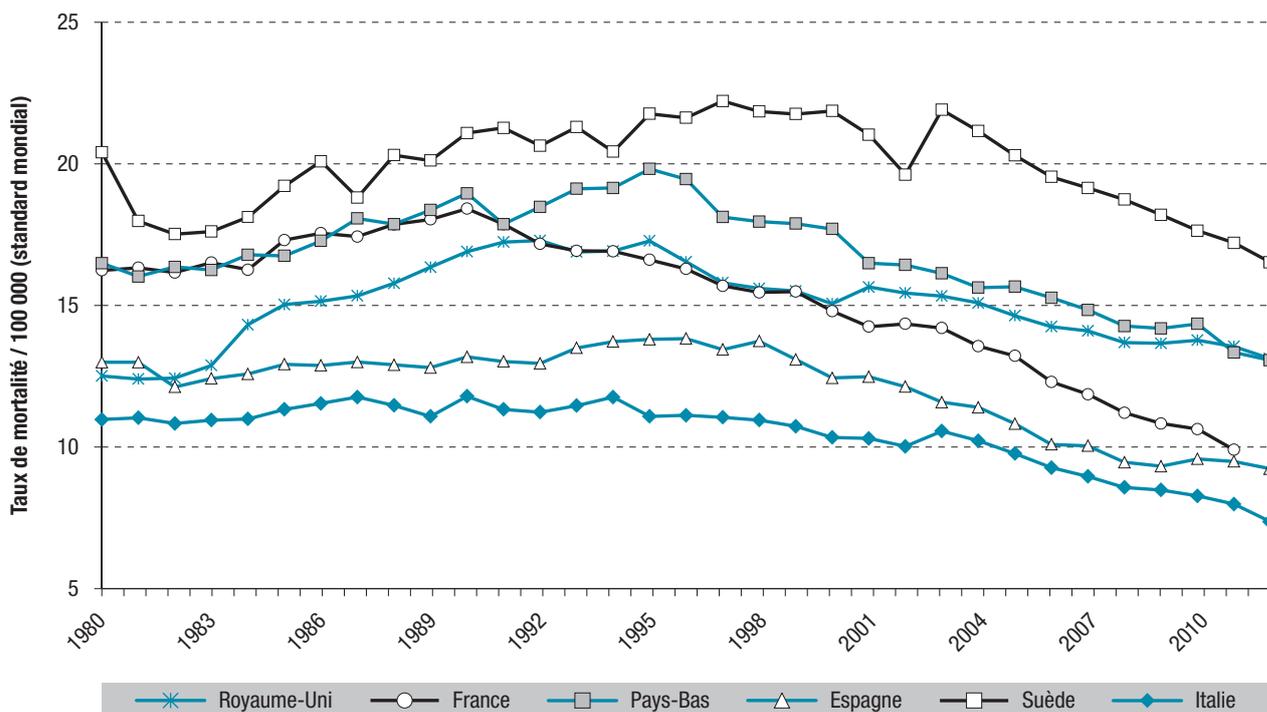
qu'un traitement soit curatif pour diminuer la mortalité. En effet, si la prolongation de la survie est suffisamment importante, le décès dû à une autre pathologie a toutes les chances de masquer l'évolution du cancer. Ainsi, après avoir assisté à un décalage de la mortalité vers les classes plus âgées, il n'est pas étonnant de la voir diminuer aussi chez les sujets très âgés sous l'effet de la mortalité concurrente. Il ne faut cependant pas ignorer le rôle du dépistage qui, en permettant de diagnostiquer certains cancers à des stades précoces, donc curables, contribue à cette diminution. Nous observons effectivement une augmentation de la proportion des cas de bon (T2), voire de très bon pronostic (T1) entre 2001 et 2008 et, en corollaire, une diminution de la proportion de cas de mauvais pronostic. Il faut souligner que, bien que l'incidence soit supérieure en 2008 à ce qu'elle était en 2001, le nombre de cas de mauvais pronostic diminue. La diminution du nombre de décès correspond donc aussi à une diminution du nombre des cas graves. La part des différents mécanismes dans la diminution des décès est difficilement mesurable.

C'est dans ce contexte qu'il faut interpréter et relativiser l'amélioration spectaculaire de la survie (+22% en 25 ans) qui s'observe en France<sup>3</sup> et dans tous les pays d'Europe<sup>15</sup>. La participation de l'anticipation du diagnostic et le diagnostic de cas faiblement évolutifs, qui ont naturellement un bon pronostic, est majeure dans cette amélioration. Toutefois, il faut aussi noter que la survie continue actuellement d'augmenter dans différents pays alors même que l'incidence a commencé à baisser<sup>15</sup>. Il est donc probable qu'il existe aussi une contribution de l'amélioration des prises en charge à cette augmentation.

En l'absence d'éléments fiables pour pouvoir modéliser l'évolution de l'incidence et avoir des projections pour les années récentes, il est malgré tout possible de donner deux estimations extrêmes<sup>2</sup>. Si la baisse de l'incidence se poursuit au rythme actuel, le nombre de cas attendus en 2015 serait de 46 856 (hypothèse basse). Mais si le taux d'incidence estimé en 2011 était appliqué à la population de 2015, le nombre de nouveaux cas attendus serait de 58 863 (hypothèse haute). Il est difficile de prévoir le comportement de la population et des soignants vis-à-vis du dépistage, compte tenu notamment des résultats de l'essai européen *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC). La dernière

Figure 3

## Évolution de la mortalité par cancers de la prostate dans différents pays d'Europe



Source : réf. [14].

publication est basée sur le suivi 13 ans après le dépistage et ses conclusions, bien qu'assorties de réserves du fait des effets délétères constatés, sont toujours favorables au dépistage, en termes de diminution de la mortalité spécifique<sup>16</sup>. Une publication récente réalisée sur les données de l'Assurance maladie<sup>17</sup> constate une évolution du niveau de dépistage par PSA, qui reste élevé, mais a commencé à baisser depuis 2012. Cette étude montre aussi une diminution des biopsies et des prostatectomies. Ces résultats pourraient correspondre à une évolution des pratiques permettant peut-être de limiter le sur-diagnostic et conduisant aussi à diminuer le sur-traitement, qui est devenu le problème majeur du cancer de la prostate à l'échelle de la population.

## Conclusion

Dépistage et diagnostic précoce du cancer de la prostate sont à l'origine d'un sur-diagnostic et d'un risque de sur-traitement pour des cancers de faible agressivité et de bon pronostic, très majoritaires parmi les nouveaux cas diagnostiqués, mais ils ont aussi provoqué une baisse du nombre des formes graves. Plusieurs observations convergentes montrent un reflux de ces pratiques et une baisse récente de l'incidence du cancer de la prostate dans toutes les tranches d'âge. Rien ne permet encore de savoir quelle sera l'importance de cette baisse. Il est très probable qu'elle s'accompagnera d'une augmentation de la proportion des cas graves et peut être d'une diminution de la survie moyenne de l'ensemble des cas. Du point de vue de la santé publique, il devient très important de continuer à surveiller cette pathologie en disposant pour cela d'observations plus

détaillées, comme l'incidence et la survie par stade mesurée en population générale. ■

## Remerciements

Les études sur les échantillons ont été réalisées grâce à un financement de la Ligue nationale contre le cancer.

## Références

- [1] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11619](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619)
- [2] Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. 62 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=12753](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12753)
- [3] Cowpli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voirin N, Monnereau A, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Synthèse. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016. 6 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11619](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619)
- [4] Clements MS, Armstrong BK, Moolgavkar SH. Lung cancer rate predictions using generalized additive models. *Biostatistics*. 2005;6:576-89.
- [5] Pohar-Perme M, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics*. 2012;68(1):113-20.
- [6] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, *et al* (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2011 SEER data submission, posted to

the SEER Web site, April 2012. [Internet]. [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2009\\_pops09](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09)

[7] Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Johannesen TB, Khan S, *et al.* NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.2. [Internet]. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/English/frame.asp>

[8] Ferlay J, Bray F, Steliarova-Foucher E, Forman D. *CI5plus*. Cancer Incidence in Five Continents Time Trends. IARC Cancer-Base n° 9. [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>

[9] Cancer – Données, indicateurs. Prostate. [Internet]. Zürich: Institut national pour l'épidémiologie et l'enregistrement du Cancer ; Office fédéral de la statistique. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/05/key/01/02.html>

[10] Crocetti E, Ciatto S, Buzzoni C, Zappa M. Prostate cancer incidence rates have started to decrease in central Italy. *J Med Screen*. 2010;17(1):50-1.

[11] Prostate cancer incidence statistics. [Internet]. London: Cancer research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/prostate/incidence/uk-prostate-cancer-incidence-statistics>,

[12] Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2016. 66 p. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-sur-les-benefices-et-les-risques-d-un-depistage-du-cancer-de-la-prostate-par-dosage-du-PSA>

[13] Grosclaude P, Belot A, Daubisse-Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, *et al*; réseau Francim. Le cancer de la prostate, évolution de l'incidence et de la mortalité en France entre 1980 et 2011. *Prog Urol*. 2015;25(9):536-42.

[14] Ferlay J. Cancer mortality data base. [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>

[15] Trama A, Foschi R, Larrañaga N, Sant M, Fuentes-Raspall R, Serraino D, *et al*; EUROCARE-5 Working Group. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007: Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2206-16.

[16] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, 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*. 2014;384:2027-35.

[17] Tuppin P, Leboucher C, Samson S, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Rebillard X. Vers une évolution des pratiques de détection et de prise en charge du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus en France (2009-2014) ? *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(9):156-63. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=12877](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12877)

#### Citer cet article

Grosclaude P, Remontet L, Daubisse-Marliac L, Velten M, Uhry Z, Leone N, *et al.* Le cancer de la prostate : incidence, survie et mortalité en France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(39-40):693-9. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_1.html)

## DÉPISTAGE INDIVIDUEL DU CANCER DE LA PROSTATE CHEZ LES HOMMES DE 40 ANS ET PLUS, FRANCE, 2009-2015. DONNÉES DU SYSTÈME NATIONAL D'INFORMATION INTER-RÉGIMES DE L'ASSURANCE MALADIE

// INDIVIDUAL PROSTATE CANCER SCREENING IN MEN AGED 40 AND OVER, FRANCE, 2009-2015. DATA FROM THE NATIONAL HEALTH INSURANCE INTER-SCHEMES INFORMATION SYSTEM

Philippe Tuppin<sup>1</sup> (philippe.tuppin@cnamts.fr), Claire Leboucher<sup>1</sup>, Maryline Dougé<sup>1</sup>, Gabrielle Peyre-Lanquar<sup>1</sup>, Pierre Gabach<sup>1</sup>, Jean-Louis Descotes<sup>2</sup>, Xavier Rebillard<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Paris, France

<sup>2</sup> Clinique d'urologie et de transplantation rénale, CHU, Grenoble ; Association française d'urologie (AFU), France

<sup>3</sup> Service d'urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier ; Association française d'urologie (AFU), France

Soumis le 12.08.2016 // Date of submission: 08.12.2016

### Résumé // Abstract

**Objectifs** – L'objectif principal de l'étude était de décrire les tendances récentes des prescriptions de dosage du PSA et de réalisation de biopsies de la prostate chez des hommes sans cancer de la prostate (CaP) connu et, en corollaire, celles des CaP nouvellement pris en charge. L'évolution de l'utilisation de l'IRM chez les hommes sans CaP connu est également décrite.

**Méthodes** – Grâce aux informations provenant du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram), ces données ont été analysées chez les hommes d'âge supérieur ou égal à 40 ans et couverts par le régime général d'Assurance maladie (73% de la population masculine de cet âge, 11 millions d'hommes).

**Résultats** – La proportion des hommes sans CaP repérable dans le Sniiram et avec au moins un dosage de PSA dans l'année était stable, autour de 30%, entre 2009 et 2011, diminuait à 26,9% en 2014, puis remontait à 28,9% en 2015, représentant 3,4 millions d'hommes. Cette proportion demeurait toujours élevée (33%) pour les hommes de 85 ans et plus. Entre 2013 et 2015, 48% des hommes de 40 ans et plus avaient eu au moins un dosage du PSA ; ils étaient environ 90% entre 65 et 79 ans. La proportion d'hommes avec au moins une biopsie de la prostate diminuait de 0,57% en 2009 à 0,38% en 2014 et atteignait 0,41% en 2015, soit 48 700 hommes. La proportion d'hommes présentant un CaP nouvellement pris en charge demeurait stable, légèrement inférieure à 0,4% entre 2009 et 2015, mais le nombre d'hommes augmentait (41 704 en 2014, 45 046 en 2015). La proportion d'hommes ayant eu une IRM de l'abdomen et du petit bassin avec injection intraveineuse de produit de contraste et une biopsie augmentait entre 2013 (18%) et 2015 (27%).

**Discussion – conclusion** – Les résultats de cette étude montrent que le nombre de dosages annuels du PSA reste encore élevé en France. Une évolution des pratiques visant à limiter le sur-diagnostic et le sur-traitement semble amorcée. Ce type d'analyse est amené à être renouvelé et à se prolonger par le suivi de ces indicateurs, en corollaire avec les informations disponibles dans les registres de cancers.

**Objectives** – The main objective of the study was to describe recent trends in PSA dosing prescriptions and the proportion of prostate biopsies in men free from any known prostate cancer (PCa), as well as trends in PCa newly diagnosed. The use of MRI in men without known PCa is also described.

**Methods** – Based on informations from the National Inter-Scheme Information System (SNIIRAM), data from men aged 40 years and over covered by the General Scheme of the National Health Insurance System (73% of the population of this age, representing 11 million men) were analysed.

**Results** – The proportion of men without any detectable PCa in the SNIIRAM database with at least one PSA assay in the year was stable, around 30% between 2009 and 2011, decreased at 26.9% in 2014, and increased at 28.9% in 2015, representing 3,4 million men. This proportion always remained high (33 %) for the men aged 85 and over. Between 2013 and 2015, 48 % of men aged 40 and over had at least one PSA assay performed, and around 90 % of those aged between 65 and 79 years. The rate of men with at least one prostate biopsy decreased from 0.57% in 2009 to 0.38% in 2014, and reached 0.41% in 2015 (48,700 men). The proportion of men with a PCa newly diagnosed remained stable between 2009 and 2015, slightly under 0.4%, but the number of men increased from 41,704 in 2014 to 45,046 in 2015). The proportion of men with at least one abdomen and pelvis contrast-enhanced MRI and a biopsy increased from 18% (2013) to 27% (2015).

**Discussion – conclusion** – The results of this study show that the number of annual PSA assays remains high in France. A changing practice to limit over-diagnosis and over-treatment seems to be emerging. This type of analysis should be renewed and extended to the monitoring of these indicators together with data available in cancer registries.

**Mots-clés :** Cancer de la prostate, Dosage du PSA, Biopsie de la prostate  
// **Keywords:** Prostate cancer, PSA testing, Prostate biopsy

## Introduction

Depuis la diffusion du dosage sérique du PSA (*prostate-specific antigen*), utilisé pour la détection et le suivi du cancer de la prostate (CaP), l'incidence annuelle du CaP en France a évolué de 20 000 cas au début des années 1990 à 53 465 cas en 2009 (99,4/100 000 hommes-années, taux standardisé monde). Le taux de mortalité standardisé monde a diminué de 18,1/100 000 hommes-années en 1990 à 10,2/100 000 (8 876 hommes) en 2012<sup>1,2</sup>. Ces évolutions seraient dues aux progrès thérapeutiques et à la large utilisation du dosage du PSA, qui a engendré une augmentation du nombre de CaP diagnostiqués, dont les CaP latents à moindre risque létal<sup>3</sup>. Mais les résultats contradictoires et discutés de deux essais contrôlés randomisés sur le dépistage en termes de bénéfice de mortalité, ainsi que les complications liées aux traitements du CaP alimentent un débat autour du sur-diagnostic et du sur-traitement<sup>4-8</sup>.

En France, la Haute Autorité de santé (HAS) a jugé en 2010 que le bénéfice, en termes de réduction de mortalité globale, d'un dépistage systématique par le dosage du PSA sérique n'était pas démontré<sup>8</sup>, et que « chez un homme asymptomatique, il n'est pas recommandé de proposer un dépistage du cancer de la prostate »<sup>(1)</sup>. Or, le pourcentage d'hommes de 40 ans et plus sans CaP repéré et ayant au moins un dosage annuel du PSA était en 2011 l'un des plus élevés au monde (30,4%)<sup>9</sup>. Un autre débat s'ouvre aussi sur une éventuelle augmentation de la proportion de CaP découverts à un stade localement avancé ou métastatique, en miroir d'une diminution des prescriptions de dosage des PSA<sup>10-12</sup>. Par ailleurs, comme expliqué dans un autre article de ce numéro<sup>13</sup>, l'évolution des modalités de réalisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique permettent de mieux détecter des foyers de CaP agressif avant biopsie.

L'objectif principal de cette étude était de décrire, à partir des données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram), les tendances récentes des prescriptions de dosage du PSA et de réalisation de biopsies de la prostate chez des hommes sans CaP connu et, en corollaire, celle de CaP nouvellement pris en charge. L'évolution de l'utilisation de l'IRM chez les hommes sans CaP connu est également décrite.

## Matériel et méthodes

### Source de données

Le Sniiram rassemble, au niveau individuel, des informations sur les prescriptions et prestations remboursées aux assurés des différents régimes et, à l'aide d'un chaînage, celles concernant leurs éventuelles hospitalisations, fournies par le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information). Ainsi, il est possible de repérer la survenue de certaines maladies par les diagnostics codés lors des séjours hospitaliers ou par l'existence d'une affection de longue durée (ALD)<sup>14</sup>. Le Sniiram contient aussi des référentiels et des tables de nomenclatures spécifiques qui permettent de repérer, entre autres, les actes médico-chirurgicaux (CCAM : classification commune des actes médicaux), les dosages biologiques (NABM : nomenclature des actes de biologie) et les médicaments remboursés.

### Mode de sélection des patients et informations utilisées

La population étudiée était celle des assurés de 40 ans ou plus du régime général, hors sections locales mutualistes et autres régimes, entre 2009 et 2015, soit environ 73% des hommes de cette classe d'âge : 10,5 millions en 2009 et 11,9 millions en 2015. Cette restriction de population est due à l'incomplétude du statut vital dans le Sniiram pour les autres régimes et, pour certains d'entre eux, des ALD.

Le repérage dans le Sniiram des assurés porteurs d'un CaP défini comme pris en charge, c'est à dire « diagnostiqué et surveillé ou traité », était fondé sur la première occurrence, dont la date était considérée comme date de diagnostic d'au moins un des critères suivants entre 2008 et 2015 : présence d'un code CIM-10 (Classification internationale des maladies – 10<sup>e</sup> révision) de CaP (C61) pour l'ALD ou, lors d'un séjour hospitalier, en diagnostic principal (DP) ou associé significatif (DAS) ; existence de traitements spécifiques du CaP : vésiculo-prostatectomie, pulpectomie testiculaire, curiethérapie, séance de chimiothérapie ou de radiothérapie avec un diagnostic relié (DR) de CaP ou remboursement de médicament spécifique du traitement du CaP (analogues et antagonistes de la GnRH, antiandrogènes, œstrogènes, estramutine, nouvelles hormonothérapies). Les codes de CaP *in situ* (D07.5) ou de tumeur à évolution imprévisible ou inconnue de la prostate (D40.0) ont été également pris en compte pour les diagnostics hospitaliers. Le repérage des CaP nouvellement diagnostiqués une année donnée était fondé sur l'absence des critères de définition d'un CaP l'année précédente, dont 2008 pour les cas incidents de 2009.

(1) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps\\_format2cllc\\_kc\\_prostate\\_vfinale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2cllc_kc_prostate_vfinale.pdf)

Le dosage du PSA total ou libre était identifié par ses codes spécifiques dans la NABM. Les codes de la CCAM étaient utilisés pour identifier les biopsies de la prostate ainsi que les IRM de l'abdomen et du petit bassin, avec ou sans injection intraveineuse de produit de contraste ou avec six séquences et plus.

### Méthodes d'analyse

Les nombres d'hommes ayant eu au moins un dosage du PSA ou une biopsie une année donnée, hors CaP repéré au moment des actes, ont été rapportés, respectivement, à la population des hommes de 40 ans et plus sans CaP retrouvés et à celle des hommes avec au moins un test du PSA, une biopsie ou un CaP pris en charge.

L'analyse du pourcentage d'hommes ayant fait au moins une IRM dans l'année a porté sur tous les hommes sans CaP connu mais avec au moins un dosage du PSA ou une biopsie. La plupart des hommes avec biopsie avaient eu un dosage de PSA avant. Seules les données sur trois années entières plus l'année en cours étant accessibles dans le Sniiram, les résultats portant sur les années 2009 à 2012 proviennent d'études antérieures utilisant des méthodes similaires. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS® Entreprise Guide 4.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis).

L'exploitation des données du Sniiram par la CnamTS a été approuvée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil).

## Résultats

### Évolutions

La proportion des hommes de 40 ans et plus, sans CaP repérable dans le Sniiram et ayant eu au moins un dosage de PSA dans l'année, a connu une relative stabilité, autour de 30%, entre 2009 et 2011, puis a diminué pour atteindre 26,9% en 2014. Mais cette proportion est remontée à 28,9% en 2015, représentant 3,4 millions d'hommes (tableau 1). Cette ré-augmentation s'observait surtout chez les hommes de 65-74 ans, avec une proportion dépassant 50%. Elle demeurait toujours élevée (33%) pour les hommes de 85 ans et plus. Sur une période de trois ans (2013-2015), 48% des hommes de 40 ans et plus avaient eu au moins un dosage du PSA, et ils étaient autour de 90% entre 65 et 79 ans.

La proportion d'hommes avec au moins une biopsie de la prostate a diminué, passant de 0,57% en 2009 à 0,38% en 2014 puis 0,41% en 2015, soit 48 700 hommes (tableau 2).

Le taux des hommes présentant un CaP nouvellement pris en charge repérable dans notre étude demeurait stable, légèrement inférieur à 0,4% entre 2009 et 2015 (tableau 3).

### Utilisation de l'IRM

Comparativement aux hommes n'ayant pas réalisé de dosage du PSA, les IRM de l'abdomen et du petit bassin avec injection intraveineuse de produit de contraste étaient plus fréquentes chez les hommes

Tableau 1

### Nombre et pourcentage d'hommes sans cancer de la prostate connu ayant au moins un dosage du PSA dans l'année, France, 2009-2015

Âge (ans)	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2013-2015
	n*	%	%												
40-44	0,056	3,1	0,059	3,2	0,060	3,3	0,055	3,3	0,053	3,2	0,055	2,9	0,059	3,1	8,1
45-49	0,150	8,7	0,158	9,1	0,160	9,0	0,140	8,5	0,134	8,1	0,134	7,4	0,143	7,9	19,7
50-54	0,396	26,0	0,403	26,2	0,406	26,0	0,357	23,9	0,347	22,7	0,352	21,5	0,389	23,0	50,3
55-59	0,538	37,4	0,537	37,7	0,529	37,1	0,468	33,9	0,453	32,6	0,452	30,9	0,489	32,9	67,4
60-64	0,612	47,7	0,655	48,2	0,656	47,9	0,592	43,8	0,571	42,5	0,564	40,1	0,596	42,5	82,3
65-69	0,451	53,4	0,469	54,3	0,515	54,2	0,515	49,8	0,547	49,0	0,583	49,4	0,665	53,1	89,7
70-74	0,399	55,9	0,404	56,8	0,397	56,4	0,376	52,1	0,382	51,4	0,393	49,7	0,436	53,8	93,1
75-79	0,304	53,4	0,308	54,2	0,308	53,9	0,292	48,7	0,298	48,6	0,304	46,5	0,328	49,6	87,9
80-84	0,167	46,3	0,175	46,7	0,179	46,1	0,178	40,7	0,182	40,4	0,190	40,4	0,206	42,5	77,6
≥85	0,082	33,9	0,088	34,2	0,091	33,3	0,095	28,5	0,101	28,3	0,107	30,9	0,120	32,7	59,4
<b>Total 50-69</b>	<b>1,997</b>	<b>39,3</b>	<b>2,064</b>	<b>39,8</b>	<b>2,105</b>	<b>39,7</b>	<b>1,932</b>	<b>36,7</b>	<b>1,918</b>	<b>35,6</b>	<b>1,951</b>	<b>34,3</b>	<b>2,140</b>	<b>36,7</b>	<b>70,8</b>
<b>Total</b>	<b>3,154</b>	<b>30,0</b>	<b>3,256</b>	<b>30,5</b>	<b>3,300</b>	<b>30,4</b>	<b>3,068</b>	<b>28,7</b>	<b>3,068</b>	<b>28,2</b>	<b>3,134</b>	<b>26,9</b>	<b>3,433</b>	<b>28,9</b>	<b>47,6</b>

\* Million.

Source : Sniiram.

Champ : France entière, bénéficiaires du régime général hors sections locales mutualistes.

PSA : *Prostate-specific antigen*.

Tableau 2

**Nombre et pourcentage d'hommes sans cancer de la prostate connu ayant fait l'objet d'au moins une biopsie de la prostate dans l'année, France, 2009-2015**

Âge (années)	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
40-44	77	0,00	92	0,01	99	0,01	71	0,00	78	0,00	82	0,00	56	0,00
45-49	677	0,04	638	0,04	644	0,04	530	0,03	452	0,03	405	0,02	428	0,02
50-54	3 582	0,24	3 436	0,22	3 358	0,21	2 706	0,18	2 342	0,15	2 326	0,14	2 451	0,15
55-59	9 107	0,63	8 451	0,59	8 102	0,57	6 314	0,46	5 640	0,41	5 568	0,38	5 892	0,40
60-64	14 498	1,13	14 244	1,05	14 003	1,02	10 812	0,80	10 221	0,76	9 439	0,67	9 680	0,69
65-69	12 308	1,46	11 639	1,35	12 919	1,36	11 230	1,08	11 399	1,02	11 479	0,97	13 099	1,05
70-74	10 665	1,49	9 917	1,39	9 387	1,33	7 800	1,08	7 563	1,02	7 443	0,94	8 369	1,03
75-79	6 184	1,09	5 781	1,02	5 795	1,01	4 694	0,78	4 688	0,76	4 643	0,71	5 206	0,79
80-84	2 306	0,64	2 272	0,61	2 224	0,57	2 035	0,46	2 070	0,46	2 012	0,43	2 420	0,50
≥85	952	0,39	906	0,35	905	0,33	856	0,26	850	0,24	958	0,28	1 113	0,30
<b>Total 50-69</b>	<b>39 495</b>	<b>0,78</b>	<b>37 770</b>	<b>0,73</b>	<b>30 382</b>	<b>0,72</b>	<b>31 062</b>	<b>0,59</b>	<b>29 602</b>	<b>0,55</b>	<b>28 812</b>	<b>0,51</b>	<b>31 122</b>	<b>0,53</b>
<b>Total</b>	<b>60 356</b>	<b>0,57</b>	<b>57 376</b>	<b>0,54</b>	<b>57 436</b>	<b>0,53</b>	<b>47 048</b>	<b>0,44</b>	<b>45 303</b>	<b>0,42</b>	<b>44 355</b>	<b>0,38</b>	<b>48 714</b>	<b>0,41</b>

Source : Sniiram.

Champ : France entière, bénéficiaires du régime général hors sections locales mutualistes.

Tableau 3

**Nombre et pourcentage d'hommes avec un cancer de la prostate nouvellement pris en charge au cours de l'année n, France, 2009-2015**

Âge (années)	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	n	%	n	%	n	%	n	n	n	%	n	%	n	%
40-44	97	0,01	128	0,01	131	0,01	501	0,03	337	0,02	306	0,02	293	0,02
45-49	374	0,02	355	0,02	394	0,02	746	0,05	474	0,03	428	0,02	437	0,02
50-54	1 549	0,10	1 538	0,10	1 476	0,09	1 659	0,11	1 394	0,09	1 430	0,09	1 507	0,09
55-59	4 021	0,28	3 947	0,28	3 782	0,27	3 614	0,26	3 154	0,23	3 330	0,23	3 385	0,23
60-64	7 267	0,57	7 196	0,53	7 366	0,54	6 395	0,47	6 204	0,46	6 176	0,44	6 419	0,46
65-69	7 299	0,86	6 985	0,81	7 852	0,83	7 663	0,74	8 063	0,72	8 549	0,72	9 726	0,78
70-74	7 646	1,07	7 256	1,02	6 997	0,99	6 269	0,87	6 675	0,90	6 941	0,88	7 752	0,96
75-79	6 322	1,11	6 082	1,07	5 809	1,02	5 341	0,89	5 888	0,96	5 991	0,92	6 501	0,98
80-84	3 887	1,08	4 069	1,09	3 561	0,92	3 822	0,87	4 401	0,97	4 432	0,94	4 738	0,98
≥85	2 922	1,21	3 370	1,32	2 635	0,96	3 566	1,07	3 908	1,10	4 121	1,19	4 288	1,17
<b>Total 50-69</b>	<b>20 136</b>	<b>0,40</b>	<b>19 666</b>	<b>0,38</b>	<b>20 476</b>	<b>0,39</b>	<b>19 331</b>	<b>0,37</b>	<b>18 815</b>	<b>0,35</b>	<b>19 485</b>	<b>0,34</b>	<b>21 037</b>	<b>0,36</b>
<b>Total</b>	<b>41 384</b>	<b>0,38</b>	<b>40 926</b>	<b>0,38</b>	<b>40 003</b>	<b>0,37</b>	<b>39 576</b>	<b>0,37</b>	<b>40 498</b>	<b>0,37</b>	<b>41 704</b>	<b>0,36</b>	<b>45 046</b>	<b>0,38</b>

Source : Sniiram.

Champ : France entière, bénéficiaires du régime général hors sections locales mutualistes.

sans CaP connu et ayant effectué au moins un dosage du PSA. Leur fréquence était particulièrement élevée avant biopsie (tableau 4) puisque la proportion des hommes ayant eu au moins une IRM avec une injection est passée de 18% en 2013 à 27% en 2015.

## Discussion

### Évolution des prescriptions de dosage du PSA et des réalisations de biopsies

Entre 2008 et 2011, années de publication des premiers résultats des essais cliniques randomisés

ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) et PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*), régulièrement actualisés<sup>4,5</sup>, et de la réaffirmation par la HAS de sa recommandation précédente de ne pas dépister, il n'a pas été observé de diminution de la proportion d'hommes sans CaP repérables dans le Sniiram et réalisant au moins un dosage annuel du PSA. Cette proportion est demeurée stable, entre 30% et 31%, puis elle a connu une diminution de 2012 à 2014 avant une légère augmentation en 2015. Cette diminution peut s'expliquer

Tableau 4

**Proportion d'hommes sans cancer de la prostate connu ayant eu au moins une IRM selon l'existence ou non d'un dosage du PSA ou d'une biopsie dans l'année et selon l'année, France**

	N	IRM		
		Avec injection	Sans injection	Avec 6 séquences
		% (n)	% (n)	% (n)
<b>2013</b>				
Hors PSA*	7 817 634	0,4	0,1	0,1
Au moins un dosage de PSA*	3 068 278	1,1	0,3	0,1
Avant une biopsie*	45 303	18,0	1,6	0,2
<b>2014</b>				
Hors PSA*	8 522 529	0,4	0,1	0,2
Au moins un dosage de PSA*	3 134 473	1,3	0,3	0,3
Avant une biopsie*	44 355	23,9	1,8	0,4
<b>2015</b>				
Hors PSA*	8 445 136	0,5	0,2	0,4
Au moins un dosage de PSA*	3 432 859	1,8	0,4	0,5
Avant une biopsie*	48 714	27,0	2,0	0,5

N : nombre total d'hommes de 40 ans et plus concernés.

\* Sans cancer de la prostate pris en charge avant la date de l'IRM.

PSA : *Prostate-specific antigen*.

par un début de modification des pratiques médicales, suite aux recommandations et à la diffusion des premiers chiffres sur le nombre excessif de dosages du PSA en France<sup>15</sup>. Elle a aussi été observée aux Pays-Bas et dans plusieurs études aux États-Unis, suite aux recommandations de l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) de 2012. Celle-ci préconisait de ne plus doser le PSA dans un objectif de dépistage, quel que soit l'âge, mettant en avant les résultats contradictoires des essais randomisés, le nombre de CaP à faible risque révélés et la morbidité potentielle des traitements<sup>16-18</sup>.

Mais ces résultats doivent être nuancés. Même si l'augmentation de 2015 ne retrouve pas les niveaux des années 2009-2011, les pourcentages restent néanmoins très élevés chez les plus âgés, alors que toutes les recommandations (HAS et Association française d'urologie) incitent à limiter la prescription de PSA aux personnes symptomatiques et surtout à limiter la répétition des tests au-delà de 75 ans. De plus, cette étude montre un taux de couverture très élevé du dosage du PSA sur trois ans (2013-2015) : 48% pour les hommes de 50 ans et plus et 71% pour ceux âgés de 50-69 ans. Par rapport à une étude similaire sur la période 2008-2010<sup>15</sup>, on observe un accroissement de ce taux : par exemple, pour les hommes de 65-69 ans, il est passé de 83% à 90%. Près des deux tiers des hommes de plus de 75 ans connaissent au moins un dosage du PSA sur cette période de trois ans. Une étude à partir du Sniiram rapporte que le test du PSA est le plus souvent prescrit par un médecin généraliste (88%), associé (95%) à d'autres examens (neuf en moyenne) correspondant à un « bilan de santé », ce qui tend à confirmer que la plupart de ces examens sont prescrits à titre systématique<sup>19</sup>.

La proportion des hommes sans CaP connu ayant réalisé au moins une biopsie connaît une diminution entre 2009 et 2012, puis semble se stabiliser. Il est aussi décrit une stabilité de la proportion d'hommes ayant réalisé une biopsie après la publication des recommandations de l'USPSTF en 2012 aux États-Unis (2000-2012), comme au Canada (2008-2013)<sup>18,20</sup>.

Depuis le début des années 2010, l'IRM a gagné en capacité d'identification du CaP et d'évaluation de son extension<sup>13</sup>. La proportion des IRM avec injection avant biopsie de la prostate est en forte augmentation. Ceci peut expliquer, en partie, la diminution du nombre de biopsies, compte-tenu de l'utilisation de ces examens plus performant dans le repérage des cancers agressifs<sup>13</sup>. Ce type d'analyse sur la place de l'IRM est amené à être renouvelé et à se prolonger par le suivi des cohortes d'hommes ayant – ou non – effectué des tests PSA et des biopsies, en examinant notamment l'individualisation des intervalles entre les dosages, la biopsie et le CaP pris en charge.

Parmi les hommes bénéficiaires du régime général ou d'une section locale mutualiste, l'effectif de bénéficiaires avec une nouvelle ALD pour CaP, légèrement supérieur à 40 000 depuis 2004, a chuté en 2012 pour se stabiliser à 35 000 en 2013 et 2014 (données disponibles sur le site de l'Assurance maladie <http://www.ameli.fr>). Ce nombre est donc inférieur à celui de 44 000 retrouvé par notre étude qui, de plus, n'inclut pas les hommes couverts par les sections locales mutualistes. Ceci pourrait traduire l'existence de CaP pris en charge sans demande d'ALD spécifique. Par ailleurs, le taux de CaP nouvellement pris en charge dans la population de l'étude demeure stable depuis 2009, alors qu'une diminution est notée dans

certaines pays depuis la diffusion des recommandations de l'USPSTF, surtout pour les CaP indolents<sup>10,11</sup>.

Les cancers incidents de l'étude incluent ceux découverts sur examen anatomopathologique du matériel récupéré lors du traitement chirurgical d'une hypertrophie bénigne, en théorie sans biopsie antérieure<sup>9</sup>. Dans cette étude, on dénombreait presque autant d'hommes avec un CaP nouvellement pris en charge que d'hommes ayant eu une biopsie (tableaux 2 et 3), ce qui laisse suggérer qu'un CaP est identifié quasiment à chaque biopsie ; cela est probablement surestimé et pourrait être dû à la prise en compte de CaP sans biopsie préalable et au calcul sur années calendaires. Une étude similaire sur année glissante et ne portant que sur les hommes avec un PSA puis une biopsie rapporte une proportion de 48% d'hommes avec un CaP pris en charge après une biopsie<sup>9</sup>.

### Forces et limites

Les données analysées sont issues de bases de données médico-administratives, avec les limites classiques concernant leur recueil, leur codage et leur exhaustivité, ainsi que l'absence de données cliniques et biologiques. Le chaînage avec d'autres bases de données spécifiques (données d'enquêtes, de registres...) permettrait d'apporter ces informations cliniques et d'enrichir les résultats. Une sous-estimation de la proportion des dosages de PSA est possible, car ceux réalisés en secteur hospitalier, hors consultation externe, ne sont pas individualisables. Mais la proportion de dosages effectués à l'hôpital est probablement minime dans un contexte de dépistage. Il n'est pas possible de savoir si le dosage du PSA était prescrit dans une situation de dépistage ou en raison de facteurs de risque particuliers ou de la présence de symptômes cliniques évocateurs. Certains dosages des PSA peuvent avoir été réalisés dans le cadre d'une surveillance pour des patients ayant un CaP connu mais non repérable dans le Sniiram. D'après l'algorithme de sélection des patients, les CaP non traités (anciens ou nouveaux) qui n'auraient pas bénéficié d'ALD spécifique et n'auraient pas été hospitalisés entre 2008 et 2015 pour un problème en rapport avec ce CaP ne peuvent être repérés.

### Conclusion

En conclusion, les résultats de cette étude montrent que les dosages du PSA restent fréquents en France, en particulier chez les hommes âgés, et ce malgré les recommandations émises par les autorités sanitaires portant sur l'absence d'intérêt du dépistage systématique du CaP. Néanmoins, une évolution des pratiques visant à limiter le sur-diagnostic et le sur-traitement semble amorcée. Elle ne s'accompagne pas pour le moment d'une baisse des cas incidents repérables dans le Sniiram, malgré une baisse du nombre d'ALD. L'utilisation et la place des IRM dans la démarche diagnostique et de prise en charge, en plein essor, et l'harmonisation de la qualité de leur réalisation doivent encore être évaluées. Une étude des personnes présentant un CaP pris en charge avec une durée de suivi importante devrait être

conduite pour tenter d'isoler les stratégies thérapeutiques destinées aux CaP avancés ou métastasés et en suivre les évolutions. Ceci devrait permettre de repérer une éventuelle augmentation de la proportion des CaP détectés à un stade avancé, dans le cas d'une diminution des dosages du PSA. ■

### Références

- [1] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L. French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2014;62(2):95-108.
- [2] Grosclaude P. Prostate. In: Grosclaude P, Remontet L, Bélot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. p. 247-53. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11316](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11316)
- [3] Lucia MS, Bokhoven Av. Temporal changes in the pathologic assessment of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012;(45):157-61.
- [4] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, *et al*; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427906/>
- [5] Andriole GL, Crawford DE, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, *et al*; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 Years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):125-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260132/>
- [6] Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1795-6.
- [7] Tuppin P, Samson S, Fagot-Campagna A, Lukacs B, Alla F, *et al*. Prostate cancer outcomes in France: treatments, adverse effects and two-year mortality. *BMC Urol*. 2014;14:48. <http://bmcuro.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2490-14-48>
- [8] Haute Autorité de santé (HAS). Dépistage du cancer de la prostate. Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. Rapport d'orientation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. 50 p. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_961182/fr/depistage-du-cancer-de-la-prostate-analyse-critique-des-articles-issus-des-etudes-erspc-et-plco-publies-en-mars-2009](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_961182/fr/depistage-du-cancer-de-la-prostate-analyse-critique-des-articles-issus-des-etudes-erspc-et-plco-publies-en-mars-2009)
- [9] Tuppin P, Samson S, Fagot-Campagna A, Lukacs B, Alla F, Allemand H, *et al*. Dosage du PSA, biopsie, cancer et hypertrophie bénigne de la prostate en France. *Prog Urol*. 2014;24(9):572-80.
- [10] Weiner AB, Matulewicz RS, Eggner SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 doi: 10.1038/pcan.2016.30
- [11] Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, *et al*. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA*. 2015;314(19):2054-61.
- [12] Herget KA, Patel DP, Hanson HA, Sweeney C, Lowrance WT. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. *Cancer Med*. 2016;5(1):136-41.
- [13] Rouvière O. Faut-il réaliser une IRM multiparamétrique avant chaque biopsie de prostate ? *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;(39-40):706-11. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_3.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_3.html)

[14] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2010;58(4):286-90.

[15] Tuppin P, Samson S, Perrin P, Ruffion A, Millat B, Weill A, et al. Consommation du dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) en France chez les hommes sans cancer de la prostate déclaré (2008-2010). *Bull Cancer*. 2012;99(5):521-7

[16] Zeliadt SB, Hoffman RM, Etzioni R, Gore JL, Kessler LG, Lin DW. Influence of publication of US and European prostate cancer screening trials on PSA testing practices. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):520-3.

[17] Van der Meer S, Kollen BJ, Hirdes WH, Steffens MG, Hoekstra-Weebers JE, Nijman RM, et al. Impact of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) on prostate-specific antigen (PSA) testing by Dutch general practitioners. *BJU Int*. 2013;112(1):26-31.

[18] Wallner LP, Hsu JW, Loo RK, Palmer-Toy DE, Schottinger JE, Jacobsen SJ. Trends in Prostate-specific Antigen screening,

prostate biopsies, urology visits, and prostate cancer treatments from 2000 to 2012. *Urology*. 2015;86(3):498-505.

[19] Tuppin P, Leboucher C, Peyre-Lanquar G, Lamy PJ, Gabach P, Rébillard X. Analyse des prescriptions de PSA total et libre en France entre 2012 et 2014. Soumis.

[20] Haute Autorité de santé – Institut national du cancer. Liste des actes et prestations : ALD n°30. Cancer de la prostate. Saint-Denis La Plaine: HAS ; Boulogne Billancourt: INCa; 2012. 13 p. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/lap\\_kc\\_prostate\\_version\\_pour\\_web\\_validee\\_031208\\_cg.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/lap_kc_prostate_version_pour_web_validee_031208_cg.pdf)

#### Citer cet article

Tuppin P, Leboucher C, Dougé M, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Descotes JL, et al. Dépistage individuel du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus, France, 2009-2015. Données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;(39-40):700-6. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_2.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_2.html)

## ARTICLE // Article

### FAUT-IL RÉALISER UNE IRM MULTIPARAMÉTRIQUE AVANT CHAQUE BIOPSIE DE PROSTATE ?

// SHOULD MULTIPARAMETRIC MRI BE PERFORMED PRIOR TO EACH PROSTATE BIOPSY?

Olivier Rouvière<sup>1,2,3</sup> ([olivier.rouviere@chu-lyon.fr](mailto:olivier.rouviere@chu-lyon.fr))

<sup>1</sup> Hospices civils de Lyon, Service d'imagerie urinaire et vasculaire, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

<sup>2</sup> Université de Lyon ; Université Lyon 1, Faculté de médecine Lyon-Est, Lyon, France

<sup>3</sup> Inserm, U1032, LabTau, Lyon, France

Soumis le 04.07.2016 // Date of submission: 07.04.2016

#### Résumé // Abstract

Le rôle de l'IRM multiparamétrique (IRM-mp) dans la prise en charge du cancer de la prostate est en pleine mutation. Si elle garde un rôle (limité) dans le bilan d'extension local, elle est de plus en plus utilisée pour la détection de foyers de cancer agressif avant biopsie. Chez les patients aux antécédents de biopsie négative avec un doute persistant de cancer de la prostate, la littérature montre clairement une augmentation du taux de détection des cancers agressifs lorsque des biopsies ciblées sont ajoutées aux biopsies systématiques. En conséquence, la plupart des sociétés savantes recommandent la réalisation d'une IRM-mp avant re-biopsie. La valeur ajoutée de l'IRM-mp est moins nette dans la population des patients adressés pour une première série de biopsie, mais plusieurs études multicentriques contrôlées sont en cours pour quantifier son apport. Il est logique de proposer une IRM-mp à l'entrée en surveillance active pour détecter un cancer agressif qui aurait été manqué par les biopsies initiales, et la plupart des recommandations vont dans ce sens. Il manque encore des données pour préciser le rôle de l'IRM-mp pendant la durée de la surveillance active. Pour l'heure, la plupart des sociétés savantes ne recommandent pas de se passer des biopsies systématiques lorsque l'IRM-mp est négative. Ce dernier point reste controversé et épineux puisque la valeur prédictive négative de l'IRM-mp dépend de la prévalence du cancer. Chaque population cible devra donc être étudiée avec soin pour déterminer si l'IRM-mp peut ou non éviter des biopsies inutiles.

*The role of multiparametric MRI (mp-MRI) in the management of prostate cancer is rapidly evolving. Although MRI plays a (limited) role in prostate cancer staging, it is increasingly used to detect aggressive cancer foci before biopsy. In patients with persistent suspicion of prostate cancer in spite of negative biopsy, existing literature clearly shows that adding targeted biopsies to systematic biopsies increases the detection rate of aggressive cancers. As a consequence, most guidelines from scientific institutions recommend performing mp-MRI before repeat biopsy. The added value of mp-MRI is less clear in biopsy-naïve patients, but several ongoing multicentric controlled trials may assess it in the future. It seems logical to propose mp-MRI at enrolment in active surveillance to detect aggressive cancers that could have been missed by the systematic biopsy, and most guidelines recommend it. There are no clear data to assess the role of mp-MRI during active surveillance period. As yet, most scientific institutions do not recommend omitting systematic biopsy when mp-MRI is negative. This remains a controversial and complex issue as mp-MRI negative predictive value depends on cancer*

prevalence. Therefore, it will be necessary to carefully evaluate each target population before assessing whether mp-MRI can avoid useless prostate biopsies or not.

**Mots-clés :** Cancer de la prostate, IRM, Biopsie de prostate, Surveillance active  
**// Keywords:** Prostate cancer, MRI, Prostate biopsy, Active surveillance

## Introduction

Parce que le cancer de la prostate est réputé mal visible en imagerie, son diagnostic se fait par des biopsies dites « systématisées », c'est-à-dire réalisées dans des positions prédéfinies qui quadrillent la glande de manière systématique. Ces biopsies « aveugles » sont faites par voie endorectale et échantillonnent surtout la partie postérieure de la zone périphérique de la prostate. Elles exposent donc à un double risque : une sous-détection de tumeurs agressives, notamment en position antérieure, et un sur-diagnostic fortuit de foyers de cancers indolents qui ne nécessitent pas d'être traités. Par ailleurs, le cancer de la prostate étant histologiquement hétérogène, les biopsies systématisées peuvent mal refléter l'agressivité et le volume des cancers détectés<sup>1,2</sup>.

Pendant longtemps, l'IRM (imagerie par résonance magnétique) prostatique a reposé sur l'imagerie pondérée en T2 et a été confinée à l'évaluation de l'extension locale du cancer de la prostate. Si sa spécificité est excellente, sa sensibilité reste faible pour les envahissements extra-glandulaires de petite taille<sup>3</sup>. En conséquence, elle n'est conseillée qu'en cas de tumeur à haut risque, ou, au minimum, en cas de tumeur contenant un contingent majoritaire de grade 4 de Gleason (score  $\geq 7$ )<sup>4</sup>.

L'apparition de nouvelles séquences dites « fonctionnelles » (spectroscopie <sup>1</sup>H, imagerie de perfusion, imagerie de diffusion) il y a une quinzaine d'années a provoqué un net changement de paradigme dans l'utilisation de l'IRM de la prostate<sup>5</sup>. Grâce à ces nouvelles séquences, et surtout grâce à leur combinaison dans ce qu'il est désormais convenu d'appeler l'IRM multiparamétrique (IRM-mp), il est possible de détecter et de localiser avec fiabilité les cancers agressifs. Ceci a ouvert la voie à l'utilisation de l'IRM-mp en amont des biopsies pour localiser les zones suspectes et guider ainsi les prélèvements. Après un temps de scepticisme<sup>6</sup>, les urologues prescrivent de plus en plus d'IRM-mp, comme l'ont montré deux études françaises récentes<sup>7,8</sup>.

Dans un contexte de controverse quant à l'utilité ou non d'un dépistage du cancer de la prostate, l'apport de l'IRM-mp avant biopsie de la prostate nécessite d'être évalué précisément. Cet article résume les connaissances, les incertitudes et les recommandations actuelles quant à la place de l'IRM-mp dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate.

## Données des corrélations aux pièces de prostatectomie

Les études corrélant les données de l'IRM-mp aux pièces de prostatectomie ont montré que trois

facteurs principaux influençaient le taux de détection du cancer de la prostate en IRM-mp : le volume (les grosses tumeurs étant mieux détectées que les petites), l'agressivité (les cancers de score de Gleason  $\geq 7$  étant mieux détectés que les cancers de score  $\leq 6$ ) et la forme histologique (les tumeurs denses, c'est-à-dire composées uniquement de tissu tumoral, étant mieux visibles que les tumeurs infiltrantes, où les glandes tumorales se mélangent aux glandes normales)<sup>9-12</sup>. Dans une série de 175 IRM-mp relues par deux lecteurs indépendants, les taux de détection étaient, pour les tumeurs Gleason  $\leq 6$ , de 21-29% et 49-60% pour un volume de moins et de plus de 0,5 cc, respectivement ; pour les tumeurs Gleason 7, de 56-63% et 88-92% pour un volume de moins et de plus de 0,5 cc, respectivement ; et de 96% pour les tumeurs Gleason  $\geq 8$ <sup>11</sup>. Dans une autre étude, les taux de détection étaient de 88% pour les tumeurs Gleason  $\geq 7$  de plus de 1 cc *versus* 82% pour les tumeurs Gleason  $\leq 6$  et de volume de 0,5-1 cc<sup>12</sup>.

Ces bons résultats peuvent laisser penser que l'IRM-mp est le chaînon manquant idéal entre le taux de PSA (antigène spécifique de la prostate) et les biopsies de la prostate et qu'elle pourrait utilement guider les biopsies vers les zones suspectes. Cependant, la valeur d'un test diagnostique dépend aussi de la population dans laquelle il est utilisé, et notamment de la prévalence du cancer dans cette population. Il convient donc d'évaluer l'apport de l'IRM-mp dans chaque population cible.

## IRM-mp avant biopsie chez les patients sans antécédents de cancer de la prostate

Une méta-analyse récente a montré que les biopsies ciblées sur des anomalies IRM-mp après fusion écho/IRM détectaient significativement plus de cancers cliniquement significatifs que les biopsies systématisées (taux médian 33,3% *versus* 23,6%). Le nombre médian de prélèvements nécessaires pour diagnostiquer un patient avec un cancer agressif était également plus faible (9,2 *versus* 37,1). La médiane de la différence absolue des taux de détection était de 6,8% (fourchette de 0,9 à 41,4%), et toujours en faveur des biopsies ciblées<sup>13</sup>.

Dans une autre méta-analyse, non limitée aux méthodes de guidage utilisant une fusion écho/IRM, les biopsies ciblées offraient une meilleure détection des cancers cliniquement significatifs que les biopsies systématisées (sensibilité relative de 1,20 (intervalle de confiance à 95% [1,09-1,32]) et une plus faible détection des cancers non significatifs (sensibilité relative de 0,56 [0,37-0,85]). Cependant, la meilleure détection des cancers cliniquement significatifs était marquée chez les patients aux antécédents de biopsies

négatives (sensibilité relative de 1,54 [1,05-2,57]) mais non retrouvée chez les patients sans antécédent de biopsie (sensibilité relative de 1,10 [1,00-1,22]). Il y avait une tendance à la sous-détection par les biopsies ciblées des cancers non significatifs dans les deux sous-groupes (sensibilité relative respective de 0,82 [0,03-21,4] et 0,51 [0,25-1,04]), mais la différence entre biopsies ciblées et systématisées n'était pas significative<sup>14</sup>. Une autre revue systématique a également conclu que les biopsies ciblées amélioraient la détection du cancer chez les patients aux antécédents de biopsie négative, mais pas chez ceux adressés pour une première biopsie<sup>15</sup>.

La différence entre ces deux groupes de patients s'explique par le fait que les tumeurs localisées dans des parties de la glande mal échantillonnées par les biopsies systématisées (moitié antérieure, extrême apex et extrême base) sont concentrées chez les patients aux antécédents de biopsie négative. Logiquement, la valeur ajoutée des biopsies ciblées est plus difficile à mettre en évidence dans la population de patients adressés pour première biopsie, et elle dépendra beaucoup des critères de sélection de ces patients. Ceci peut expliquer les résultats contradictoires des essais randomisés monocentriques ayant étudié l'apport des biopsies ciblées chez les patients adressés pour une première biopsie<sup>16,17</sup>.

Plusieurs essais contrôlés multicentriques sont actuellement en cours pour évaluer l'apport des biopsies guidées chez les patients adressés pour une première biopsie. En France, l'étude MRI-FIRST regroupe 16 centres hospitaliers publics et privés. Tous les patients auront une IRM-mp avant biopsie. Les patients seront biopsiés par deux opérateurs : l'un n'ayant pas eu connaissance des données de l'IRM-mp et qui devra réaliser 12 biopsies systématisées, et l'autre qui devra obtenir trois biopsies guidées par cible IRM (dans la limite de deux cibles maximum). Les patients avec une IRM-mp négative auront 12 biopsies systématisées seulement. Le critère de jugement principal est le taux de cancer Gleason  $\geq 7$  détecté par les biopsies systématisées et ciblées, après relecture centralisée des lames. L'inclusion des 275 patients prévus s'est terminée en août 2016. L'étude PRECISION est quant à elle une étude multicentrique internationale. Elle propose une randomisation des patients adressés pour première biopsie de la prostate. La moitié des patients aura 12 biopsies systématisées et l'autre moitié aura une IRM-mp au préalable. Les patients avec une IRM-mp anormale auront quatre biopsies ciblées par lésion suspecte (avec une limite de trois lésions ciblées, soit 12 biopsies maximum). Ceux ayant une IRM-mp négative n'auront pas de biopsie. Le critère de jugement principal est le taux de cancer Gleason  $\geq 7$  détecté dans les deux bras. L'étude a commencé en janvier 2016 et doit recruter 470 patients sur une période de 18 mois.

## IRM et surveillance active

La « surveillance active » repose sur le fait qu'une large proportion des cancers de la prostate diagnostiqués sont peu agressifs et ne représentent pas une

menace pour la vie du patient. Ils ne doivent donc pas être traités, les traitements actuels induisant un risque non négligeable d'impuissance et d'incontinence urinaire. En revanche, le patient doit être surveillé et un traitement actif proposé en cas de progression du cancer. Il ne s'agit donc pas d'une absence de traitement, mais d'un concept qui repousse le moment du traitement chez les patients avec un cancer jugé à faible risque, tout en restant (en théorie) dans la fenêtre de curabilité de la maladie<sup>18</sup>.

La surveillance active est désormais largement présente dans les différentes recommandations internationales. Elle se heurte cependant à un double écueil : la définition de critères précis, d'une part pour la sélection des patients relevant de cette surveillance et, d'autre part, pour la décision de traitement. Les critères d'entrée et de sortie de la surveillance active reposent pour l'instant uniquement sur le taux de PSA (taux absolu et cinétique de progression), le toucher rectal et les biopsies systématisées (score de Gleason, nombre de prélèvements positifs et longueur d'envahissement de chaque biopsie). En France, les critères de l'étude SURACAP sont largement utilisés (Stade  $< T2b$  au TR, taux de PSA  $< 10$  ng/mL, score de Gleason  $\leq 6$  sur les biopsies systématisées, pas plus de trois biopsies positives sur 12 et pas plus de 3 mm de cancer sur chaque biopsie positive)<sup>19</sup>. D'autres auteurs acceptent davantage de biopsies positives, voire des cancers de Gleason 7 (3+4) jugés de petit volume<sup>20</sup>.

Cependant, les biopsies systématisées restent insuffisantes dans l'appréciation du volume tumoral et de l'agressivité du cancer de prostate. Parmi les patients ayant des biopsies systématisées montrant des données compatibles avec une surveillance active et qui ont choisi la prostatectomie radicale, 14% avaient une tumeur de stade  $\geq T3$  et 43% avaient un cancer de score de Gleason  $\geq 7$ <sup>14</sup>. L'un des enjeux actuels reste donc d'améliorer les critères de sélection de la surveillance active pour ne pas faire perdre une chance de guérison à des patients dont le cancer a été sous-estimé, en volume ou en agressivité, par les biopsies systématisées. L'IRM-mp, grâce à ses bons taux de détection des tumeurs agressives, pourrait jouer ce rôle de filtre à l'entrée de la surveillance active. Une méta-analyse récente arrive à cette conclusion<sup>14</sup>, mais les données sur ce sujet restent encore limitées.

Les modalités de suivi des patients en surveillance active (et notamment le rythme des biopsies de contrôle) restent encore très mal codifiées. Il n'y a pas assez de données dans la littérature pour savoir quel rôle l'IRM-mp jouera dans cette surveillance, et notamment si elle pourra permettre de déclencher des biopsies en cas de progression ou, au contraire, d'éviter des biopsies en cas de résultat négatif<sup>14</sup>.

## Le problème de la valeur prédictive négative de l'IRM-mp

Lorsqu'elle est réalisée avant biopsie, l'IRM-mp peut être utilisée de deux façons différentes. Jusqu'à

présent, elle a été utilisée pour sensibiliser les biopsies : elle induit des biopsies ciblées en plus des biopsies systématisées ; un patient avec une IRM-mp négative a des biopsies systématisées malgré tout. Certains auteurs ont proposé d'utiliser l'IRM pour décider des biopsies<sup>21</sup>. Dans cette stratégie, un patient avec une IRM-mp négative n'a pas de biopsie du tout. En cas d'IRM positive, seules des biopsies ciblées sont réalisées.

Le choix entre ces deux stratégies dépend de la valeur prédictive négative (VPN) de l'IRM-mp. Étant donné les bons taux de détection des cancers agressifs en IRM-mp, la seconde stratégie est séduisante. Elle permettrait d'éviter de nombreuses biopsies inutiles. Cependant, le problème est plus épineux qu'il n'y paraît. La VPN d'un test dépend en effet de la prévalence de la maladie : plus la prévalence augmente, plus la VPN diminue. La VPN ne peut pas non plus s'envisager seule. La valeur prédictive positive (VPP) du test, qui varie en sens inverse de la VPN, doit aussi être prise en compte. Une revue systématique de la littérature est actuellement en cours sur ce sujet, sous l'égide du comité des recommandations de l'Association européenne d'urologie. Ses résultats préliminaires (non encore publiés) suggèrent que le couple VPP/VPN de l'IRM-mp pour la détection des cancers de prostate (quel que soit leur score de Gleason) serait de 43%/88% pour une prévalence de 30% et de 64%/76% pour une prévalence de 50%. La littérature est trop hétérogène pour apprécier finement la VPP/VPN pour les cancers de score de Gleason  $\geq 7$ .

Sans présager de la façon dont évolueront les recommandations internationales sur ce sujet, une population pourrait bénéficier de la VPN de l'IRM-mp : celle des patients en cours de surveillance active. Si une sélection rigoureuse (incluant une IRM-mp) a été faite à l'entrée de la surveillance active, alors la prévalence de cancers agressifs doit être (très) basse dans cette population. La VPN de l'IRM-mp sera donc (très) élevée et les biopsies de suivi pourraient être évitées si l'IRM-mp reste négative. Ceci mérite cependant d'être confirmé par les données expérimentales.

## Le problème de la reproductibilité de l'interprétation de l'IRM-mp

L'IRM-mp doit suivre un protocole rigoureux<sup>22</sup> et son interprétation reste difficile. En effet, les différentes séquences peuvent donner des résultats contradictoires difficiles à interpréter. Par ailleurs, beaucoup de lésions bénignes peuvent avoir un aspect proche de celui des cancers. En raison de ce chevauchement des aspects des lésions bénignes et malignes, il n'est généralement pas possible de caractériser les anomalies visibles comme formellement bénignes ou malignes. On en est donc réduit à leur attribuer un score de suspicion (de 1 à 5). La pertinence de ce score dépend beaucoup de l'expérience du radiologue<sup>23</sup>. Il est ainsi fondamental que l'IRM-mp soit réalisée et interprétée par un radiologue entraîné.

En 2012, la Société européenne d'urologie a proposé un score standardisé (score PIRADS), qui a été révisé en 2015, en collaboration avec le Collège américain de radiologie<sup>24</sup>. Malheureusement, la reproductibilité inter-lecteurs des scores PIRADS reste imparfaite<sup>25,26</sup>. L'utilisation de seuils quantitatifs pourrait améliorer la reproductibilité de l'interprétation<sup>27</sup>, mais les bons résultats obtenus par les études préliminaires méritent d'être confirmés à grande échelle.

## Recommandations actuelles

Le tableau ci-après recense le rôle de l'IRM-mp avant biopsie dans les principales recommandations internationales sur le cancer de la prostate<sup>4,19,28,29</sup>. La plupart des sociétés savantes recommandent désormais de réaliser une IRM-mp avant re-biopsie en cas de première biopsie négative. La plupart évoquent aussi un rôle potentiel de l'IRM-mp à l'entrée ou en cours de surveillance active. Seules les recommandations britanniques du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ont franchi le pas de ne pas recommander de re-biopsie si l'IRM-mp est négative (à la condition que le TR soit normal et que la biopsie initiale n'ait pas montré de néoplasie intra-épithéliale de haut grade ou de prolifération acinaire atypique (ASAP)).

## Conclusion

Il est désormais acquis qu'une IRM-mp doit être réalisée avant re-biopsie, lorsque la première série de biopsies a été négative et que la suspicion de cancer persiste. La valeur ajoutée de l'IRM-mp chez les patients adressés pour leur première biopsie reste débattue et devrait être clarifiée par les études prospectives multicentriques MRI-FIRST et PRECISION actuellement en cours.

Il paraît logique de proposer une IRM-mp au début de la surveillance active pour s'assurer que le patient ne présente pas de cancer agressif. Le rôle de l'IRM-mp en cours de surveillance active reste à définir. Un point crucial de la recherche des prochaines années portera certainement sur la façon d'éviter des biopsies inutiles. La VPN de l'IRM-mp est en cours d'évaluation. Si elle n'est pas jugée suffisante, son association au taux de PSA ou aux nouveaux marqueurs sériques sera peut-être utile<sup>30,31</sup>. Il faut cependant se souvenir que la valeur prédictive d'un test dépend de la prévalence de la maladie et chaque population de patients dans laquelle l'IRM-mp pourrait permettre d'éviter des biopsies devra être définie avec soin. En l'état des connaissances actuelles, et en attendant les résultats des études multicentriques en cours, l'IRM-mp ne doit pas être considérée comme l'examen qui décide si une biopsie est justifiée ou non.

Enfin, la reproductibilité de l'interprétation de l'IRM-mp reste imparfaite. Il est donc fondamental que toute IRM-mp soit réalisée et interprétée par un radiologue entraîné. ■

## Principales recommandations françaises et internationales concernant l'utilisation de l'IRM multiparamétrique avant biopsie de prostate

Organisme	Année	Recommandation sur la réalisation d'une IRM avant biopsie	Référence
Association française d'urologie (AFU)	2013	<p><b>Avant la première biopsie</b> : « La détection tumorale par IRM avant une première série de biopsies est en cours d'évaluation. »</p> <p><b>Avant re-biopsie</b> : « En cas de suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate, la réalisation d'une IRM avant des nouvelles biopsies prostatiques permet d'orienter les prélèvements sur les zones considérées comme suspectes (amélioration de la détection des cancers de la prostate dans les zones mal échantillonnées par les biopsies systématisées, détection des lésions antérieures) »</p> <p><b>Surveillance active</b> : « L'IRM est en cours d'évaluation pour affiner les critères d'inclusion. (...) La nécessité de renouveler les biopsies de contrôle est discutée, surtout en cas d'IRM estimée normale. »</p>	[19] <a href="http://www.urofrance.org">http://www.urofrance.org</a>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2014	<p><b>Avant re-biopsie</b> : « Envisager une IRM-mp pour les hommes avec une biopsie négative (10-12 carottes) pour définir si une autre biopsie est nécessaire.</p> <p>Ne pas proposer d'autre biopsie si l'IRM-mp est négative, sauf si les facteurs de risque listés dans la recommandation 1.2.5 sont présents *.</p> <p><b>Surveillance active</b> : « À l'entrée en surveillance active, réaliser une IRM-mp si cela n'a pas déjà été fait avant la biopsie.</p> <p>En cas de changement clinique ou du taux de PSA pendant la surveillance active, ré-évaluer la prostate par IRM-mp et/ou re-biopsie. »</p>	<a href="https://www.nice.org.uk">https://www.nice.org.uk</a>
European Association of Urology (EAU) European Society for Radiotherapy & Oncology (ESRO) International Society of Geriatric Oncology (SIOG)	2016	<p><b>Avant re-biopsie</b> : « Réaliser une IRM-mp si la suspicion clinique de cancer de la prostate persiste malgré des biopsies négatives. Pendant la nouvelle série de biopsies, réaliser des biopsies systématisées et des biopsies ciblées sur toute lésion visible sur l'IRM-mp. »</p> <p><b>Surveillance active</b> : « À ce jour, l'IRM-mp ne peut pas remplacer les biopsies de suivi et ne doit pas être utilisée seule pour déclencher un traitement actif. »</p>	[4] <a href="https://uroweb.org">https://uroweb.org</a>
European Society for Medical Oncology (ESMO)	2015	<p><b>Avant re-biopsie</b> : « Avant re-biopsie, une IRM-mp est recommandée pour permettre une biopsie guidée par IRM ou par fusion entre IRM et échographie transrectale. »</p>	[22] <a href="http://www.esmo.org">http://www.esmo.org</a>
American Urological Association (AUA)	2013	Pas de mention de l'utilisation de l'IRM avant biopsie.	<a href="http://www.auanet.org">http://www.auanet.org</a>
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2016	<p><b>Surveillance active</b> : « La surveillance active peut inclure des tests ancillaires comme l'IRM-mp ou les tests génomiques, qui sont encore en évaluation. Ces tests peuvent être réalisés quand les données cliniques sont discordantes avec les données histologiques, et pourraient être utiles pour l'identification de cancers occultes ou d'une progression tumorale chez les patients à risque. Ces tests pourraient aussi être utiles quand la décision de surveillance ou de traitement actif est incertaine (par exemple en cas de cancer de score de Gleason 3+4 de petit volume). L'IRM-mp ne doit pas être utilisée en remplacement d'une nouvelle biopsie. »</p>	[23] <a href="http://www.asco.org">http://www.asco.org</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2016	<p><b>Avant re-biopsie</b> : « Envisager une IRM-mp pour rechercher un cancer antérieur et/ou agressif si le taux de PSA augmente après une biopsie négative. »</p> <p><b>Surveillance active</b> : « L'IRM-mp peut être utilisée pour mieux stratifier le risque des hommes pour lesquels une surveillance active est envisagée.</p> <p>Une nouvelle biopsie doit être envisagée si l'IRM-mp suggère un cancer agressif ou si le taux de PSA augmente, bien qu'aucun de ces paramètres ne soit parfaitement fiable pour détecter une progression tumorale. »</p>	<a href="https://www.nccn.org">https://www.nccn.org</a>

\* Facteurs de risque : présence de néoplasie intra-épithéliale de haut grade ou de prolifération acinaire atypique (ASAP) sur la biopsie, ou toucher rectal anormal.

### Références

[1] Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, Angiolilli D, Raber M, Roscigno M, *et al.* Is extended and saturation biopsy necessary? *Int J Urol.* 2010;17:432-47.

[2] Rouvière O, Gelet A, Crouzet S, Chapelon JY. Prostate focused ultrasound focal therapy – Imaging for the future. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:721-7.

[3] de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-45.

[4] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, de Santis M, *et al.* EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. 2016. 46 p. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>

- [5] Lemaitre L, Rouvière O, Penna-Renard R, Villers A, Puech P. L'IRM du cancer de la prostate: un changement de paradigme. *J Radiol.* 2008;89:1053-64.
- [6] Heidenreich A. Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *Eur Urol.* 2011;59(4):495-7.
- [7] Tuppin P, Leboucher C, Samson S, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Rebillard X. Vers une évolution des pratiques de détection et de prise en charge du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus en France (2009-2014) ? *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;(9):156-63. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=12877](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12877)
- [8] Renard-Penna R, Rouvière O, Puech P, Borgogno C, Abbas L, Roy C, *et al.* Current practice and access to prostate MR imaging in France. *Diagn Interv Imaging.* 2016. pii: S2211-5684(16)30145-0. doi: 10.1016/j.diii.2016.06.010.
- [9] Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, *et al.* Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection – Histopathologic correlation. *Radiology.* 2010;255:89-99.
- [10] Vargas HA, Akin O, Shukla-Dave A, Zhang J, Zakian KL, Zheng J, *et al.* Performance characteristics of MR imaging in the evaluation of clinically low-risk prostate cancer: a prospective study. *Radiology.* 2012;265:478-87.
- [11] Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mege-Lechevallier F, *et al.* Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013;23:2019-29.
- [12] Kim JY, Kim SH, Kim YH, Lee HJ, Kim MJ, Choi MS. Low-risk prostate cancer: the accuracy of multiparametric MR imaging for detection. *Radiology.* 2014;271:435-44.
- [13] Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, *et al.* Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A systematic review. *Eur Urol.* 2015;68:8-19.
- [14] Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68:438-50.
- [15] van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, *et al.* Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: A systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol.* 2014;32:847-58.
- [16] Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, *et al.* A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur Urol.* 2016;69:149-56.
- [17] Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, *et al.* Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: A randomized study. *Urol Oncol.* 2015;33:17.e1-7.
- [18] Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: Current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol.* 2016;13:205-15.
- [19] Salomon L, Bastide C, Beuzebec P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, *et al.* Les membres du CCAFU. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2013;23 Suppl 2:S69-101.
- [20] Ploussard G, Isbarn H, Briganti A, Sooriakumaran P, Surcel CI, Salomon L, *et al.* Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients. *Urol Oncol.* 2015;33:71.e1-9.
- [21] Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, *et al.* Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:197-206.
- [22] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, *et al.* ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22:746-57.
- [23] Niaf E, Lartizien C, Bratan F, Roche L, Rabilloud M, Mege-Lechevallier F, *et al.* Prostate focal peripheral zone lesions: characterization at multiparametric MR imaging – Influence of a computer-aided diagnosis system. *Radiology.* 2014;271:761-9.
- [24] 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.* 2016;69:16-40.
- [25] Vache T, Bratan F, Mege-Lechevallier F, Roche S, Rabilloud M, Rouvière O. Characterization of prostate lesions as benign or malignant at multiparametric MR imaging: Comparison of three scoring systems in patients treated with radical prostatectomy. *Radiology.* 2014;272:446-55.
- [26] Muller BG, Shih JH, Sankineni S, Marko J, Rais-Bahrami S, George AK, *et al.* Prostate cancer: Interobserver agreement and accuracy with the revised Prostate Imaging Reporting and Data System at multiparametric MR Imaging. *Radiology.* 2015;277:741-50.
- [27] Hoang Dinh A, Melodelima C, Souchon R, Lehaire J, Bratan F, Mege-Lechevallier F, *et al.* Quantitative analysis of prostate multiparametric MR images for detection of aggressive prostate cancer in the peripheral zone: A multiple imager study. *Radiology.* 2016;280(1):117-27.
- [28] Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v69-77.
- [29] Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdai B, Cooperberg MR, *et al.* Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2016;34:2182-90.
- [30] Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, *et al.* Combination of PI-RADS score and PSA density predicts biopsy outcome in biopsy naïve patients. *BJU Int.* 2016 Mar 2. doi: 10.1111/bju.13465.
- [31] Kelly RS, Vander Heiden MG, Giovannucci E, Mucci LA. Metabolomic biomarkers of prostate cancer: Prediction, diagnosis, progression, prognosis, and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:887-906.

#### Citer cet article

Rouvière O. Faut-il réaliser une IRM multiparamétrique avant chaque biopsie de prostate ? *Bull Epidemiol Hebd.* 2016; (39-40):706-11. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_3.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_3.html)

## INFECTIONS GÉNITO-URINAIRES ET RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE : ÉTUDE EPICAP

// GENITO-URINARY INFECTIONS AND PROSTATE CANCER RISK: THE FRENCH EPICAP STUDY

Miguel Marous<sup>1</sup>, Sylvie Cénéé<sup>1</sup>, Xavier Rebillard<sup>2</sup>, Brigitte Trétarre<sup>3</sup>, Jean-Pierre Bringer<sup>4</sup>, François Iborra<sup>5</sup>, Thibaud Murez<sup>6</sup>, Marie Sanchez<sup>1</sup>, Florence Menegaux<sup>1</sup> (florence.menegaux@inserm.fr)

<sup>1</sup> Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Cesp) – Inserm, Université Paris-Sud, Université Versailles Saint-Quentin, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

<sup>2</sup> Service d'urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France

<sup>3</sup> Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France

<sup>4</sup> Polyclinique Saint Privat, Béziers, France

<sup>5</sup> Cabinet d'urologie du Polygone, Montpellier, France

<sup>6</sup> CHU, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

Soumis le 05.07.2016 // Date of submission: 07.05.2016

### Résumé // Abstract

**Introduction** – Les infections génito-urinaires, dont la prostatite, augmenteraient le risque de cancer de la prostate en raison de l'inflammation chronique qu'elles pourraient induire. Nous avons étudié l'association entre plusieurs infections génito-urinaires et le risque de survenue d'un cancer de la prostate (CaP) à partir des données de l'étude EPICAP.

**Méthodes** – EPICAP est une étude cas-témoins réalisée en population générale dans le département de l'Hérault entre 2012 et 2014. Au total, 819 cas incidents et 879 témoins ont été inclus. Les facteurs de risque établis ou suspectés de CaP, ainsi que les antécédents personnels d'infections génito-urinaires (prostatite, urétrite, orchi-épididymite, pyélonéphrite aiguë) ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire standardisé lors d'un entretien individuel. Les odds ratios (OR) et leur intervalle de confiance à 95% ont été estimés à l'aide d'une régression logistique non conditionnelle.

**Résultats** – Globalement, 139 (18%) cas et 98 (12%) témoins ont déclaré avoir au moins un antécédent personnel d'infection génito-urinaire (OR=1,64 [1,23-2,20]). Ce risque était d'autant plus élevé que le nombre d'infections augmentait (p-tendance <0,05). Les antécédents personnels de prostatite chronique et de pyélonéphrite aiguë augmentaient plus spécifiquement le risque de survenue d'un CaP (OR=2,95 [1,26-6,92] et OR=2,66 [1,29-5,51], respectivement).

**Conclusion** – Nos résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'inflammation chronique, générée par des antécédents d'infections génito-urinaires, pourrait jouer un rôle dans la carcinogenèse prostatique.

**Introduction** – Genitourinary infections, including prostatitis, may increase the risk of prostate cancer due to chronic inflammation they may cause. We investigated the association between several genitourinary infections and the occurrence of prostate cancer (PCa) based on data from the EPICAP study.

**Methods** – EPICAP is a population-based case-control study conducted in the Hérault district in France, between 2012 and 2014. A total of 819 incident cases and 879 controls were included. During a personal interview, a standardized questionnaire was used to collect data about known or suspected risk factors of PCa, and personal history of genitourinary infections (prostatitis, urethritis, orchi-epididymitis, acute pyelonephritis). Odds Ratios (OR) and their 95% confidence interval were estimated using multivariate unconditional logistic regression.

**Results** – Overall, 139 (18%) cases and 98 (12%) controls reported having at least one personal history of genitourinary infections (OR=1.64 [1.23-2.20]). The risk increased with the number of infections (p-trend<0.05). The association was specifically observed with personal history of chronic prostatitis and acute pyelonephritis (OR=2.95 [1.26-6.92] and OR=2.66 [1.29-5.51], respectively).

**Conclusion** – Our results support the hypothesis that chronic inflammation, generated by a personal history of genitourinary infections, may play a role in prostate carcinogenesis.

**Mots-clés** : Cancer de la prostate, Infections génito-urinaires, Prostatite, Inflammation

// **Keywords**: Prostate cancer, Genitourinary infections, Prostatitis, Inflammation

### Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) est le premier cancer chez l'homme dans les pays industrialisés, avec une incidence annuelle en France de 98 pour 100 000 hommes, soit 53 917 nouveaux cas diagnostiqués en 2011<sup>1</sup>.

Malgré une morbidité et une mortalité relativement importantes (près de 9 000 décès en France en 2011)<sup>2</sup>, seuls l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de CaP sont des facteurs de risques établis pour ce cancer et, en dehors de ces facteurs, son étiologie reste largement inexpliquée. Des études chez

des migrants ont montré que les taux d'incidence dans des populations chinoises ou japonaises vivant aux États-Unis étaient beaucoup plus élevés que ceux observés dans leur pays natal, suggérant l'influence de facteurs environnementaux (au sens large du terme) ou liés au mode de vie<sup>3</sup>.

Les grandes pistes de recherche actuelles concernant l'étiologie du cancer de la prostate se concentrent autour du rôle de l'environnement, des infections et de l'inflammation chronique, des hormones et du métabolisme, ainsi que des facteurs de prédisposition génétique, avec un intérêt croissant à l'égard des interrelations complexes qui pourraient exister entre ces différents facteurs.

L'inflammation chronique a été associée au développement de plusieurs cancers *via* un agent infectieux ou environnemental spécifique<sup>4,5</sup>. Dans ce contexte, l'inflammation chronique de la prostate pourrait participer à la carcinogénèse prostatique<sup>6,7</sup>. En effet, la présence d'infiltrats inflammatoires localisés près de zones d'atrophie inflammatoire proliférative (PAI) et de néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN), considérées comme des lésions prostatiques pouvant être précancéreuses, a contribué à renforcer l'hypothèse d'un lien possible entre l'inflammation chronique prostatique et le cancer de la prostate<sup>6-8</sup>.

De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que les infections à tropisme prostatique pourraient également jouer un rôle dans la carcinogénèse prostatique en raison d'un éventuel rôle propre ou de l'inflammation chronique qu'elles entraîneraient<sup>9,10</sup>. Parmi ces infections, les infections sexuellement transmissibles et les antécédents personnels de prostatite ont fait l'objet d'une attention croissante ces 20 dernières années, et certaines ont été associées positivement au risque de survenue du CaP<sup>11-13</sup>. Cependant, les résultats étaient contradictoires d'une étude à l'autre et peu d'entre elles ont approfondi le lien observé avec les antécédents personnels de prostatite, notamment sur le caractère aigu ou chronique de la prostatite, le nombre de prostatites, le délai de survenue entre la prostatite et celle du CaP, ou encore sur leur rôle dans l'agressivité du CaP. Seule une étude canadienne récente a étendu l'étude des antécédents personnels de prostatite à d'autres infections génito-urinaires basses comme l'urétrite et l'orchi-épididymite<sup>14</sup>. Aucune étude ne s'est intéressée à des infections urinaires hautes comme la pyélonéphrite aiguë.

Dans ce contexte, notre objectif était d'étudier le rôle de plusieurs infections génito-urinaires et leur combinaison dans le risque de survenue du cancer de la prostate à partir des données de l'étude EPICAP (EPIdémologie du CAncer de la Prostate).

## Matériel et méthode

L'étude EPICAP dans le département de l'Hérault (France) entre 2012 et 2014. Son objectif général était d'étudier le rôle des facteurs environnementaux

et génétiques dans la survenue des cancers de la prostate<sup>15</sup>.

### Sélection des sujets

Les cas éligibles étaient tous les cas incidents, histologiquement confirmés, âgés de moins de 75 ans, ayant eu un premier diagnostic de CaP en 2012-2013 et résidant dans le département de l'Hérault au moment du diagnostic. Les cas étaient identifiés par recherche active et en temps réel par trois infirmières de recherche clinique dans l'ensemble des établissements et cabinets d'urologie du département prenant en charge ce type de patients.

Les témoins éligibles étaient des hommes âgés de moins de 75 ans, résidant dans le département de l'Hérault et ne déclarant pas de CaP au moment de leur inclusion dans l'étude.

Les témoins étaient identifiés par tirage au sort par un institut de sondage (Ipsos) à partir de fichiers d'appels intégrant les listes téléphoniques blanches et rouges. Des quotas ont été définis pour l'âge et la catégorie socioprofessionnelle (CSP). Les témoins étaient appariés aux cas par fréquence d'âge (classes d'âge de 5 ans). Ainsi, la distribution par âge des témoins reflétait la distribution par âge des cas de cancer. La répartition par CSP du groupe témoin reflétait la répartition par CSP de l'ensemble du département, connue d'après le recensement de la population, afin d'éviter des problèmes de sélection.

Au total, parmi les 1 098 cas et 1 109 témoins éligibles, 819 cas et 879 témoins ont été inclus, soit des taux de participation respectifs de 75% et 79% (figure).

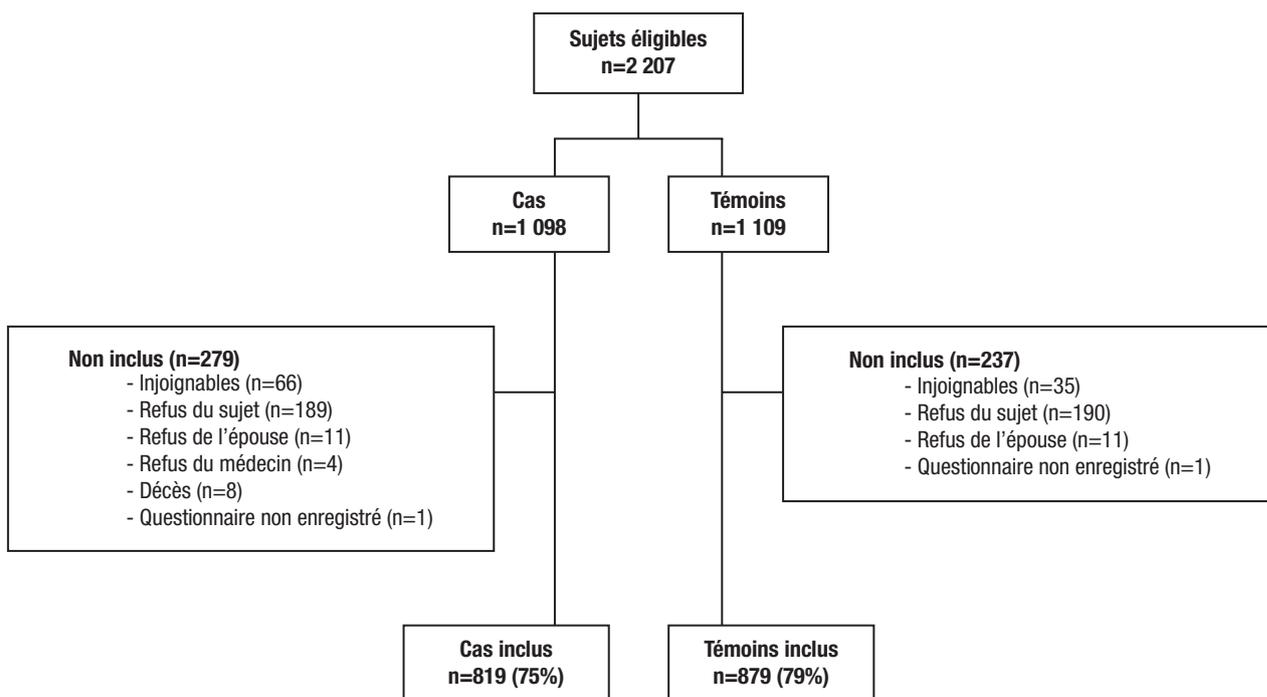
### Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par les infirmières de recherche clinique au domicile des participants (cas et témoins) au cours d'un entretien en face-à-face assisté par ordinateur : système CAPI (*Computer Assisted Personal Interview*). Les conditions du recueil des données étaient analogues pour les cas et les témoins. À l'issue de l'entretien, des mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour de hanches) ainsi qu'un prélèvement sanguin ou, à défaut, un recueil de salive ont été effectués.

Le questionnaire général standardisé permettait de recueillir des informations détaillées sur les caractéristiques sociodémographiques usuelles, les antécédents personnels médicaux et les traitements médicamenteux, l'historique du poids au cours de la vie, les antécédents familiaux de cancer, le mode de vie (consommations d'alcool et de tabac, activité physique), l'histoire résidentielle et l'histoire professionnelle complète.

Parmi les antécédents personnels d'infections génito-urinaires, des informations concernant les antécédents de prostatite, d'urétrite, d'orchi-épididymite et de pyélonéphrite aiguë ont été recueillies. Pour les antécédents de prostatite, le caractère aigu ou chronique ainsi que la date de survenue étaient également demandés.

## Diagramme de flux de la population de l'étude EPICAP



Les données médicales spécifiques aux cas ont été recueillies par les infirmières de recherche clinique à partir du dossier médical des urologues au moment du diagnostic et complétées *a posteriori* par les données du registre des cancers de l'Hérault (valeur du PSA – *prostate-specific antigen* – au diagnostic, score de Gleason, stade TNM et traitements réalisés).

### Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS® version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis).

Les antécédents d'infections génito-urinaires du groupe 1 ont été définis comme avoir eu au moins un antécédent de prostatite, d'urétrite ou d'orchio-épididymite. Les antécédents d'infections génito-urinaires du groupe 2 comprenaient ceux du groupe 1 plus les antécédents de pyélonéphrite aiguë.

Les odds ratios (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide d'une régression logistique non conditionnelle, afin d'étudier les associations entre les infections génito-urinaires et le risque de cancer de la prostate. L'ensemble des analyses a été systématiquement ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate. Des ajustements complémentaires sur la consommation régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, la présence d'une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et l'indice de masse corporelle (IMC) ont également été réalisés.

Les analyses ont également été réalisées en fonction de l'agressivité tumorale définie par le score de Gleason (score faible : Gleason <7, score intermédiaire : Gleason égal à 7, score élevé : Gleason >7

ou 4+3). Ces analyses ont été effectuées à l'aide d'une régression logistique multinomiale non conditionnelle.

Plusieurs analyses de sensibilité ont également été réalisées afin de tester la robustesse de nos résultats. Nous avons notamment restreint le groupe des témoins à ceux ayant déclaré avoir eu un antécédent de dépistage du CaP normal afin de nous affranchir le plus possible des témoins qui pourraient être des cas potentiels, compte tenu de la fréquence de la maladie. Nous avons également restreint notre groupe témoins à ceux ayant déclaré avoir bénéficié de plus de cinq dosages de PSA afin de nous permettre de limiter un éventuel biais de détection.

### Résultats

Les caractéristiques de la population d'étude sont décrites dans le tableau 1. Parmi les 819 cas inclus, 340 (42%) avaient un score de Gleason faible, 282 (34%) un score intermédiaire et 183 (22%) un score élevé.

La distribution d'âge des cas par classes de cinq ans était similaire à celle observée chez les témoins ( $p=0,14$ ) et un âge moyen de 65 ans était observé pour les cas et les témoins ( $p=0,53$ ). La population d'étude était d'origine caucasienne pour 86% des cas et 88% des témoins ( $p=0,23$ ). Le niveau d'éducation était comparable entre les cas et les témoins, avec près de la moitié des sujets non titulaires du baccalauréat ( $p=0,37$ ). L'IMC mesuré au moment de l'entretien était également comparable entre les cas et les témoins ( $p=0,91$ ). En revanche, les cas avaient plus fréquemment déclaré un antécédent personnel d'hypertrophie bénigne de la prostate que les témoins ( $p=0,0004$ ).

Tableau 1

## Caractéristiques de la population d'étude

	Cas n=819 (%)	Témoins n=879 (%)	p-value <sup>a</sup>
<b>Score de Gleason<sup>b</sup></b>			
<7	340 (41,6)	–	
7	282 (34,4)	–	
>7	183 (22,3)	–	
<b>Âge (années)</b>			
<55	48 (5,9)	59 (6,7)	0,14
[55-60[	99 (12,1)	99 (11,3)	
[60-65[	217 (26,5)	201 (22,9)	
[65-70[	274 (33,5)	285 (32,4)	
≥70	181 (22,1)	235 (26,7)	
<b>Origine ethnique</b>			
Caucasien	707 (86,3)	771 (87,7)	0,23
Ascendance africaine (DOM-TOM, Maghreb, Afrique noire)	101 (12,3)	103 (11,7)	
Autre	11 (1,3)	5 (0,6)	
<b>Antécédents familiaux de cancer de la prostate</b>			
Non	634 (77,9)	801 (91,4)	<0,0001
Oui	180 (22,1)	75 (8,6)	
1	158 (19,4)	68 (7,8)	
2 ou plus	22 (2,7)	7 (0,8)	
<b>Éducation (diplôme le plus élevé)</b>			
Aucun diplôme	70 (8,5)	72 (8,2)	0,37
CEP/BEP (seul) / CAP, BEP ou équivalent	376 (45,9)	436 (49,7)	
Baccalauréat ou brevet professionnel	113 (13,8)	110 (12,5)	
Baccalauréat + 2 ans / Diplôme supérieur	260 (31,7)	260 (29,6)	
<b>Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<25	297 (36,8)	316 (36,6)	0,91
[25-30[	377 (46,7)	395 (45,8)	
[30-35[	115 (14,2)	129 (15,0)	
35 et plus	19 (2,3)	23 (2,7)	
<b>Antécédent personnel d'hypertrophie bénigne de la prostate</b>			
Non	603 (76,0)	697 (82,0)	0,0004
Oui	190 (24,0)	153 (18,0)	

<sup>a</sup> Ajusté sur l'âge à l'inclusion sauf pour la variable âge.

<sup>b</sup> La classe « Gleason=7 » comprend les sujets pour lesquels les deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée ne sont pas connus ainsi que ceux pour lesquels les deux grades sont 3+4. La classe « Gleason >7 » comprend les sujets pour lesquels la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée est >7 ainsi que ceux pour lesquels les deux grades sont 4+3.

Comme attendu d'après la littérature, les antécédents familiaux de cancer de la prostate étaient plus fréquents chez les cas que chez les témoins ( $p < 0,0001$ ).

Le tableau 2 présente les associations entre chacune des infections génito-urinaires étudiées et le risque de survenue de CaP, ainsi que les associations pour l'ensemble des infections génito-urinaires. Avec une prévalence des antécédents personnels

de prostatite de 10% chez les cas et 7% chez les témoins, nous avons observé une association statistiquement significative entre un antécédent personnel de prostatite et le risque de cancer de la prostate (OR=1,49 ; IC95%: [1,05-2,12]). Cette association était spécifiquement observée chez les sujets ayant un antécédent personnel de prostatite chronique (OR=2,95 [1,26-6,92]). En revanche, aucune association n'a été observée avec le nombre de prostatites.

Tableau 2

## Associations entre infections génito-urinaires et cancer de la prostate

	Cas n=819 (%)	Témoins n=879 (%)	OR [IC95%] <sup>a</sup>
<b>Antécédent de prostatite</b>			
Non	735 (89,7)	816 (92,8)	1,00 référence
Oui	84 (10,3)	63 (7,2)	1,49 [1,05-2,12]
Aiguë (<3mois)	44 (5,5)	41 (4,7)	1,15 [0,73-1,80]
Chronique (≥3 mois)	20 (2,5)	8 (0,9)	2,95 [1,26-6,92]
Nombre de prostatites			
1	57 (7,0)	42 (4,8)	1,46 [0,95-2,23]
≥2	20 (2,5)	18 (2,1)	1,33 [0,68-2,60]
<b>Antécédent de pyélonéphrite aiguë</b>			
Non	791 (96,6)	861 (98,7)	1,00 référence
Oui	26 (3,2)	11 (1,3)	2,66 [1,29-5,51]
Nombre de pyélonéphrites aiguës			
1	19 (2,3)	9 (1,0)	2,49 [1,11-5,60]
≥2	6 (0,9)	2 (0,2)	3,44 [0,69-17,27]
<b>Antécédent de prostatite ou de pyélonéphrite aiguë</b>			
Non	712 (87,0)	802 (91,8)	1,00 référence
Oui	106 (13,0)	72 (8,2)	1,70 [1,21-2,39]
<b>Antécédent d'urétrite</b>			
Non	786 (96,0)	836 (97,4)	1,00 référence
Oui	26 (3,2)	22 (2,6)	1,17 [0,63-2,17]
<b>Antécédent d'orchite-épididymite</b>			
Non	765 (95,8)	835 (97,4)	1,00 référence
Oui	32 (4,02)	22 (2,6)	1,54 [0,87-2,71]
<b>Antécédent d'infection génito-urinaire du groupe 1</b>			
Non	671 (84,8)	745 (89,0)	1,00 référence
Oui	120 (15,2)	92 (11,0)	1,46 [1,08-1,98]
1	104 (13,2)	85 (10,2)	1,39 [1,01-1,91]
≥2	16 (2,0)	7 (0,8)	2,26 [0,90-5,68]
<b>Antécédent d'infection génito-urinaire du groupe 2</b>			
Non	650 (82,4)	733 (88,2)	1,00 référence
Oui	139 (17,6)	98 (11,8)	1,64 [1,23-2,20]
1	119 (15,1)	90 (10,8)	1,56 [1,15-2,12]
≥2	20 (2,5)	8 (1,0)	2,45 [1,04-5,76]

<sup>a</sup> Ajusté sur l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux de cancer de la prostate, le niveau d'études et l'indice de masse corporelle.  
OR : odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Une association significative était également observée avec un antécédent personnel de pyélonéphrite aiguë (OR=2,66 [1,29-5,51]). En revanche, aucune association n'a été observée avec les antécédents personnels d'urétrite ou d'orchite-épididymite.

Globalement, la prévalence de l'ensemble des infections génito-urinaires, dans notre population, était de 18% chez les cas et 12% chez les témoins. Avoir au moins un antécédent personnel d'infections génito-urinaires était significativement associé à une

augmentation du risque de CaP (OR=1,46 [1,08-1,98] pour les infections du groupe 1 et OR=1,64 [1,23-2,20] pour les infections du groupe 2 ; p-tendance <0,05) ; le risque augmentait avec le nombre d'infections (OR=2,26 [0,90-5,68] pour deux ou plus infections du groupe 1 et OR=2,45 [1,04-5,76] pour deux ou plus infections du groupe 2).

L'ensemble des associations était plus spécifiquement observé pour les cancers de faible score et pour ceux de score élevé (tableau 3). Avoir au moins

un antécédent personnel d'infections génito-urinaires était associé positivement aux cancers de faible grade (OR=2,19 [1,54-3,11]) et de grade élevé (OR=1,90 [1,21-2,98]), alors qu'aucune association n'était observée pour les cancers de score intermédiaire (OR=0,99 [0,64-1,53]).

## Discussion

Globalement, nous avons observé une association entre les antécédents d'infections génito-urinaires et le risque de survenue d'un CaP (OR=1,64 [1,23-2,20]). Cette association concernait spécifiquement les antécédents personnels de prostatite chronique (OR=2,95 [1,26-6,92]) et de pyélonéphrite aiguë

(OR=2,66 [1,29-5,51]). L'ensemble des associations était observé, en particulier pour les cancers de score faible et ceux de score élevé.

Ces résultats sont issus d'une étude cas-témoins réalisée en population générale dans le département de l'Hérault. Ce type d'étude est en effet bien adapté pour étudier simultanément un grand nombre de facteurs de risque, comme prévu dans le protocole EPICAP<sup>15</sup>. La réalisation d'une étude en population générale (recrutement exhaustif de cas incidents dans une zone géographique bien déterminée et recrutement raisonné de témoins en population), la mise en place de quotas sur l'âge (témoins comparables aux cas) et la CSP (témoins comparables à la population de l'Hérault), ainsi qu'un biais de survie limité

Tableau 3

### Associations entre infections génito-urinaires et cancer de la prostate en fonction du score de Gleason

	Témoins n=879 n (%)	Cancer de la prostate Score de Gleason <7		Cancer de la prostate Score de Gleason =7 <sup>a</sup>		Cancer de la prostate Score de Gleason >7 <sup>a</sup>	
		Cas n=340 n (%)	OR [IC95%] <sup>b</sup>	Cas n=282 n (%)	OR [IC95%] <sup>b</sup>	Cas n=183 n (%)	OR [IC95%] <sup>b</sup>
<b>Antécédent de prostatite</b>							
Non	816 (92,8)	292 (85,6)	1,00 référence	266 (94,3)	1,00 référence	164 (89,6)	1,00 référence
Oui	63 (7,2)	49 (14,4)	2,15 [1,42-3,27]	16 (5,7)	0,78 [0,44-1,39]	19 (10,4)	1,65 [0,95-2,87]
<b>Antécédent de pyélonéphrite aiguë</b>							
Non	861 (98,7)	326 (96,2)	1,00 référence	277 (98,2)	1,00 référence	175 (95,6)	1,00 référence
Oui	11 (1,3)	13 (3,8)	3,27 [1,41-7,55]	5 (1,8)	1,47 [0,50-4,31]	8 (4,4)	3,65 [1,43-9,35]
<b>Antécédent de prostatite ou de pyélonéphrite aiguë</b>							
Non	802 (91,8)	281 (82,7)	1,00 référence	262 (92,9)	1,00 référence	156 (85,3)	1,00 référence
Oui	72 (8,2)	59 (17,4)	2,04 [1,23-3,38]	20 (7,1)	0,82 [0,47-1,44]	27 (14,8)	2,46 [1,64-3,68]
<b>Antécédent d'urétrite</b>							
Non	836 (97,4)	328 (96,5)	1,00 référence	273 (97,5)	1,00 référence	173 (96,7)	1,00 référence
Oui	22 (2,6)	12 (3,5)	1,13 [0,52-2,45]	7 (2,5)	0,89 [0,36-2,19]	6 (3,3)	1,51 [0,58-3,89]
<b>Antécédent d'orchite-épididymite</b>							
Non	835 (97,4)	314 (94,9)	1,00 référence	265 (96,0)	1,00 référence	173 (97,7)	1,00 référence
Oui	22 (2,6)	17 (5,1)	1,92 [0,98-3,76]	11 (4,0)	1,51 [0,71-3,19]	4 (2,3)	0,97 [0,33-2,88]
<b>Antécédent d'infection génito-urinaire du groupe 1</b>							
Non	745 (89,0)	264 (80,0)	1,00 référence	246 (89,4)	1,00 référence	149 (86,1)	1,00 référence
Oui	92 (11,0)	66 (20,0)	1,98 [1,37-2,86]	29 (10,6)	0,95 [0,60-1,49]	24 (13,9)	1,46 [0,89-2,40]
<b>Antécédent d'infection génito-urinaire du groupe 2</b>							
Non	733 (88,2)	254 (77,4)	1,00 référence	243 (88,4)	1,00 référence	141 (81,5)	1,00 référence
Oui	98 (11,8)	74 (22,6)	2,19 [1,54-3,11]	32 (11,6)	0,99 [0,64-1,53]	32 (18,5)	1,90 [1,21-2,98]

<sup>a</sup> La classe « Gleason =7 » comprend les sujets pour lesquels les deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée ne sont pas connus ainsi que ceux pour lesquels les deux grades sont 3+4. La classe « Gleason >7 » comprend les sujets pour lesquels la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée est >7 ainsi que ceux pour lesquels les deux grades sont 4+3.

<sup>b</sup> Ajusté sur l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux de cancer de la prostate, le niveau d'études et l'indice de masse corporelle.

OR : odds ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

(huit décès, soit 0,7% des cas éligibles) ont permis de minimiser un possible biais de sélection et constituent ainsi une des forces de notre étude.

Toutefois, une limite de notre étude concerne l'auto-déclaration des antécédents personnels d'infections génito-urinaires, qui peut engendrer un possible biais de mémorisation ou de classement. Néanmoins, le recueil des données par questionnaire standardisé, les conditions d'entretien analogues chez les cas et les témoins, la spécificité des associations observées (antécédents personnels de prostatite chronique et de pyélonéphrite aiguë), une prévalence d'antécédents personnels de prostatite comparable à celle observée dans les pays d'Amérique du Nord<sup>16</sup> ainsi que la relation « dose-réponse » observée pour l'ensemble des infections génito-urinaires ont permis de minimiser ces biais potentiels.

Les résultats observés soulèvent également la possibilité d'un éventuel biais de détection. Néanmoins, le délai moyen entre les antécédents personnels de prostatite et la date de référence (date de diagnostic pour les cas et date de l'entretien pour les témoins) était de 16,7 ans chez les cas et de 10,7 ans chez les témoins ( $p=0,09$ ). De plus, les analyses réalisées chez les sujets n'ayant pas déclaré un antécédent personnel d'hyperplasie bénigne de la prostate, ainsi que l'analyse de sensibilité restreignant le groupe de témoins à ceux ayant déclaré avoir eu plus de cinq dosages de PSA, ne modifiaient pas nos résultats. L'ensemble de ces arguments va à l'encontre d'un éventuel biais de détection.

Après prise en compte de potentiels facteurs de confusion comme les antécédents familiaux de CaP, facteur de risque établi de CaP, ainsi que d'autres facteurs comme le niveau d'éducation, l'IMC ou encore un antécédent personnel d'hyperplasie bénigne de la prostate (plus fréquent chez les cas que chez les témoins), nos résultats restent inchangés.

À notre connaissance, 32 études se sont intéressées au rôle des antécédents personnels de prostatite sur le risque de survenue d'un cancer de la prostate. À l'exception d'une étude canadienne récente<sup>14</sup>, la totalité de ces études a fait l'objet de deux méta-analyses incluant des études cas-témoins réalisées entre 1971 et 2012<sup>12,13</sup>. Les méta-ORs calculés étaient de 1,57 [1,01-2,45] et de 1,64 [1,36-1,98] respectivement, très proches des résultats que nous avons observés ainsi que de ceux observés dans l'étude canadienne (OR=1,81 [1,44-2,27])<sup>14</sup>. Néanmoins, sur l'ensemble de cette littérature, une seule étude s'est intéressée au caractère chronique de la prostatite, observant une association pour un antécédent personnel de prostatite d'une durée supérieure à un an<sup>17</sup>. De même, seule l'étude canadienne s'est intéressée à d'autres infections génito-urinaires basses que les antécédents de prostatite, en observant une augmentation du risque de CaP pour l'ensemble des infections génito-urinaires (OR=1,34 [1,14-1,58]). Nous avons observé des résultats très similaires avec un OR de 1,46 [1,08-1,98] et de 1,64 [1,23-2,20] lorsque nous avons également

inclus les antécédents personnels de pyélonéphrites aiguës, encore jamais étudiés dans la littérature. La pyélonéphrite est une infection urinaire haute très rare chez l'homme, qui pourrait, néanmoins, refléter les conséquences d'une prostatite symptomatique.

Très peu d'études disposaient d'informations relatives au caractère agressif ou non du CaP. Nos associations, observées spécifiquement chez les sujets ayant un cancer de faible score et un cancer de score élevé, étaient également similaires à celles observées dans l'étude canadienne. Ces résultats pourraient être expliqués par un possible biais de détection pour les associations observées chez les sujets de score de Gleason faible. En revanche, les associations observées chez les sujets de score de Gleason élevé étaient en faveur d'un risque de cancer plus agressif chez les sujets ayant un antécédent d'infection génito-urinaire.

En conclusion, nos résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'inflammation chronique, générée par des antécédents d'infections génito-urinaires, pourrait jouer un rôle dans la carcinogenèse prostatique. Afin d'approfondir ces résultats et d'aller plus loin dans l'hypothèse du rôle de l'inflammation chronique dans le risque de survenue du CaP, nos futures analyses porteront sur le rôle d'autres infections telles que les infections sexuellement transmissibles, ainsi que sur celui des polymorphismes des gènes impliqués dans la réponse immunitaire aux infections et à l'inflammation. ■

#### Financements

L'étude EPICAP a été financée par la Ligue nationale contre le cancer, la Ligue contre le cancer du Val-de-Marne, la Fondation de France et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

#### Remerciements

Nous remercions les infirmières de recherche clinique (AL. Astolfi, C. Bernard, O. Boyer, MH. De Campo, S. Margaroli, L. N'Diaye, S. Perrier-Bonnet) qui ont interrogé les participants de l'étude, ainsi que l'ensemble des services d'urologie du département, qui nous ont permis de recruter les sujets atteints d'un cancer de la prostate.

Nous tenons également à remercier l'ensemble des membres du *EPICAP Study Group* :

Urologues : D. Ayuso, B. Segui (Centre Hospitalier Bassin de Thau, Sète) ; A. Guillaume, JP. Constans, O. Delbos, P. Lanfray, D. Rizet, E. Cuénant (Cabinet d'urologie du Polygone, Montpellier) ; M. Locci (Centre hospitalier, Béziers) ; E. Cuénant (Clinique Sainte Thérèse, Sète) ; N. Drianno, B. Marc, P. Soares (Polyclinique Saint-Privat, Béziers) ; A. Faix, S. Abdel Hamid, B. Segui (Service d'urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier) ; S. Abdel Hamid, (Clinique Saint-Louis, Ganges) ; R. Thuret, L. Cabaniols, M. Robert (CHU, Hôpital Lapeyronie, Montpellier).

C. Prad, N. Soller (Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier).

Anatomopathologistes : D. Brel, L. Schweizer, P. Nayraud, C. Lecam-Savin (Béziers) ; R. Daniel, JB Perdigou, C. Compan, M. Granier, JL Bouzigues, E. Broquerie, J. Simony, F. Bibeau, P. Baldet, I. Serre (Montpellier), ML Gaume (Sète).

F. Montels (Service de biologie médicale, Institut du cancer de Montpellier).

Laboratoires de biologie : Mr Dumas (Béziers) ; Mme Buono (Sète) ; Mme Bonnefille (Lodève) ; Mr Ruiz (Lunel) ; Mr Paleirac (Clermont-l'Hérault).

## Références

- [1] Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, *et al.* Réseau Francim. Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011. *Prog Urol.* 2015;25(9):536-42.
- [2] Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. 62 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=12753](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12753)
- [3] Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev.* 2001;23:3-13.
- [4] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357:539-45.
- [5] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860-7.
- [6] De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, *et al.* Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(4):256-69.
- [7] De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol.* 2007;25(5):398-400.
- [8] De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999;155:1985-92.
- [9] De Marzo AM, Coffey DS, Nelson WG. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999;53(3 Suppl 3a):29-39; discussion -42.
- [10] Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 2):S6-11; discussion S-2.
- [11] Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology.* 2002;13:72-9.
- [12] Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 2002;60:78-83.
- [13] Jiang J, Li J, Yunxia Z, Zhu H, Liu J, Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: metaanalysis. *PLoS One.* 2013;8(12):e85179. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085179>
- [14] Boehm K, Valdivieso R, Meskawi M, Larcher A, Schiffmann J, Sun M, *et al.* Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer: results from a population-based case-control study. *World J Urol.* 2016;34(3):425-30.
- [15] Menegaux F, Anger A, Randrianasolo H, Mulot C, Laurent-Puig P, Iborra F, *et al.*; the EPICAP Study Group. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. *BMC Cancer.* 2014;14(1):106.
- [16] Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31 Suppl 1:S85-90.
- [17] Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, Haque R, Quinn VP, Quesenberry CP, *et al.* Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study. *PLoS One.* 2010;5(1):e8736

## Citer cet article

Marous M, Cénée S, Rebillard X, Trétarre B, Bringer JP, Iborra F, *et al.* Infections génito-urinaires et risque de cancer de la prostate : étude EPICAP. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016(39-40):712-9. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_4.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_4.html)

## QALIPRO : QUALITÉ DE VIE À LONG TERME DES PATIENTS TRAITÉS POUR UN CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE. ÉTUDE EN POPULATION GÉNÉRALE

// QALIPRO: LONG-TERM QUALITY OF LIFE AMONG LOCALIZED PROSTATE CANCER SURVIVORS. A POPULATION-BASED STUDY

Anne-Valérie Guizard<sup>1,2</sup> (av.guizard@baclesse.unicancer.fr), Clarisse Kerleau<sup>1</sup>, Laetitia Daubisse<sup>3</sup>, Pascale Grosclaude<sup>3,4</sup>, Florence Joly<sup>2,5,6</sup> ; Réseau français des registres de cancer\* (Francim)

<sup>1</sup> Registre général des tumeurs du Calvados, Centre de lutte contre le cancer François Baclesse, Caen, France

<sup>2</sup> Normandie Univ, UNICAEN, Inserm, Cancers et Préventions, Caen, France

<sup>3</sup> Université de Toulouse III, UMR1027, Toulouse, France

<sup>4</sup> IUC, Registre des cancers du Tarn, Toulouse, France

<sup>5</sup> Département d'oncologie médicale, Centre de lutte contre le cancer François Baclesse, Caen, France

<sup>6</sup> CHU Côte de Nacre, Caen, France

\* S. Bara (Manche), A. Cowppli-Bony (Vendée), P. Delafosse (Isère), B. Lapôte-Ledoux (Somme), E. Marrer (Haut-Rhin), F. Molinié (Loire-Atlantique), B. Trétarre (Hérault), M. Velten (Bas-Rhin), AS. Woronoff (Doubs).

Soumis le 06.07.2016 // Date of submission: 07.06.2016

### Résumé // Abstract

**Introduction** – Dans un contexte d'augmentation du nombre de patients survivant longtemps après un cancer de la prostate et d'options thérapeutiques toutes susceptibles d'entraîner des séquelles, cette étude a évalué la qualité de vie relative à la santé, 10 ans après traitement, chez des patients ayant eu un cancer localisé de la prostate, en comparaison avec des témoins du même âge.

**Méthode** – La population de patients est issue de registres de cancer ; les témoins ont été recrutés en population générale et appariés sur l'âge. Un auto-questionnaire a été utilisé pour mesurer la qualité de vie, l'anxiété et la fatigue. Les patients ont été classés en trois groupes selon leur traitement initial : prostatectomie radicale (PR), radiothérapie (RT) et traitement combiné (PR+RT). La qualité de vie relative à la santé (QdV) des patients a été évaluée comparativement aux témoins et selon le traitement.

**Résultats** – Il n'y avait pas de différence sociodémographique entre patients et témoins (N=287). Ils présentaient les mêmes niveaux de QdV globale, d'anxiété-dépression et de fatigue.

Quel que soit le traitement, les patients rapportaient davantage de troubles urinaires (fonction et incontinence) ( $p < 0,0001$ ) et de dysfonctionnements sexuels ( $p < 0,0001$ ) que les témoins. Les groupes traités par RT (seule ou associée à la chirurgie) présentaient plus de troubles fonctionnels intestinaux ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,002$ ), mais seuls ceux du groupe PR+RT déclaraient une gêne intestinale. Les groupes avec PR avaient le plus de troubles urinaires (toutes les  $p < 0,01$ ) et les groupes avec PR+RT signalaient le plus de gêne intestinale.

**Conclusion** – Dix ans après traitement, les patients ont une QdV globale comparable à celle des témoins, mais ils présentent davantage de dysfonctionnements urinaires et sexuels. Les patients ayant eu un traitement combiné ont des séquelles cumulatives.

**Introduction** – In a context of increasing numbers of long-term prostate cancer survivors, and various therapeutic options, all likely to result in sequelae, this study assessed health-related quality of life 10 years after treatments, for localized prostate cancer patients in comparison with aged-matched controls.

**Methods** – Patients were recruited from French cancer registries, and controls among the general population and were matched on age. A self-reported questionnaire was used to measure health-related quality of life (QoL), anxiety and fatigue. Patients were classified in three groups according to their previous treatments: radical prostatectomy (RP), radiotherapy (RT) and radical prostatectomy plus radiotherapy (RP+RT). The differences in QoL between patients and controls and according to treatment groups were evaluated.

**Results** – There was no socio-demographic difference between patients and controls (N=287). Patients had similar levels of global QoL, anxiety, depression and fatigue as controls. They reported more urinary troubles (urinary function and incontinence) ( $p < 0.0001$ ) and more sexual dysfunctions ( $p < 0.0001$ ) than controls, whatever the treatment group. A worse bowel function was reported in patients treated by radiotherapy alone or combined with surgery ( $p < 0.0001$  and  $p = 0.002$ ) but only the group RP+RT, reported bother due to these dysfunctions. RP groups had the worst urinary function and incontinence (all  $p < 0.01$ ), and reported more bowel bother when the treatment was combined with RT.

**Conclusions** – Even though patients reported similar global QoL as control 10 years after treatment, patients reported numerous urinary and sexual dysfunctions. Patients treated with RP+RT reported cumulative sequelae of both treatments.

**Mots-clés :** Qualité de vie, Cancer de la prostate localisé, Survivant à long terme, Étude en population  
**// Keywords:** Quality of life, Localized prostate cancer, Long-term survivors, Population based study

## Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent en France. L'amélioration des traitements et la précocité des diagnostics ont conduit à un nombre croissant de patients survivants à long terme<sup>1</sup>.

Les patients présentant un cancer localisé de la prostate (CLP) ont différentes options thérapeutiques, toutes curatives, parmi lesquelles la prostatectomie radicale (PR), la radiothérapie (RT) ou ces traitements combinés PR+RT. Chacun de ces traitements peut entraîner des toxicités spécifiques, immédiates ou retardées, voire des séquelles qui peuvent impacter la qualité de vie relative à la santé (QdV) sur le long terme<sup>2</sup>.

Alors que de nombreuses études ont identifié les effets indésirables des traitements, beaucoup étaient limitées au suivi à court ou moyen terme (de 1 à 5 ans) et la plupart s'intéressaient uniquement aux symptômes. Certaines ont évalué l'impact des traitements à long terme (>5 ans)<sup>3-10</sup>. Peu d'entre elles incluaient l'évaluation des différents domaines de la QdV, s'intéressaient à la fatigue ou comparaient la QdV et les symptômes des patients à ceux de témoins en bonne santé. Or, avec un taux de survie nette à 10 ans de 84%<sup>1</sup>, une évaluation à long terme des séquelles, de la QdV et du ressenti des patients, comparativement à des témoins du même âge, semble cruciale pour mieux cerner les enjeux et mieux informer les patients des conséquences potentielles des différents traitements.

## Méthode

QALIPRO est une étude cas-témoin en population générale réalisée en 2011, dont la méthode a été décrite ailleurs<sup>11</sup>. Elle s'est intéressée à des patients longs survivants d'un cancer localisé de la prostate diagnostiqué en 2001, avec risque de D'Amico bas ou intermédiaire, et initialement enrôlés dans une cohorte du Réseau français des registres des cancers (Francim) à partir de 11 registres départementaux de cancer. Ces patients ne devaient pas présenter de récurrence clinique ou radiologique (excepté une élévation isolée de l'antigène spécifique de la prostate) ni d'autre cancer (sauf carcinome basocellulaire cutané).

Les témoins, issus de la population générale, ont été tirés au sort à partir des listes électorales des 11 départements concernés et appariés sur l'âge ( $\pm 2$  ans). Les hommes avec antécédent de cancer (sauf carcinome basocellulaire cutané) ont été exclus.

Fin 2011, les sujets ont reçu un auto-questionnaire par voie postale. Il comprenait des questionnaires

standardisés validés évaluant la QdV globale des patients avec cancer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 item* [EORTC QLQ-C30]), la QdV spécifique des patients avec cancer de la prostate (*Expanded Prostate Cancer Index Composite* [EPIC]), l'anxiété et dépression (*Hospital Anxiety and Depression Scale* [HADS]) et la fatigue (*Multidimensional Fatigue Inventory* [MFI]). Il comprenait également des données sociodémographiques, de « conditions de vie » et de consommation médicale.

Pour les patients, les données médicales du diagnostic et du traitement ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, lors de leur inclusion dans la cohorte. Les données du suivi médical ont été actualisées en 2011.

Les scores de chaque dimension des questionnaires (QLQ-C30, EPIC et MFI) ont été standardisés sur une échelle de 0 à 100 selon les règles publiées. Pour les échelles fonctionnelles et l'échelle de QdV/santé globale, un score élevé représente un meilleur niveau de fonctionnement (cinq dimensions du questionnaire QLQ-C30, EPIC). Pour les échelles symptomatiques, un score élevé représente un haut niveau de symptômes ou problèmes (neuf dimensions du QLQ-C30, MFI).

Les comparaisons entre patients participants et non-participants ont été réalisées par des tests du Chi2 et des t-tests. Les comparaisons entre patients et témoins (critères sociodémographiques et de santé) ont été réalisées avec des t-test appariés pour les variables quantitatives et des tests du Chi2 de McNemar pour les variables qualitatives.

Les comparaisons des scores de QdV ont été effectuées en utilisant des analyses de variances multivariées, ajustées sur les variables (sociodémographiques, santé) associées à la QdV. Une analyse complémentaire a été effectuée sur les patients afin de vérifier les effets de l'hormonothérapie en cours.

Pour les questionnaires de QdV (à l'exception de l'HADS), sur une échelle de 0 à 100, une différence de 5 à 10 points est considérée comme cliniquement minime, de 10 à 20 points comme modérée et >20 points comme importante. Une différence de 10 points est considérée comme cliniquement significative.

Pour mettre en évidence une différence ( $\delta$ ) statistiquement significative de 10 entre les cas et les témoins, 242 cas et 242 témoins étaient nécessaires (écart-type de  $\delta$  égal à 40, risque  $\alpha=1\%$ , puissance  $1-\beta=90$ ). En raison du nombre d'analyses réalisées, nous avons appliqué une  $p$ -value < 0,01.

Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS® version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, États-Unis). Toutes les p-values sont bilatérales.

Le projet a été approuvé par le Comité de protection des personnes, le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

## Résultats

### Population

La cohorte comportait 646 patients éligibles, dont 49,1% ont complété le questionnaire (figure 1).

Les patients participants (n=317) étaient plus jeunes que les non-participants (n=329) (65,7 ans *versus* 68,8 ans ;  $p < 0,0001$ ) et avaient moins de comorbidités au diagnostic (81% sans comorbidité *versus*

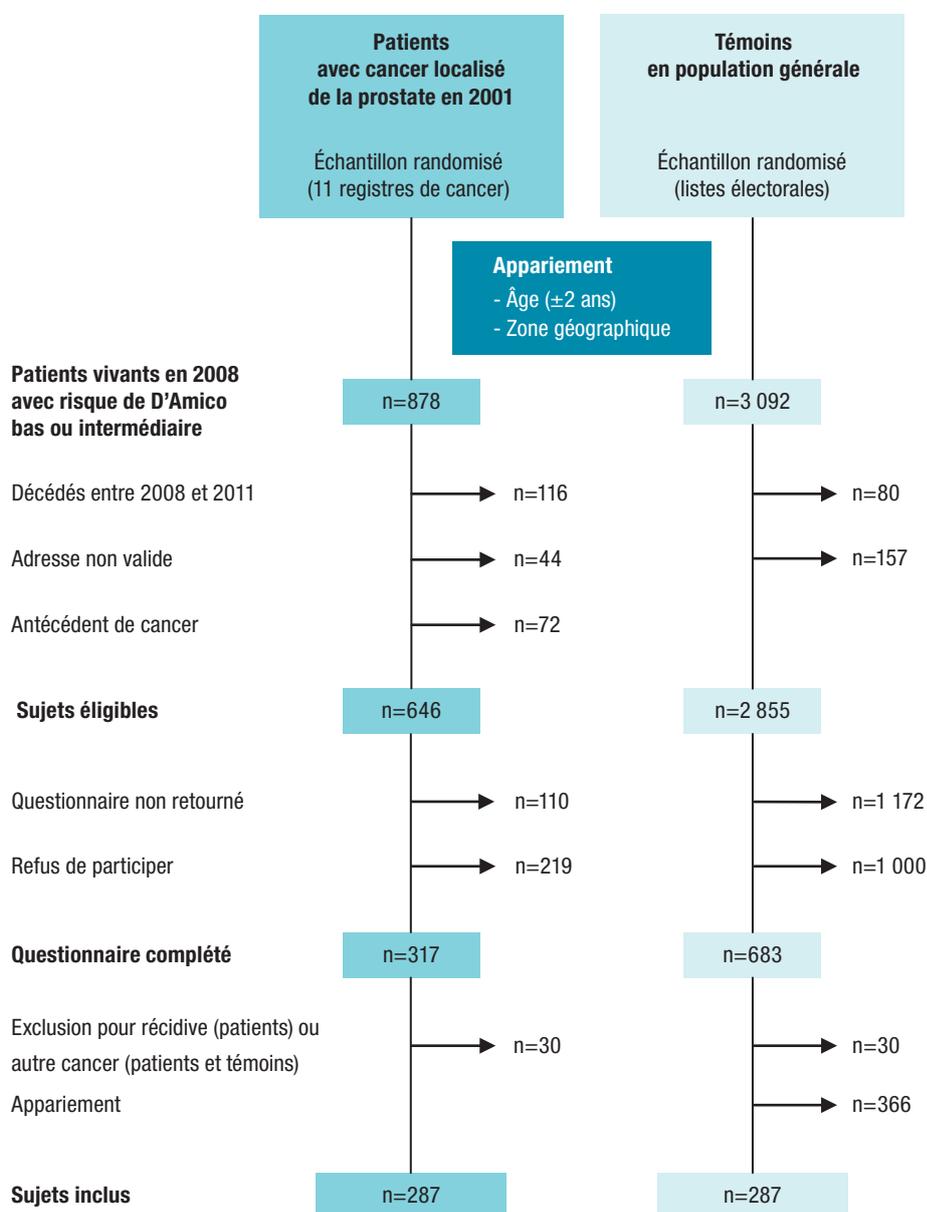
72% ;  $p = 0,009$ ). Mais ces deux groupes ne différaient pas sur le taux initial d'antigène spécifique de la prostate (PSA), le risque de D'Amico, le score de Gleason ou le stade clinique.

Après exclusion des patients avec récurrence clinique ou autre cancer, 287 questionnaires de patients et 287 questionnaires de témoins appariés sur l'âge ont pu être analysés.

Les patients avaient initialement bénéficié de différentes modalités de traitement catégorisées en trois groupes : prostatectomie (PR) (n=143), radiothérapie (RT) (n=78) et traitement combiné (PR+RT) (n=33). Indépendamment du groupe de traitement, 49 patients avaient reçu de l'hormonothérapie (HT) lors du traitement initial et 34 patients étaient sous traitement au moment de l'étude. Les patients initialement traités par HT seule (n=12), résection endoscopique (n=9), ultrasons focalisés de haute intensité

Figure 1

### Population de l'étude QALIPRO, France, 2011



(HIFU) (n=1) ou ceux sans traitement initial (n=11) ont été exclus des analyses par modalités de traitement.

Il n'existait pas de différences sur les caractéristiques sociodémographiques et la consommation médicale entre les cas et les témoins (tableau 1). Toutefois, les cas prenaient plus fréquemment des tranquillisants que les témoins.

Les caractéristiques cliniques initiales étaient les mêmes dans les trois groupes de traitements, à l'exception du score de Gleason qui était plus élevé dans le groupe avec traitement combiné ( $p < 0,01$ ) (tableau 2).

### Comparaison entre patients et témoins (tableau 3)

Il n'existait pas de différences entre les patients et les témoins dans les différents domaines de QdV globale (QLQ-C30). Toutefois, les patients rapportaient plus de constipation ( $p = 0,008$ ), mais la différence n'était pas cliniquement pertinente ( $< 5$  points).

Concernant la QdV spécifique (EPIC), les patients présentaient plus de troubles urinaires (troubles fonctionnels et incontinence). Ils présentaient également davantage de troubles sexuels, principalement fonctionnels. Ces troubles étaient cliniquement significatifs. Malgré ce déclin fonctionnel, on ne retrouvait pas de différence dans les scores de gêne urinaire ou sexuelle.

Aucune différence n'était retrouvée dans les différentes dimensions de la fatigue.

Les patients n'exprimaient pas plus d'anxiété ou de dépression que les témoins ; les scores moyens étaient respectivement de 5,0 et 4,5 pour l'anxiété, et de 4,9 et 4,4 pour la dépression (HADS,  $p > 0,05$ ).

Selon le groupe de traitement et comparativement aux témoins (figure 2), les patients traités par PR±RT avaient un plus mauvais score urinaire global. Cette différence était retrouvée pour les troubles fonctionnels pour chacun des groupes et, pour l'incontinence, chez ceux traités par PR ou PR+RT. Les scores des patients traités par RT seule étaient comparables à ceux des témoins concernant l'incontinence, mais plus bas pour les troubles fonctionnels.

Des troubles intestinaux étaient signalés par les patients traités par RT ou PR+RT ; toutefois, seuls ces derniers rapportaient une gêne significative.

Quel que soit le traitement, les patients présentaient des troubles fonctionnels sexuels, mais ne déclaraient pas plus de gêne associés à ces troubles. Une gêne associée à des symptômes hormonaux était rapportée seulement par les patients du groupe PR+RT, possiblement du fait que 22,6% d'entre eux étaient sous hormonothérapie au moment de l'étude.

### Comparaison entre les groupes de traitement (figure 2)

Lorsqu'on comparait la QdV entre les différents groupes de traitement, les patients traités par PR±RT avaient plus de troubles fonctionnels urinaires et d'incontinence que ceux traités par RT seule. Ceux

traités par association PR+RT avaient un score global digestif plus mauvais que ceux traités par PR ( $p < 0,0001$ ). Les troubles sexuels étaient comparables dans les trois groupes.

Concernant les symptômes liés à l'hormonothérapie, seuls les patients du groupe PR+RT rapportaient plus de gêne ; toutefois, ces différences disparaissaient après ajustement sur la prise d'hormonothérapie au moment de l'étude (résultats non présentés).

Pour l'ensemble des patients des trois groupes de traitement, ceux sous hormonothérapie au moment de l'étude présentaient plus de troubles hormonaux et une moins bonne fonction sexuelle (tableau 4), tandis que tous les autres scores (QLQ-C30, MFI, HADS) étaient similaires.

## Discussion

Cette étude est la première étude cas-témoins multicentrique en population générale qui analyse les symptômes et tous les aspects de la QdV chez des patients, dix ans après leur traitement pour un cancer localisé de la prostate.

Les patients avaient une qualité de vie globale comparable à celles des témoins. Toutefois, ils présentaient toujours des séquelles urinaires, intestinales et sexuelles importantes, plus particulièrement ceux ayant bénéficié de traitements combinés.

Avec le temps, et malgré ces séquelles, la plupart des domaines de QdV génériques des patients sont revenus au niveau de ceux de la population générale. Ces résultats confirment ceux d'autres études à long terme avec témoins ou échantillon normatif<sup>5,10</sup>.

D'autres événements que le cancer et ses traitements peuvent avoir un effet sur le sentiment de bien-être chez les patients. Bellizzi a constaté que certains survivants du cancer, qui déclaraient peu d'impact (positif ou négatif) de la maladie, avaient dû faire face à d'autres événements traumatiques (perte de vision avec l'âge, perte d'un être cher)<sup>12</sup>. Par ailleurs, dans l'étude menée par Mols et coll., les survivants à long terme d'un cancer de la prostate obtenaient de mauvais scores sur la perception de leur santé générale, alors qu'ils présentaient de meilleurs scores de santé mentale comparativement à un échantillon normatif<sup>7</sup>. Au fil du temps, les patients peuvent s'adapter à leur situation et réussir à mener une vie satisfaisante, tirant ainsi profit de l'adversité<sup>13</sup>.

Bien que nos patients aient une bonne QdV globale comparativement à des sujets du même âge, ils présentent toujours des séquelles. Quel que soit le traitement reçu, ils présentent plus de dysfonctionnements urinaires et sexuels que les témoins, sans rapporter plus de gêne. Ces résultats sont comparables à ceux d'autres études à long terme qui incluaient des témoins<sup>3,10,14</sup>. Au vu des résultats fonctionnels, il semble donc que les patients se sont adaptés à ces dysfonctionnements.

Chaque modalité de traitement influe différemment sur les résultats en matière de séquelles. Dans notre

Tableau 1

## Caractéristiques sociodémographiques et consommation médicale. Étude QALIPRO, France, 2011

	Patients (n=287)		Témoins (n=287)		p-value*
	n	(%)	n	(%)	
<b>Âge médian [min-max]</b>	75,8	[61-91]	76,5	[59-91]	0,515
<b>Niveau d'études</b>					0,713
Bas	67	(24,9)	57	(21,2)	
Moyen	116	(43,1)	125	(46,5)	
Élevé	86	(32,0)	87	(32,3)	
<b>Statut marital</b>					0,437
Célibataire	4	(1,5)	10	(3,6)	
Marié / En couple	232	(84,4)	222	(80,7)	
Divorcé / Séparé	10	(3,6)	13	(4,7)	
Veuf	29	(10,5)	30	(10,9)	
<b>Logement</b>					0,594
Locataire	18	(6,5)	25	(9,1)	
Propriétaire	240	(87,3)	237	(86,2)	
Hébergement / Maison de retraite	17	(6,2)	13	(4,7)	
<b>Vit seul</b>	26	(9,7)	37	(13,9)	0,161
<b>Revenus mensuels (en euros)</b>					0,913
0-750	11	(4,7)	11	(4,7)	
750-1 500	57	(24,4)	62	(26,5)	
1 500-3 000	112	(47,9)	115	(49,1)	
>3 000	54	(23,1)	46	(19,7)	
<b>Consultation médicale dans les 12 derniers mois</b>					
Aucune	5	(1,9)	8	(3,0)	0,581
Médecin généraliste	247	(93,6)	253	(95,8)	0,327
Nombre de consultations : moyenne (écart type)	4,8	(3,0)	4,4	(3,1)	0,227
Médecin spécialiste	141	(53,4)	161	(61,0)	0,088
Nombre de consultation : moyenne (écart type)	2,6	(1,9)	2,6	(1,8)	0,893
<b>Maladie chronique</b>					
Aucune connue	48	(22,5)	46	(21,6)	0,906
Insuffisance cardiaque	39	(18,3)	37	(17,4)	0,899
Insuffisance respiratoire	17	(8,0)	17	(8,0)	1,000
Hypertension artérielle	77	(36,2)	79	(37,1)	0,923
Diabète	24	(11,3)	37	(17,4)	0,092
Arthrose/ Autre pathologie articulaire	71	(33,3)	70	(32,9)	1,000
Maladie auto-immune	2	(0,9)	3	(1,4)	1,000
Autres	31	(14,6)	21	(9,9)	0,164
<b>Prise régulière de médicaments</b>	244	(91,7)	225	(84,6)	0,011
Somnifères	29	(11,3)	23	(9,0)	0,471
Tranquillisants	20	(7,8)	4	(1,6)	<b>0,002*</b>
Anti-hypertenseurs	124	(48,4)	116	(45,3)	0,533
À visée cardiovasculaire	87	(34,0)	71	(27,7)	0,149
Anti-douleurs	39	(15,2)	44	(17,2)	0,645
À visée prostatique	58	(22,7)	48	(18,8)	0,302
Autres	76	(29,7)	75	(29,3)	1,000

\* Différence significative (p&lt;0,01).

Tableau 2

## Caractéristiques cliniques au diagnostic selon le groupe de traitement initial. Étude QALIPRO, France, 2011

	PR (n=143)		RT (n=78)		PR + RT (n=33)		p-value*
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Âge médian [min-max]</b>	64,0	[41-73]	66,9	[54-78]	64,5	[53-74]	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Taux de PSA</b>							0,705
<4 ng/ml	8	(5,6)	5	(6,4)	2	(6,1)	
4 à 10 ng/ml	88	(61,5)	42	(53,8)	16	(48,5)	
10 à 20 ng/ml	45	(31,5)	29	(37,2)	15	(45,4)	
Inconnu	2	(1,4)	2	(2,6)	0	(0,0)	
<b>Index de Charlson (comorbidités)</b>							0,8992
0	115	(80,4)	65	(83,3)	28	(84,8)	
1 à 2	27	(18,9)	12	(15,4)	5	(15,2)	
≥3	1	(0,7)	1	(1,3)	0	(0,0)	
<b>Tumor Node Metastasis</b>							0,0222
T1	72	(50,4)	33	(42,3)	8	(24,2)	
T2	71	(49,7)	45	(57,7)	25	(75,8)	
<b>Score de Gleason</b>							<b>0,0025*</b>
2 à 6	80	(55,9)	53	(68,0)	13	(39,4)	
7	54	(37,8)	21	(26,9)	16	(48,5)	
8 à 10	8	(5,6)	0	(0,0)	4	(12,1)	
Inconnu	1	(0,7)	4	(5,1)	0	(0,0)	
<b>Risque de D'Amico</b>							0,1020
Bas	43	(29,6)	16	(20,5)	3	(9,1)	
Intermédiaire	100	(70,4)	62	(79,5)	30	(90,9)	
<b>Hormonothérapie</b>							<b>&lt;0,0001*</b>
Oui	8	(5,6)	35	(44,9)	6	(18,2)	
Non	135	(94,4)	43	(55,1)	27	(81,8)	

\* Différence significative (p<0,01).

PR : Prostatectomie radicale ; RT : Radiothérapie ; RP+RT : Prostatectomie radicale + radiothérapie ; PSA : antigène spécifique de la prostate.

étude, comparativement aux témoins, les patients traités par prostatectomie avaient les dysfonctionnements urinaires et l'incontinence les plus importants, tandis que ceux ayant bénéficié d'irradiation avaient signalé plus de troubles fonctionnels intestinaux. Les troubles fonctionnels sexuels étaient plus fréquents quelle que soit la modalité de traitement. Ces résultats corroborent ceux d'études antérieures<sup>5,10,14</sup>.

Les patients traités par PR+RT sont sujets aux toxicités à long terme des deux modalités thérapeutiques. Comparativement aux patients avec RT seule, ils présentaient des dysfonctionnements urinaires plus importants. Par ailleurs, ils rapportaient à la fois des troubles fonctionnels et une gêne due aux troubles intestinaux.

Ces résultats ont été retrouvés dans des études avec suivi plus court. Hu et coll. ont ainsi observés une fonction intestinale et sexuelle moins bonne chez les hommes ayant reçu une RT de rattrapage que chez ceux ayant bénéficié seulement d'une PR<sup>15</sup>. Dans l'essai SWOG (*Southwest Oncology Group trial*)<sup>16</sup>, le

groupe PR+RT rapportait plus de troubles urinaires et intestinaux que le groupe PR au cours des cinq années de suivi. En revanche, Wu et coll. n'ont pas retrouvé plus d'impact du traitement combiné sur la gêne urinaire, la fonction intestinale ou la sexualité que chez les patients traités par PR seule<sup>17</sup>, mais leur suivi était de seulement 21 mois. Trois ans après le traitement, Formenti et coll. n'ont trouvé aucune différence significative de fonction urinaire et sexuelle chez les patients traités par PR, qu'ils aient reçu ou non de la RT postopératoire<sup>18</sup>. Cette absence de différence pourrait être expliquée par l'apparition retardée de certaines toxicités, notamment après RT.

Nos données évaluaient des patients avec traitement combiné (PR+RT) et suivi à long-terme comparativement à un groupe contrôle, alors que différentes études montrent des évolutions dans le temps (déclin précoce puis reprise, stabilité ou altération progressive dans le temps), qui varient avec le recul et le schéma thérapeutique<sup>19</sup>. Dans notre étude à long terme, ces patients présentaient le plus de séquelles. Ce point est particulièrement

Tableau 3

## Scores de qualité de vie. Étude QALIPRO, France, 2011

	Patients (n=287)		Témoins (n=287)		p-value <sup>†</sup>	Différence moyenne <sup>§</sup>
	Moy <sup>‡</sup>	(ET)	Moy <sup>‡</sup>	(ET)		
<b>QLQ-C30</b>						
Fonctionnement physique	84,5	(1,4)	83,7	(1,4)	0,610	0,8
Limitation dans les activités quotidiennes	85,0	(1,7)	86,3	(1,7)	0,483	- 1,4
Fonctionnement émotionnel	82,8	(1,2)	86,9	(1,2)	0,017	- 4,1
Fonctionnement cognitif	81,9	(1,2)	82,1	(1,2)	0,920	- 0,2
Fonctionnement social	86,8	(1,4)	90,5	(1,4)	0,057	- 3,7
Santé globale / Qualité de vie	71,8	(1,2)	74,6	(1,2)	0,092	- 2,8
Fatigue	20,8	(1,4)	19,1	(1,4)	0,360	1,7
Nausée et vomissements	1,7	(0,4)	1,7	(0,4)	0,928	0,0
Douleur	13,5	(1,4)	17,7	(1,4)	0,038	- 4,2
Dyspnée	20,7	(2,2)	18,1	(2,1)	0,250	2,6
Insomnie	24,3	(1,7)	19,6	(1,7)	0,047	4,8
Perte d'appétit	5,8	(0,9)	4,3	(0,9)	0,280	1,4
Constipation	15,1	(1,3)	10,2	(1,3)	<b>0,008<sup>†</sup></b>	4,8
Diarrhée	8,6	(1,0)	6,0	(1,0)	0,055	2,6
Difficultés financières	6,6	(1,2)	7,5	(1,2)	0,538	- 0,9
<b>EPIC</b>						
Domaine urinaire	79,8	(1,0)	86,1	(1,0)	<b>&lt;0,0001<sup>†</sup></b>	- 6,3*
Fonction urinaire	85,2	(0,9)	94,9	(0,9)	<b>&lt;0,0001<sup>†</sup></b>	- 9,7*
Gêne urinaire	76,3	(1,2)	80,3	(1,2)	0,013	- 4,0
Irritation / Obstruction	83,0	(0,9)	84,4	(0,9)	0,260	- 1,4
Incontinence	76,1	(1,5)	91,7	(1,5)	<b>&lt;0,0001<sup>†</sup></b>	- 15,7**
Domaine intestinal	89,9	(1,3)	92,3	(1,3)	0,039	- 2,4
Fonction intestinale	91,1	(1,0)	93,0	(0,9)	0,026	- 1,9
Gêne intestinale	88,4	(2,0)	90,4	(1,9)	0,244	- 2,0
Domaine sexuel	37,9	(2,6)	54,5	(2,6)	<b>&lt;0,0001<sup>†</sup></b>	- 16,6**
Fonction sexuelle	31,9	(3,6)	55,4	(3,5)	<b>&lt;0,0001<sup>†</sup></b>	- 23,4***
Gêne sexuelle	50,1	(6,0)	50,8	(5,8)	0,837	- 0,7
Domaine hormonal	88,8	(1,2)	92,1	(1,1)	0,010	- 3,3
Fonction hormonale	89,7	(1,1)	92,3	(1,0)	0,026	- 2,6
Gêne hormonale	88,5	(1,5)	91,6	(1,4)	0,047	- 3,0
<b>MFI</b>						
Fatigue générale	31,5	(1,8)	27,6	(1,7)	0,037	3,9
Fatigue physique	31,4	(2,1)	28,1	(2,0)	0,122	3,3
Fatigue mentale	30,2	(2,6)	26,8	(2,4)	0,073	3,4
Diminution d'activité	40,0	(2,7)	36,3	(2,5)	0,053	3,8
Diminution de motivation	31,6	(2,6)	30,2	(2,4)	0,468	1,4

<sup>†</sup> Différence significative (p<0,01) ; <sup>‡</sup> Score moyen ajusté ; <sup>§</sup> Moyenne ajustée des patients – moyenne ajustée des témoins.

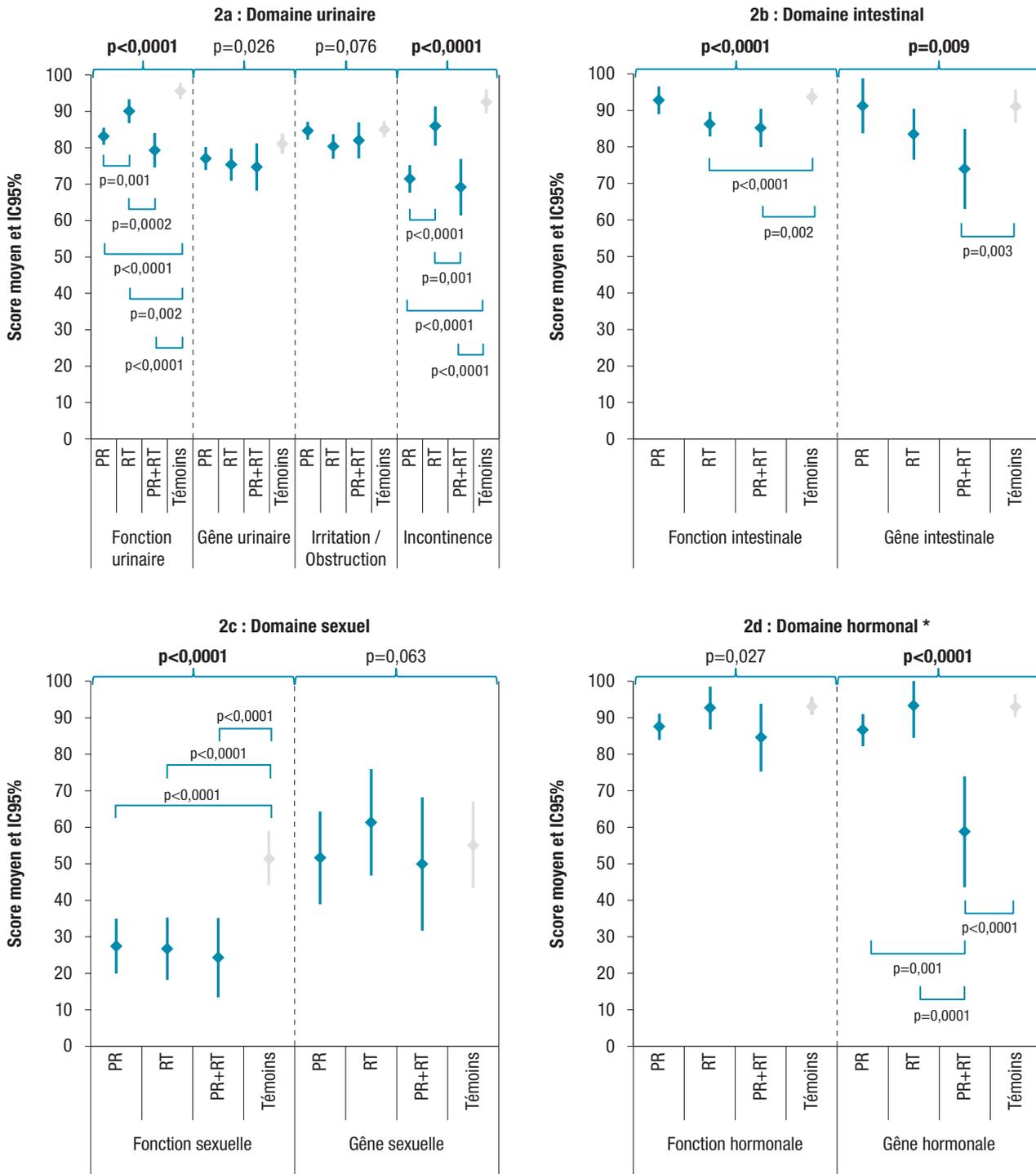
\* Différence clinique minimale ; \*\* Différence clinique modérée ; \*\*\* Différence clinique importante.

ET : écart-type ; QLQ-C30 : EORTC *Quality of Life Questionnaire – Core 30 items* ; MFI : *Multiple Fatigue Inventory* ; EPIC : *Expanded Prostate Cancer Index Composite*.

Les scores varient de 0 à 100. Pour les échelles fonctionnelles, un score élevé représente un meilleur niveau de fonctionnement (cinq dimensions du questionnaire QLQ-C30, EPIC). Pour les échelles symptomatiques, un score élevé représente un haut niveau de symptômes ou problèmes (neuf dimensions du QLQ-C30, MFI).

Figure 2

Score de qualité de vie EPIC selon le traitement. Étude QALIPRO, France, 2011



Les témoins sont en gris. Les p-values au-dessus représentent la p-value globale de chaque item. IC95% : intervalle de confiance à 95%.

PR : prostatectomie radicale ; RT : radiothérapie ; RP+RT : prostatectomie radicale + radiothérapie.

\* Hormonothérapie en 2011 : PR=11,1%, RT=19,7%, PR+RT=22,6%.

important pour l'information des patients lorsque la chirurgie fait partie des options thérapeutiques mais qu'il existe des facteurs pronostics péjoratifs.

Notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude transversale et nous n'avons pas de données avant traitement ni de suivi de l'évolution des troubles.

Le taux de participation était relativement bas mais similaire à celui d'études réalisées en population générale<sup>20</sup>. Par ailleurs, les non-participants étaient plus âgés et présentaient davantage de comorbidités que les participants. Enfin, au vu du recul dans cette étude, les séquelles observées peuvent être plus importantes que celles induites par les techniques actuellement utilisées, qui préservent mieux

## Qualité de vie des patients en fonction de la prise d'hormonothérapie au moment de l'étude. Étude QALIPRO, France, 2011

	Hormonothérapie en 2011 (n=34)		Pas d'hormonothérapie en 2011 (n=220)		p-value <sup>†</sup>	Différence moyenne <sup>§</sup>
	Moy <sup>‡</sup>	(ET)	Moy <sup>‡</sup>	(ET)		
<b>EPIC</b>						
Domaine urinaire	81,0	(2,9)	79,5	(1,5)	0,643	1,5
Fonction urinaire	88,2	(2,9)	82,6	(1,4)	0,083	5,6
Gêne urinaire	76,0	(3,2)	76,8	(1,7)	0,810	- 0,8
Irritation / Obstruction	82,3	(2,4)	83,2	(1,3)	0,737	- 0,9
Incontinence	80,1	(4,5)	73,9	(2,3)	0,209	6,2
Domaine intestinal	91,1	(2,3)	85,5	(1,2)	0,030	5,6
Fonction intestinale	92,0	(1,8)	88,1	(0,9)	0,049	3,9
Gêne intestinale	90,9	(3,3)	83,5	(1,6)	0,042	7,4
Domaine sexuel	21,4	(2,8)	26,2	(1,3)	0,110	- 4,8
Fonction sexuelle	4,2	(3,4)	14,5	(1,6)	<b>0,005<sup>†</sup></b>	- 10,3**
Gêne sexuelle	64,9	(7,9)	54,0	(3,7)	0,191	10,9
Domaine hormonal	78,6	(2,7)	88,8	(1,3)	<b>0,001<sup>†</sup></b>	- 10,2**
Fonction hormonale	81,1	(2,6)	88,1	(1,3)	0,013	- 7,0
Gêne hormonale	78,4	(3,2)	88,1	(1,6)	<b>0,005<sup>†</sup></b>	- 9,7*

<sup>†</sup> Différence significative (p<0,01) ; <sup>‡</sup> Score moyen ajusté ; <sup>§</sup> Moyenne ajustée des patients – moyenne ajustée des témoins.

\* Différence clinique minimale ; \*\* Différence clinique modérée.

ET : écart-type.

Les scores varient de 0 à 100 ; pour les échelles fonctionnelles, un score élevé représente un meilleur niveau de fonctionnement (cinq dimensions du questionnaire EPIC).

les organes critiques (approche conformationnelle d'irradiation, progrès des techniques chirurgicales).

Cette étude en population générale apporte néanmoins des informations sur tous les aspects de la QdV à long terme des patients traités pour un cancer localisé de la prostate, et ce comparativement à des sujets indemnes du même âge. Dix ans après le diagnostic, la QdV globale des patients traités est revenue au même niveau que celle de la population, alors que des séquelles fonctionnelles urinaires, intestinales et sexuelles persistent, particulièrement chez ceux ayant bénéficié de traitements combinés (PR+RT).

Ces résultats fournissent un éclairage pour aider les cliniciens à choisir les modalités de traitement et à informer les patients du risque d'effets secondaires tardifs. ■

### Remerciements

Les auteurs remercient les patients et témoins qui ont accepté de participer à cette étude ainsi que les médecins (généralistes, urologues, oncologues, radiothérapeutes, anatomopathologistes) du Bas-Rhin, du Calvados, du Doubs, du Haut-Rhin, de l'Hérault, de l'Isère, de Loire-Atlantique, de la Manche, de la Somme, du Tarn et de la Vendée, pour leur collaboration.

Ce travail a été financé par l'Institut national du cancer, la Ligue contre le cancer et la Fondation ARC, (AAP PAIR PROSTATE 2011, n°2010-176).

### Références

- [1] Grosclaude P, Remontet L, Daubisse-Marliac L, Velten M, Uhry Z, Leone N, *et al.* Le cancer de la prostate : incidence, survie et mortalité en France. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(39-40):693-9. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_1.html)
- [2] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent – Update 2013. Eur Urol. 2014;65:124-37.
- [3] Taylor KL, Luta G, Miller AB, Church TR, Kelly SP, Muenz LR, *et al.* Long-term disease-specific functioning among prostate cancer survivors and noncancer controls in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Clin Oncol. 2012;30:2768-75.
- [4] Fransson P, Damber JE, Widmark A. Health-related quality of life 10 years after external beam radiotherapy or watchful waiting in patients with localized prostate cancer. Scand J Urol Nephrol. 2009;43:119-26.
- [5] Johansson E, Steineck G, Holmberg L, Johansson JE, Nyberg T, Ruutu M, *et al.* Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. Lancet Oncol. 2011;12:891-9.
- [6] Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, *et al.* Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2013;368:436-45.
- [7] Mols F, van de Poll-Franse LV, Vingerhoets AJJM, Hendriks A, Aaronson NK, Houterman S, *et al.* Long-term quality of life among Dutch prostate cancer survivors: results of a population-based study. Cancer. 2006;107:2186-96.

- [8] Davis KM, Kelly SP, Luta G, Tomko C, Miller AB, Taylor KL. The association of long-term treatment-related side effects with cancer-specific and general quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*. 2014;84:300-6.
- [9] Punnen S, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *Eur Urol*. 2015;68(4):600-8.
- [10] Hoffman RM, Gilliland FD, Penson DF, Stone SN, Hunt WC, Potosky AL. Cross-sectional and longitudinal comparisons of health-related quality of life between patients with prostate carcinoma and matched controls. *Cancer*. 2004;101:2011-9.
- [11] Kerleau C, Guizard AV, Daubisse-Marliac L, Heutte N, Mercier M, Grosclaude P, *et al*; French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Long-term quality of life among localised prostate cancer survivors: QALIPRO population-based study. *Eur J Cancer*. 2016;63:143-153.
- [12] Bellizzi KM. Expressions of generativity and posttraumatic growth in adult cancer survivors. *Int J Aging Hum Dev*. 2004;58:267-87.
- [13] Blank TO, Bellizzi KM. After prostate cancer: predictors of well-being among long-term prostate cancer survivors. *Cancer*. 2006;106:2128-35.
- [14] Mols F, Korfage IJ, Vingerhoets AJJM, Kil PJM, Coebergh JWW, Essink-Bot ML, *et al*. Bowel, urinary, and sexual problems among long-term prostate cancer survivors: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:30-8.
- [15] Hu JC, Elkin EP, Krupski TL, Gore J, Litwin MS. The effect of postprostatectomy external beam radiotherapy on quality of life: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer*. 2006;107:281-8.
- [16] Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, Thompson IM, Redman MW, Canby-Hagino ED, *et al*. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26:112-20.
- [17] Wu AK, Cooperberg MR, Sadetsky N, Carroll PR. Health related quality of life in patients treated with multimodal therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2008;180:2415-22.
- [18] Formenti SC, Lieskovsky G, Skinner D, Tsao-Wei DD, Groshen S, Petrovich Z. Update on impact of moderate dose of adjuvant radiation on urinary continence and sexual potency in prostate cancer patients treated with nerve-sparing prostatectomy. *Urology*. 2000;56:453-8.
- [19] Alemozaffar M, Sanda MG. Quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: long-term considerations. *Eur Urol*. 2015;68(4):609-10.
- [20] Hager MA, Wilson S, Pollak TH, Rooney PM. Response rates for mail surveys of nonprofit organizations: A review and empirical test. *Nonprofit and Voluntary Sector Quarterly*. 2003;32:252-67. <http://nvs.sagepub.com/content/32/2/252.short>

#### Citer cet article

Guizard AV, Kerleau C, Daubisse L, Grosclaude P, Joly F; Réseau français des registres de cancer (Francim). QALIPRO : Qualité de vie à long terme des patients traités pour un cancer localisé de la prostate. Étude en population générale. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(39-40):720-9. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_5.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_5.html)

## LE CANCER DE LA PROSTATE AUX ANTILLES FRANÇAISES : ÉTAT DES LIEUX

// PROSTATE CANCER IN THE FRENCH WEST INDIES: CURRENT SITUATION

Luc Multigner<sup>1</sup> (luc.multigner@inserm.fr), Laurent Brureau<sup>1,2</sup>, Pascal Blanchet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Inserm, U1085 – IRSET, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

<sup>2</sup> Service d'urologie, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

Soumis le 04.07.2016 // Date of submission: 07.04.2016

### Résumé // Abstract

Aux Antilles françaises, le cancer de la prostate est la pathologie tumorale la plus fréquente, représentant plus de 50% des cas incidents masculins. Son incidence et sa mortalité y sont plus élevées qu'en France métropolitaine, en accord avec les origines africaines de la majorité de la population. Ce sur-risque, qui plus est dans un contexte de pollution environnementale majeure au chlordécone, un agent cancérigène et perturbateur endocrinien, suscite inquiétude et interrogations qui méritent des réponses adaptées aux spécificités de la population.

*Prostate cancer represents more than 50% of the overall burden of male cancer in French West Indies. Its incidence and mortality are higher than in mainland France, in agreement with the African origins of the majority of the population. This excess risk in a context of major environmental pollution by chlordane, a carcinogen and endocrine disruptor agent, causes concern and questions that deserve appropriate answers to specifics of the population.*

**Mots-clés:** Antilles françaises, Cancer, Cancer de la prostate, Chlordécone, Dépistage, PSA

// **Keywords:** French West Indies, Cancer, Prostate cancer, Chlordane, Screening, PSA

### Introduction

Situées dans l'arc caraïbe, les Antilles françaises sont constituées de l'archipel de la Guadeloupe, des Îles du Nord (Saint-Martin et Saint-Barthélemy) et de l'île de la Martinique. Elles regroupent près de 900 000 habitants, qui descendent en majorité d'esclaves déportés depuis l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale entre le XVI<sup>e</sup> et le XIX<sup>e</sup> siècle.

La situation du cancer aux Antilles a commencé à être renseignée en 1983, avec la mise en place du Registre général du cancer en Martinique et avec les données de mortalité fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (Inserm-CépiDc). Le Registre général du cancer de la Guadeloupe (comprenant les Îles du Nord) a quant à lui été installé en 2008.

Aux Antilles, l'incidence des cancers, toutes localisations confondues et autant chez l'homme que chez la femme, est globalement inférieure à celle estimée en France métropolitaine<sup>1-4</sup> (tableau 1). Cette plus faible incidence est constatée pour la plupart des localisations, en particulier le poumon, le côlon et le sein. À l'inverse, certaines localisations sont surreprésentées, comme le col de l'utérus, l'estomac et surtout la prostate.

Au cours des dernières décennies, l'incidence toutes localisations confondues n'a cessé d'augmenter aux

Antilles, conséquence première du vieillissement de la population et de l'amélioration des procédures de diagnostic<sup>5</sup>. Cependant, les évolutions séculaires sont hétérogènes, avec une augmentation notable de l'incidence des cancers de la prostate, du sein et colorectal, alors qu'une tendance à la baisse est observée pour les cancers du col et de l'estomac. Cela reflète les importants changements de mode de vie des populations résidant aux Antilles, dont les comportements, en premier lieu alimentaires, tendent à s'occidentaliser.

L'objectif de cet article est de faire le point sur les connaissances les plus récentes portant sur l'épidémiologie du cancer de la prostate aux Antilles, son contexte de survenue ainsi que sur les principales actions de recherche qui y sont menées.

### Incidence et mortalité par cancer de la prostate

La prostate est la localisation tumorale la plus fréquente (51 à 58%, toutes localisations confondues) et la première cause de décès par cancer (23 à 30%, toutes localisations confondues) chez l'homme aux Antilles<sup>2,3</sup>. Son incidence et sa mortalité, autant en Guadeloupe qu'en Martinique, y sont plus élevées qu'en France métropolitaine<sup>2,3,6-8</sup> (tableau 2). Le rapport mortalité/incidence apparaît légèrement supérieur aux Antilles par rapport à celui constaté en France métropolitaine.

Tableau 1

**Incidence et mortalité par cancer (tous cancers) aux Antilles françaises et en France métropolitaine**

	Période	Guadeloupe [Référence]	Martinique [Référence]	France métropolitaine [Référence]
<b>Incidence hommes *</b>				
	2005			396 [1]
	2008	318 [2]	355 [2]	
	2010			365 [1]
	2008-2010	307 [3]		
	2012			363 [1]
	2015**			362 [4]
<b>Incidence femmes *</b>				
	2005			249 [1]
	2008	155 [2]	186 [2]	
	2010			251 [1]
	2008-2012	158 [3]		
	2012			252 [1]
	2015**			273 [4]

\* Taux standardisé sur l'âge de la population mondiale pour 100 000 personnes/an.

\*\* Projections.

Tableau 2

**Incidence et mortalité par cancer de la prostate aux Antilles françaises et en France métropolitaine**

	Période	Guadeloupe [Référence]	Martinique [Référence]	France métropolitaine [Référence]
<b>Incidence *</b>				
	2005			127,1 [6]
	2008	186,0 [2]	177 [2]	
	2009			99,4 [6]
	2008-2010	180,0 [7]	163,7 [7]	
	2008-2012	192,9 [3]		
	2011			97,7 [8]
<b>Mortalité *</b>				
	2005			13,3 [6]
	2008	25,1 [2]	25,9 [2]	
	2009			11,3 [6]
	2008-2010	27,7 [7]	25,3 [7]	
	2008-2012	25,1 [3]		
	2011			10,5 [8]
<b>Rapport mortalité/incidence</b>				
	2005			0,10
	2008	0,13	0,15	
	2009			0,11
	2008-2010	0,15	0,15	
	2008-2012	0,13		
	2011			0,11

\* Taux standardisé sur l'âge de la population mondiale pour 100 000 personnes/an.

Comme cela est observé habituellement dans les pays où l'espérance de vie est élevée (76,1 et 78,1 années à la naissance en 2014 pour la Guadeloupe et la Martinique, respectivement), l'incidence croît de manière importante à partir de 50-55 ans pour atteindre un maximum entre 75 et 79 ans en Guadeloupe et entre 70 et 75 ans en Martinique<sup>7</sup>. L'âge médian au diagnostic (68 ans) est légèrement inférieur à celui constaté en France métropolitaine (70 ans). On note un pourcentage de cas plus élevé chez les moins de 50 ans aux Antilles. Ils représentaient 2,2% des cas en Guadeloupe sur la période 2008-2012<sup>3</sup> versus 0,9% en France métropolitaine en 2009<sup>6</sup>.

L'évolution séculaire de l'incidence du cancer de la prostate aux Antilles a été estimée par le Registre de la Martinique<sup>9</sup>. En Martinique, entre 1981 et 2005, cette incidence a augmenté de 5,07% annuellement. En Guadeloupe, la création récente du registre (2008) ne permet pas de disposer d'un recul suffisant. Néanmoins, une étude basée sur le recueil exhaustif de données provenant de l'ensemble des laboratoires d'anatomopathologie de la Guadeloupe a permis d'estimer l'incidence et son évolution entre 1995 et 2003<sup>10</sup>. De 1995 à 2001, l'incidence annuelle, standardisée sur l'âge de la population mondiale, se situait en moyenne aux alentours de 93 cas pour 100 000 hommes, avec 235 nouveaux cas en moyenne par an. Puis, de 2001 à 2003, l'incidence a brusquement augmenté pour atteindre 168,7 pour 100 000, avec 427 nouveaux cas en 2003. Sur la base des données du Registre de la Guadeloupe, pour la période de 2008 à 2012, l'incidence a atteint une valeur annuelle moyenne de 192,9 pour 100 000 (avec 565 nouveaux cas annuels en moyenne)<sup>3</sup>. Une telle évolution rapide, en particulier au début des années 2000, coïncide avec la création en Guadeloupe d'un poste hospitalo-universitaire en urologie. Ceci a occasionné une profonde restructuration de cette discipline dans le département, avec une augmentation du nombre d'urologues qualifiés ayant vraisemblablement conduit à un développement du diagnostic précoce individuel du cancer de la prostate.

## Caractéristiques du cancer de la prostate aux Antilles

### Origines ethno-géographiques

Il est unanimement reconnu que les populations d'ascendance africaine subsaharienne sont plus à risque de développer un cancer de la prostate que les populations caucasiennes ou asiatiques<sup>11</sup>. Cependant, au sein d'un même groupe ethnique, les fréquences et incidences peuvent varier considérablement en fonction de l'espérance de vie, de la pyramide des âges, du développement économique et de l'accès aux soins. En comparaison avec des populations similaires à cet égard, les incidences observées en Guadeloupe et en Martinique ne diffèrent pas beaucoup de celles observées parmi les populations dites afro-américaines aux États-Unis (jusqu'à 179 cas pour

100 000 hommes dans l'état de Géorgie entre 2003 et 2007) ou des populations natives d'Afrique subsaharienne et afro-caribéennes résidant au Royaume-Uni (166 pour 100 000 entre 1995 et 2001)<sup>12,13</sup>.

Bien que la majorité de la population antillaise partage des origines africaines, un important brassage a eu lieu au cours des siècles avec l'arrivée d'Européens, Indiens, Syro-libanais et Asiatiques. L'ascendance africaine n'est elle-même pas homogène, dans la mesure où la déportation des esclaves s'est produite à partir de différentes régions d'Afrique, avec des groupes ethniques variés. Pour autant, la population antillaise peut être considérée comme un groupe ethno-géographique homogène, partageant un environnement et un mode de vie communs. Il est remarquable de noter qu'en dépit du métissage, des traits communs partagés par d'autres populations africaines sont présents aux Antilles, tels que la prévalence importante de certaines pathologies génétiques (drépanocytose) ou chroniques (cancer de la prostate, diabète de type 2...). Plusieurs études récentes montrent que la distribution des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques ou des œstrogènes chez les hommes antillais ne diffère pas sensiblement de celle observée dans d'autres populations d'origine africaine ayant migré dans le continent américain ou dans la Caraïbe, ou natives d'Afrique subsaharienne<sup>14,15</sup>.

### Antécédents familiaux de cancer de la prostate

Des antécédents familiaux au premier degré (père, frère et fils) de cancer de la prostate ont été rapportés chez 24% des cas aux Antilles<sup>16</sup>. Ce pourcentage est du même ordre de grandeur que celui constaté dans d'autres populations, quelle qu'en soit l'origine ethnique. Ces antécédents reflètent des facteurs génétiques, héréditaires pour certains d'entre eux et de prédisposition (transmis selon un mode polygénique) pour la majorité d'entre eux. Cependant, la présence d'antécédents familiaux peut aussi traduire la présence de facteurs environnementaux à risque (modes de vie, alimentation) partagés par les membres d'une même famille.

### Caractéristiques cliniques

L'adénocarcinome représente le type histologique prépondérant des tumeurs de la prostate aux Antilles.

Des études ont suggéré que le cancer de la prostate chez les populations afro-américaines aux États-Unis serait plus agressif, de moins bon pronostic et avec une moins bonne réponse aux traitements que chez les Caucasiens. Toutefois, les inégalités sociales et économiques, y compris d'accès aux soins et au diagnostic précoce individuel du cancer de la prostate, qui frappent cette minorité rendent encore incertaines de telles conclusions.

Par analogie avec les Afro-américains, on suspecte que le cancer de la prostate chez les Antillais est également plus agressif que chez les Caucasiens. Cependant, les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques au diagnostic traduisant l'agressivité

de la maladie n'ont pas fait l'objet d'études comparatives et homogènes avec des populations caucasiennes, France métropolitaine comprise. Nous avons récemment estimé (données non publiées) que, sur l'ensemble des cas incidents au CHU de la Guadeloupe sur les périodes 2013 et 2014 (n=621), près d'un tiers (32%) présentait au moins un critère traduisant l'agressivité de la maladie : antigène spécifique de la prostate, PSA >30 ng/ml, ou score histopathologique supérieur à 7 selon la classification de Gleason, ou présence d'une extension extraprostatique<sup>17</sup>. L'interprétation de ces données, en l'absence de références de comparaison prenant en compte de nombreux facteurs sociodémographiques et économiques pouvant les expliquer, est délicate et leur portée en termes d'évolution, de réponse aux traitements et de survie reste inconnue.

### Contexte environnemental

Bien que le registre de la Martinique, depuis sa mise en place en 1983, ait toujours souligné la sur-incidence du cancer de la prostate aux Antilles, cette pathologie n'a guère eu d'écho sociétal ni fait l'objet d'une intervention de santé particulière jusqu'en septembre 2007. À cette date, un article paru dans un quotidien parisien reprenait les propos d'un cancérologue dénonçant un scandale sanitaire aux Antilles, en lien avec la pollution des sols par un insecticide utilisé dans les bananeraies (le chlordécone), et affirmant que l'explosion des cancers de la prostate que subissaient les Antilles était la conséquence de cette pollution. La forte médiatisation de tels propos a été à l'origine de la mise en place, par les pouvoirs publics, d'un Plan d'action national chlordécone<sup>18,19</sup> à partir de 2008. Ce plan national incluait dans ses actions une étude destinée à estimer l'impact de l'exposition au chlordécone sur le risque de survenue du cancer de la prostate (étude cas-témoins en population générale KARUPROSTATE, menée à l'époque en Guadeloupe par l'Inserm et le CHU de Pointe-à-Pitre, et débutée en 2004).

Dans un contexte de pollution majeure, spécifique et rémanente de son territoire, il s'est installé dans la population antillaise une confusion importante entre la sur-incidence du cancer de la prostate et l'interrogation des chercheurs sur une contribution éventuelle de la pollution par des pesticides comme facteur de risque supplémentaire. Cette confusion subsiste aujourd'hui même si, comme évoqué plus haut, la sur-incidence du cancer de la prostate aux Antilles n'a rien d'exceptionnel lorsqu'on tient compte des caractéristiques ethno-géographiques de la population, de son espérance de vie et de son accessibilité aux soins. En ce qui concerne le rôle des pesticides, les expositions au chlordécone ou au dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE, polluant universel et principal métabolite du dichlorodiphényltrichloroéthane, DDT) ont été retrouvées associées, de manière significative, à un risque accru de survenue de la maladie, avec des risques relatifs mesurés d'amplitude modeste et inférieurs à 2<sup>16,20</sup>.

Il n'est pas facile pour les autorités sanitaires de répondre, de manière aisément compréhensible, aux questionnements d'une population par un risque relatif. Il aurait été préférable, au-delà des aspects concernant la causalité<sup>21</sup> et des imprécisions propres aux études cas-témoins, de disposer de la mesure d'une fraction attribuable. Malheureusement, l'étude KARUPROSTATE, qui visait la production de nouvelles connaissances pour améliorer l'évaluation quantitative des risques sanitaires et orienter les politiques publiques de prévention n'a pas, à ce jour, pu être totalement finalisée faute de financements, notamment son volet MADIPROSTATE en Martinique.

### Quelles actions de santé publique à conduire pour le cancer de la prostate aux Antilles ?

De par sa fréquence, mais aussi de par la perception de la maladie par la population, dans un contexte de pollution environnementale rémanente au chlordécone, il ne fait aucun doute que le cancer de la prostate aux Antilles mérite une attention particulière de la part des autorités publiques. Plusieurs aspects sont à considérer.

#### Le dépistage

La question du dépistage du cancer de la prostate aux Antilles a été soulevée à l'occasion de la publication de l'étude KARUPROSTATE sur les risques liés à l'exposition au chlordécone. Cette question s'est développée au sein de l'opinion publique comme une solution face au risque perçu comme « inéluctable » de survenue du cancer de la prostate dans le double contexte d'incidence élevée de la maladie et d'exposition à la pollution au chlordécone. La Direction générale de la santé (DGS) a alors sollicité l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) sur la pertinence du dépistage chez les hommes présentant un risque aggravé (antécédents familiaux, origine ethnique, exposition à des agents cancérogènes parmi lesquels pourrait figurer le chlordécone). Dans son rapport<sup>22</sup>, la HAS a indiqué que dans l'état actuel des connaissances, tout en reconnaissant les difficultés à identifier et définir les populations masculines à plus haut risque de développer un cancer de la prostate, leur identification ne suffit pas à elle seule à justifier un dépistage. Pour autant, la HAS a souligné l'importance d'une analyse complémentaire de la situation épidémiologique aux Antilles à travers la poursuite des études en cours et la mise en place d'études portant sur les spécificités cliniques éventuelles et l'organisation de la prise en charge actuelle du cancer de la prostate.

#### La prise en charge thérapeutique

Aux Antilles, où la démographie médicale en urologues est presque semblable au reste du territoire national, le plateau technique de prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate se situe dans les meilleurs standards. Toutes les options thérapeutiques habituelles (chirurgicales et non chirurgicales) sont mises en œuvre, y compris la surveillance active

pour les formes les plus indolentes, et avec certaines spécificités selon le département : emploi d'un robot chirurgical et d'ultrasons focalisés de haute intensité en Guadeloupe, curiethérapie en Martinique. Reste néanmoins à mieux connaître, comme suggéré par la HAS, l'organisation et les modalités de la prise en charge actuelle du cancer de la prostate ainsi que le taux de couverture du diagnostic précoce individuel de la maladie associant toucher rectal et dosage de PSA.

## La recherche

La plupart des travaux, et donc des informations disponibles, portant sur les spécificités du cancer de la prostate chez les populations d'origine africaine ont été conduits aux États-Unis parmi la minorité dite afro-américaine. Cependant, du fait des discriminations sociales et économiques, y compris d'accessibilité aux soins, qui frappent cette minorité, leurs conclusions ne sont pas toujours extrapolables ou généralisables aux autres populations partageant les mêmes origines ethniques.

L'insularité des Antilles, qui y favorise l'accès à une population « captive », l'incidence élevée du cancer de la prostate et l'égalité d'accès à des soins de qualité constituent une opportunité assez unique pour mieux comprendre la survenue et l'évolution du cancer de la prostate au sein d'une population d'ascendance africaine. La présence aux Antilles de deux registres généraux du cancer, de deux CHU, d'un Centre d'investigation clinique interrégional Inserm-DGOS et d'une unité Inserm (U1085-IRSET) s'intéressant particulièrement au cancer de la prostate, constituent une force d'appui significative à la recherche clinique et épidémiologique sur cette pathologie.

Le programme de recherches KARUPROSTATE a également permis de représenter le groupe « Antillais » dans les projets français en cours sur les cartes d'identités des tumeurs (Ligue nationale contre le cancer & Institut national du cancer – INCa) et dans celui porté par l'*International Cancer Genome Consortium* (INCa & Inserm), et de participer à la représentation du groupe « African » dans plusieurs consortiums internationaux ELLIPSE<sup>(1)</sup>, PRACTICAL<sup>(2)</sup>, et AAPC<sup>(3)</sup>.

Si l'identification des facteurs de risque de survenue et d'agressivité au diagnostic du cancer de la prostate reste un enjeu important, celui des déterminants de son évolution clinique et de sa réponse aux options thérapeutiques l'est encore plus. Il est reconnu qu'une fraction importante des cancers de la prostate est de nature relativement indolente et répond efficacement aux traitements. Le challenge d'avenir est de mieux comprendre pourquoi certains cancers évoluent défavorablement ou répondent défavorablement aux traitements. La mise en place d'une cohorte prospective en Guadeloupe et en Martinique, constituée

de cas incidents suivis au cours du temps (cohorte KPCARAIBES), est actuellement envisagée. Une telle étude devrait permettre de répondre à de multiples interrogations, comme celle de la valeur prédictive des données cliniques et anatomopathologiques observées à l'occasion du diagnostic, au regard de la récurrence de la maladie après traitement, celle des complications et de la survie, ou celle de l'évolution des formes survenant avant 50 ans.

## Conclusion

De par sa fréquence et son incidence, le cancer de la prostate aux Antilles est ressenti par la population comme un problème majeur de santé publique. Lutter de manière efficace contre cette maladie nécessitera la prise en compte de l'ensemble des spécificités géographiques, ethniques, sociales, comportementales et environnementales tout en comprenant mieux son histoire naturelle et son évolution. ■

## Références

- [1] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim – Partie 1 : Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11619](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619)
- [2] La surveillance des cancers dans les Antilles et en Guyane. Bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane. 2011;(8):1-11. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/Bulletin-de-veille-sanitaire-Antilles-Guyane.-n-8-October-2011>
- [3] Bulletin annuel d'information du Registre général des cancers de Guadeloupe, n° 3, janvier 2016.
- [4] Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. 62 p. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=12753](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12753)
- [5] Dieye M, Véronique-Baudin J, Draganescu C, Azaloux H. Cancer incidence in Martinique: a model of epidemiological transition. Eur J Cancer Prev. 2007;16(2):95-101.
- [6] Grosclaude P, Velten M, Daubisse-Marliac L. Prostate. In : Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. p. 70-4. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11619](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619)
- [7] Joachim C, Macni J, Véronique-Baudin J, Picotti C, Escarmant P. Épidémiologie du cancer de la prostate aux Antilles-Guyane : données des registres généraux des cancers. Bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane. 2013;(8-9):3-5. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/Bulletin-de-veille-sanitaire-Antilles-Guyane.-n-8-9-October-Novembre-2013>
- [8] Institut national du cancer. Incidence et mortalité estimées en 2011 du cancer de la prostate.[Internet]. Boulogne Billancourt: INCa. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>
- [9] Dieye M, Banydeen R, Macni J, Michel S, Veronique-Baudin J, Sasco A, et al. Geographic variations and temporal trends in

<sup>(1)</sup> *Elucidating Loci Involved in Prostate Cancer Susceptibility.*

<sup>(2)</sup> *Prostate cancer Association group To Investigate Cancer Associated Alterations in the genome.*

<sup>(3)</sup> *African Ancestry Prostate Cancer.*

prostate cancer in Martinique over a 25-year period. *BMC Res Notes*. 2014;7:262.

[10] Mallick S, Blanchet P, Multigner L. Prostate cancer incidence in Guadeloupe, a French Caribbean Archipelago. *Eur Urol*. 2005;47(6):769-72.

[11] McGinley KF, Tay KJ, Moul JW. Prostate cancer in men of African origin. *Nat Rev Urol*. 2016;13(2):99-107.

[12] Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, *et al*. CI5: Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013. <http://ci5.iarc.fr>

[13] Ben-Shlomo Y, Evans S, Ibrahim F, Patel B, Anson K, Chinegwundoh F, *et al*. The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom: the PROCESS cohort study. *Eur Urol*. 2008;53(1):99-105.

[14] Emeville E, Broquère C, Brureau L, Ferdinand S, Blanchet P, Multigner L, *et al*. Copy number variation of GSTT1 and GSTM1 and the risk of prostate cancer in a Caribbean population of African descent. *PLoS One*. 2014;9(9):e107275.

[15] Brureau L, Moningo D, Emeville E, Ferdinand S, Punga A, Lufuma S, *et al*. Polymorphisms of estrogen metabolism-related genes and prostate cancer risk in two populations of African ancestry. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153609.

[16] 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*. 2010;28(21):3457-62.

[17] Cussenot O, Azzouzi AR, Nicolaiew N, Fromont G, Mangin P, Cormier L, *et al*. Combination of polymorphisms from genes related to estrogen metabolism and risk of prostate cancers: the hidden face of estrogens. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3596-602.

[18] Blanchard P, Femenias A, Gillet H, Renucci A. Rapport d'évaluation des plans d'action Chlordécone aux Antilles (Martinique, Guadeloupe). Paris: La Documentation Française ; 2011. 235 p. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000126.pdf>

[19] Plan chlordécone 3 (2014-2020). [Internet]. <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-d-action-nationaux/article/le-plan-chlordecone-3-2014-2020>

[20] Emeville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L. Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: a case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Health Perspect*. 2015;123(4):317-23.

[21] Multigner L, Ndong JR, Romana M, Blanchet P. Exposition au chlordécone et risque de survenue d'un cancer de la prostate. Étude Karuprostate, Guadeloupe (France). *Bull Epidémiol Hebd*. 2011;(3-4-5):40-4. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=353](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=353)

[22] Haute Autorité de santé. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? Saint-Denis: HAS; 2012. 80 p. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport\\_dorientation\\_-\\_cancer\\_de\\_la\\_prostate\\_2012-04-03\\_16-39-9\\_898.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_dorientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf)

#### Citer cet article

Multigner L, Brureau L, Blanchet P. Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : état des lieux. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016; (39-40):730-5. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016\\_39-40\\_6.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_6.html)