



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Etude des variations du nombre de cas incidents de cancer de la prostate en
France à partir de données hospitalières de 5 centres.**

**Présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 2013 à 16h00
au pôle recherche de la Faculté
par Olivier HELFRICH**

Jury

Président : Monsieur le Professeur VILLERS

**Assesseurs : Monsieur le Professeur SALOMEZ
Madame le Docteur RICHARD
Madame le Docteur LIGIER**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur CROUZET

INTRODUCTION

L'incidence du cancer de la prostate fait l'objet d'une étude régulière par le réseau épidémiologique FRANCIM (Réseau des registres français de cancer). En 2013, une diminution de l'incidence est observée entre 2005 et 2009, avec 53465 nouveaux cas estimés en 2009 (1). Le taux d'incidence brut est de 176 pour 100 000 et de 99,4 en taux standardisé mondial. En 2009, c'est autour de 70 ans que l'incidence est la plus forte et l'âge médian de diagnostic se situe alors juste avant 70 ans. Plus l'âge est élevé, plus la diminution de l'incidence est ancienne. Cette baisse n'est pas encore nette chez les sujets les plus jeunes, elle 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.

L'Institut de Veille Sanitaire (INVS) l'explique par la conjonction de deux phénomènes. D'une part, la diminution des cas prévalents qui ont été diagnostiqués grâce au dépistage mis en place depuis 1985. D'autre part, du fait des débats autour du risque de sur-diagnostic et de sur-traitement lié au dépistage, relayés par les médias, tendant à provoquer une diminution du nombre de patients dépistés.

En France, le réseau FRANCIM fait, à partir de données observées, des projections d'incidence à plus long terme. Leur méthodologie repose sur l'étude de l'incidence calculée des cancers sur base informatique, sur 20 registres représentant environ 20% de la population. Cependant, ces structures sont lourdes et présentent un certain temps de retard. Il faut enregistrer les patients mais également valider les cas, et ce recueil s'effectue dans un délai de deux ans ou plus après le diagnostic. Ces structures ne permettent donc pas de suivre en temps quasi réel les variations en terme d'incidence des cancers de la prostate. Les variations d'incidence sont observées avec un délai moyen de 4 ans pour valider des données d'incidence exploitables. Par ailleurs, ces structures qui recueillent d'autres formes de cancer, ne peuvent avoir des données très précises sur les caractéristiques des patients.

Le réseau FRANCIM effectue tous les 5 ans une analyse rétrospective de données portant sur une période qui s'étend jusque l'année N (soit 4 ans auparavant), qui permet de projeter pour l'année à venir une tendance d'évolution de l'incidence du cancer. Il s'agit d'une tendance basée sur une projection N+5. Ces projections reposent sur des hypothèses fortes, hypothèses qui peuvent ne pas être justes. Cette incertitude oblige à évoquer 3 scénarii (A: tendance 5 dernières années continue; B: stable; C: tendance moyenne continue) et de choisir le plus probable. L'analyse des données d'incidence remontant à 5 ans, inévitable de par la

méthodologie de FRANCIM, pose un problème de latence, a fortiori si le scénario choisi se révèle inexact.

Obtenir des données autres que celles de FRANCIM sur la variation d'incidence et permettant une estimation de l'incidence entre 2 publications du réseau des registres FRANCIM, peut se faire de différentes façons.

Les données publiées d'Affection de Longue Durée (ALD) peuvent ainsi donner une indication sur les tendances temporelles. Les données de déclaration d'ALD ne sont pas exhaustives et sous-estiment généralement l'incidence des cancers, les patients ne faisant pas tous une demande d'ALD, mais elles sont recueillies avec un délai raccourci à une année. Les variations des demandes sont informatives. Une étude rétrospective a validé récemment la cohérence des tendances observées quant aux déclarations d'ALD du cancer de la prostate avec l'évolution de son incidence (2). Ces demandes d'ALD pour cancer de la prostate, qui s'étaient d'abord stabilisées entre 2004 et 2006, puis qui avaient baissé en 2008, se sont à nouveau stabilisées en 2010-2011 (3).

Les données hospitalières, même si elles présentent un certain nombre d'inconvénients, peuvent être un outil intéressant à valider. Certes, elles ne couvrent pas de façon exhaustive un territoire donné et ne permettent donc pas de calculer des taux d'incidence. Cependant si une variation d'incidence existe à l'échelon national, cette variation doit en théorie également affecter le nombre de nouveaux patients consultant dans les hôpitaux concernés par cette base. Un autre enjeu potentiel de ces bases est que les données qui y sont enregistrées sont le plus souvent plus riches et plus complètes. Mieux connaître les différences entre les patients des registres et ceux de telles bases pourrait permettre, en partant des caractéristiques des patients de ces bases et en projetant ces caractéristiques sur les données des registres, de faire certaines projections de ces caractéristiques à un niveau national (redressement).

L'objectif principal de cette étude est d'observer si une base de données hospitalière regroupant 5 centres permet de repérer les variations d'incidence du cancer de la prostate. L'objectif secondaire est de décrire les caractéristiques de notre population et de comparer cette population à celles des patients enregistrés dans FRANCIM en terme de structure d'âge en particulier.

MATERIEL et METHODES

Nous avons mené une étude prospective multicentrique sur base de donnée hospitalière de biopsies prostatiques dans 5 centres de soins urologiques entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2012.

Sélection des centres. 5 centres ont participé à cette étude. Ces centres, choisis sur la base du volontariat, se situent dans des départements hors des registres de cancer (FRANCIM). Ainsi, ont été inclus 3 services d'urologie d'établissement de santé publique (Centres Hospitaliers Régionaux Universitaires de Lille et de Lyon-Sud, et Hôpital militaire du Val de Grace à Paris) et 2 services d'urologie d'établissements de santé privés (clinique de Montluçon et de Vannes).

Recueil des données. Entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2012 et auprès de chaque établissement, un recueil prospectif annuel de données anonymisées était effectué chez les patients bénéficiant de biopsies de prostate et concernait : la date de naissance, la date de biopsie, l'absence de cancer de prostate déjà diagnostiqué, l'existence d'un cancer prostatique déjà diagnostiqué et en réévaluation, la cause de la réévaluation (patients sous surveillance active, patients traités par radiothérapie ou chirurgie et en récurrence biologique), la valeur du PSA pré biopsique, la présence d'adénocarcinome prostatique sur les carottes biopsiques et le score de Gleason.

La présence de néoplasie intra-épithéliale (PIN) isolée sans adénocarcinome n'était pas comptée parmi les biopsies positives. Ces données anonymisées étaient regroupées dans une base de données informatique (logiciel FileMaker®).

Une saisie exhaustive des actes de biopsies prostatiques était effectuée pour les quatre centres de Lille, Lyon-Sud, Val de Grace et Vannes, tandis qu'un échantillonnage des patients était réalisé pour le centre de Montluçon avec sélection d'un tiers des patients (mois de naissance compris entre janvier et avril).

Les données complètes de toutes les biopsies ont été recueillies pour 3 sites (Lille, Lyon Sud et Val De Grâce). Les données récupérées étaient partielles pour les 2 autres sites. On ne disposait pas de score de Gleason pour le centre de Montluçon. Pour le centre de Vannes, les données ne concernaient que le nombre total de biopsies effectuées, le nombre de biopsies réalisées hors réévaluation, et le nombre de biopsies avec diagnostic de cancer.

Analyse des données.

Le nombre total des biopsies avec premier diagnostic de cancer, en excluant les cas de biopsies dites « de réévaluation », a été analysé en fonction des variables « année de diagnostic » et « âge du patient ». Ces données ont été comparées aux données publiées par FRANCIM (1)(4).

Il a également été effectué une analyse des données concernant le stade estimé par la valeur du PSA et le score de Gleason.

Analyses statistiques.

Un lissage de la courbe de variation des cas incidents observée a été effectué. Il est expliqué par une équation où x est le chiffre de l'année d'étude (Année 1, Année 2...) et y le nombre de cas incidents calculés.

Un test du Khi-2 d'adéquation a été utilisé afin de comparer la répartition des cas incidents par tranches d'âge observée dans notre population à la répartition théorique des patients au niveau national (estimée par FRANCIM).

RESULTATS

Au total, 18 392 biopsies prostatiques ont été réalisées chez des patients n'ayant jamais eu de diagnostic de cancer sur les 5 centres dans la période 2001-2012. Le nombre de biopsies pratiquées est passé de 959 en 2001 à un maximum de 1958 en 2007, avant de diminuer à 1203 en 2012. Le taux de biopsies positives sur l'ensemble de la période de 51,41%. Le nombre de nouveaux cancers était de 482 en 2001, augmentant à 1028 en 2007, puis diminuant à 649 en 2012 (**Tableau 1**). Les variations des nombres de cas incidents par centre sont illustrées dans la **Figure 1**. L'évolution de la valeur du PSA médian, des pourcentages de cas incidents en fonction de différentes valeurs de PSA et du score de Gleason au diagnostic est montrée dans les **Figures 2a, 2b et 3**.

La courbe de variation des cas incidents est montrée dans la **Figure 4**. L'âge médian au diagnostic était de 70 ans en 2001 et a diminué chaque année pour atteindre 67,8 ans en 2012 (**Figure 5**). En 2001, les patients âgés de moins de 65 ans représentaient 18% des nouveaux cas de cancer. Ce pourcentage est passé à 30% en 2012 (**Figure 6**).

L'évolution de la proportion de cas incidents par tranches d'âge au cours de la période 2001-2012 est montrée dans la **Figure 7**. L'évolution du nombre de cas incidents par tranches d'âge au cours de la période 2001-2012 est montrée dans la **Figure 8**.

La projection des variations observées au sein de la population de notre étude sur la population FRANCIM par tranche d'âge est montrée dans le **Tableau 2**. La répartition des nouveaux cancers par tranche d'âge, comparative entre les 4 centres et FRANCIM (année 2005 et année 2009), est montrée dans les **Figures 9 et 10**. La population de patients de l'étude différait significativement de celle de FRANCIM sur la répartition par tranches d'âge (année 2005, $p < 0,0001$ et année 2009, $p < 0,001$).

La **Figure 11** montre l'évolution de l'incidence observée dans les 5 centres en comparaison avec l'incidence observée par FRANCIM, avec les projections de FRANCIM pour les années ultérieures à 2009. La **Figure 12** montre les courbes de variation d'incidence obtenues par extrapolation à partir de la courbe d'incidence brute des 5 centres selon différentes pondérations, comparées à la courbe d'incidence brute mesurée par FRANCIM. L'exemple est le suivant : on émet l'hypothèse qu'en 2004, les 863 nouveaux cas observés dans les 5 centres correspondent par extrapolation aux 61437 constatés par FRANCIM. On retrouve par proportionnalité les chiffres d'extrapolation pour les autres années.

Tableaux

CENTRES	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	Total %
Lille														
Nombre de biopsies	149	239	224	287	342	375	400	339	336	310	243	270	3514	
Nombre de biopsies positives	75	108	131	174	189	197	203	170	197	162	115	164	1885	54%
Lyon Sud														
Nombre de biopsies	202	185	240	290	281	364	386	370	371	377	314	277	3657	
Nombre de biopsies positives	103	88	121	148	155	202	205	188	190	172	158	130	1860	51%
Montluçon*														
Nombre de biopsies	88	127	151	200	197	193	163	139	133	163	183	131	1868	
Nombre de biopsies positives	58	74	88	97	89	88	92	68	55	83	83	66	941	50%
Val de Grace														
Nombre de biopsies	217	238	238	203	239	309	264	264	192	209	206	158	2737	
Nombre de biopsies positives	93	112	96	111	108	151	123	125	105	105	105	88	1322	48%
Vannes														
Nombre de biopsies	303	468	517	650	587	710	745	693	629	503	444	367	6616	
Nombre de biopsies positives	153	250	284	333	300	359	405	304	314	289	256	201	3448	52%
Total des 5 centres														
Nombre de biopsies	959	1257	1370	1630	1646	1951	1958	1805	1661	1562	1390	1203	18392	
Nombre de biopsies positives	482	632	720	863	841	997	1028	855	861	811	717	649	9456	51%

Tableau 1 : Nombre de biopsies hors réévaluation et nombre de biopsies positives par centre et par année. * Centre de Montluçon : Le nombre de biopsies correspond à 1/3 du total des biopsies.

	Données observées FRANCIM 2005	Projection 2009	Données observées FRANCIM 2009	O/A
50-54	1374	1454,8	2124	1,5
55-59	5472	4377,6	5652	1,3
60-64	8601	10665,2	9856	0,9
65-69	12056	10840,3	9610	0,9
70-74	13327	13327,0	10540	0,8
75-79	10959	10593,7	7784	0,7
80-84	6866	7938,8	4617	0,6
Total	58655	59197,4	50183	0,8

Tableau 2 : Projection des variations observées au sein de la population de notre étude sur la population FRANCIM par tranches d'âge (O= Incidence Observée par FRANCIM, A= Incidence Attendue par la projection).

Figures

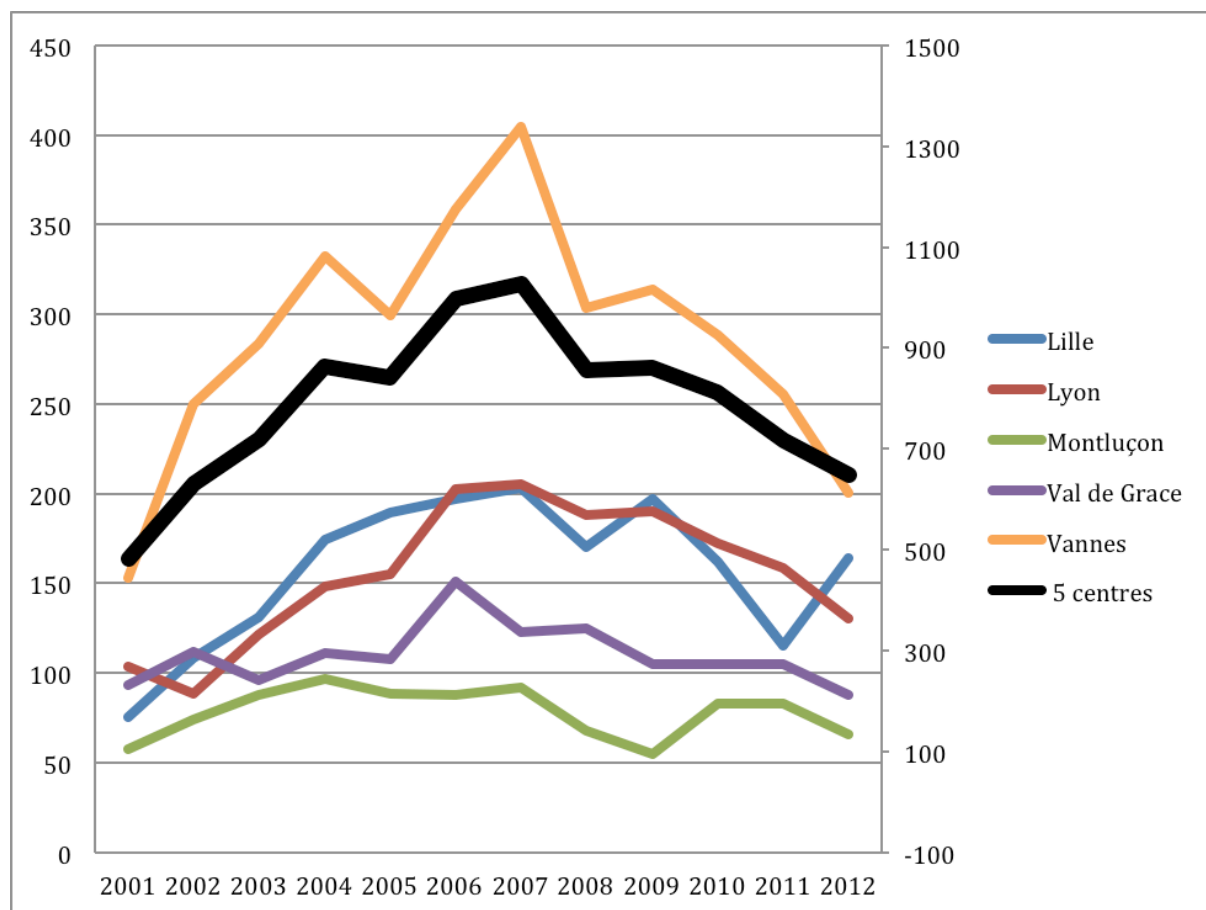


Figure 1. Variations du nombre de cas incidents par centre (axe de gauche : valeurs par centre ; axe de droite : valeurs pour les 5 centres).

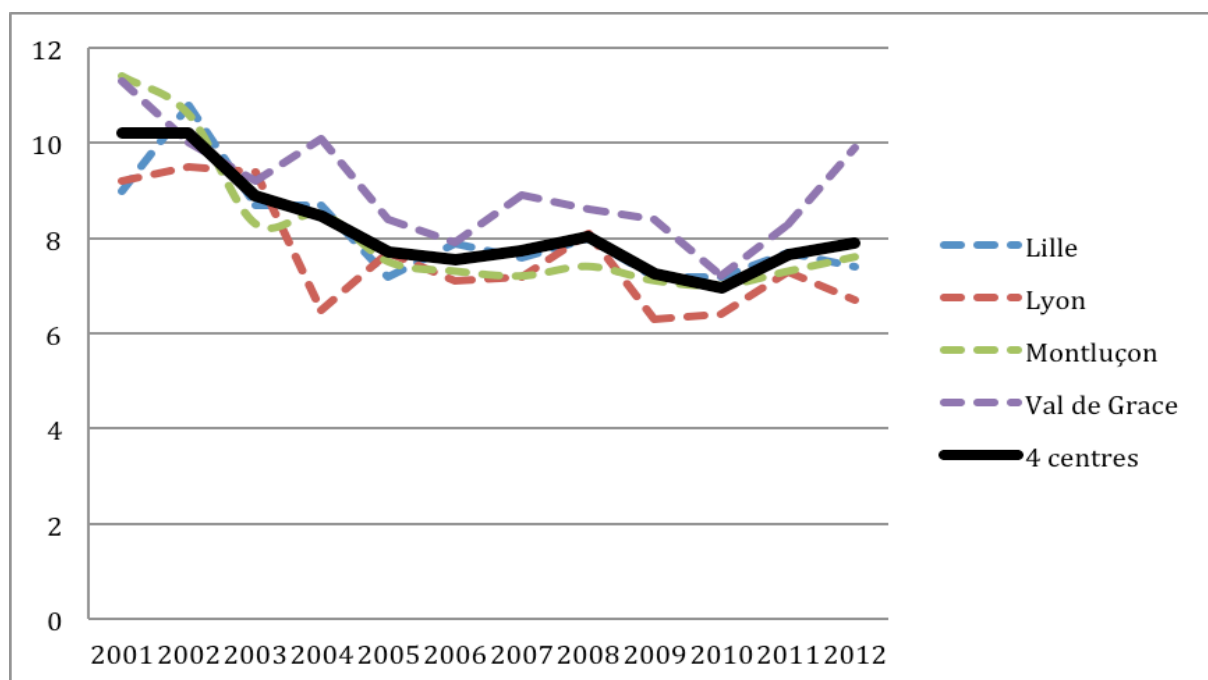


Figure 2a. Variations du taux de PSA médian au diagnostic (les valeurs de PSA n'étaient pas disponibles pour le centre de Vannes).

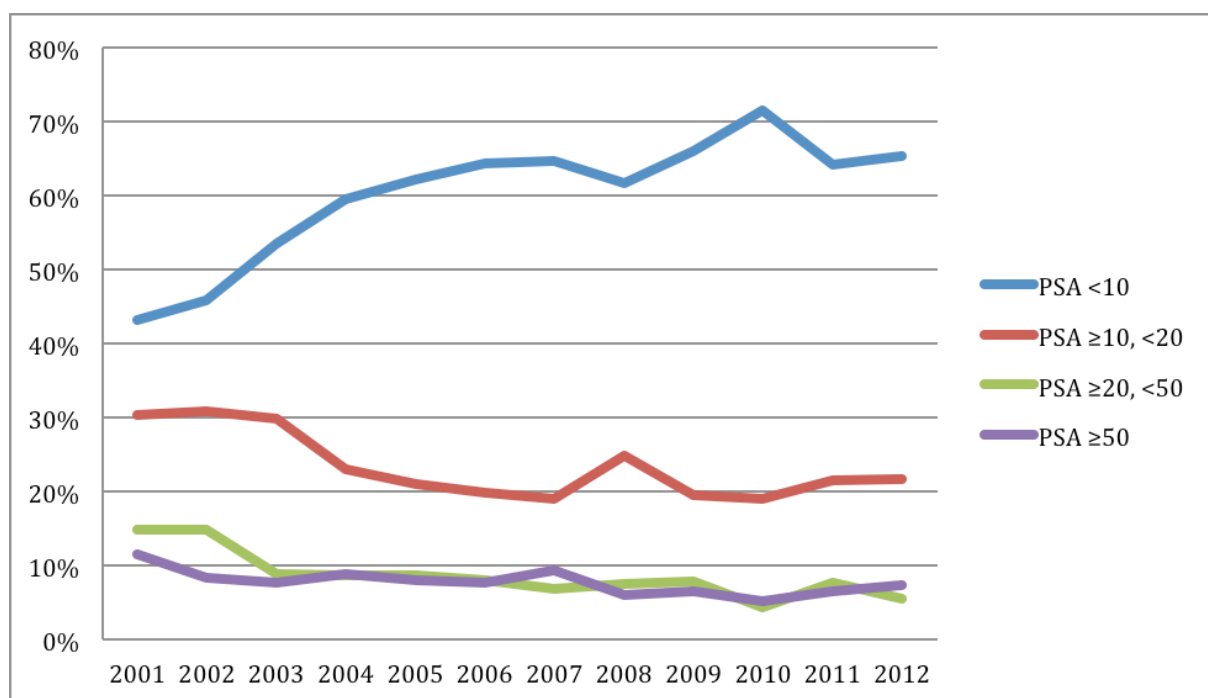


Figure 2b. Distribution de la gravité approchée par la valeur du PSA parmi les cas incidents.

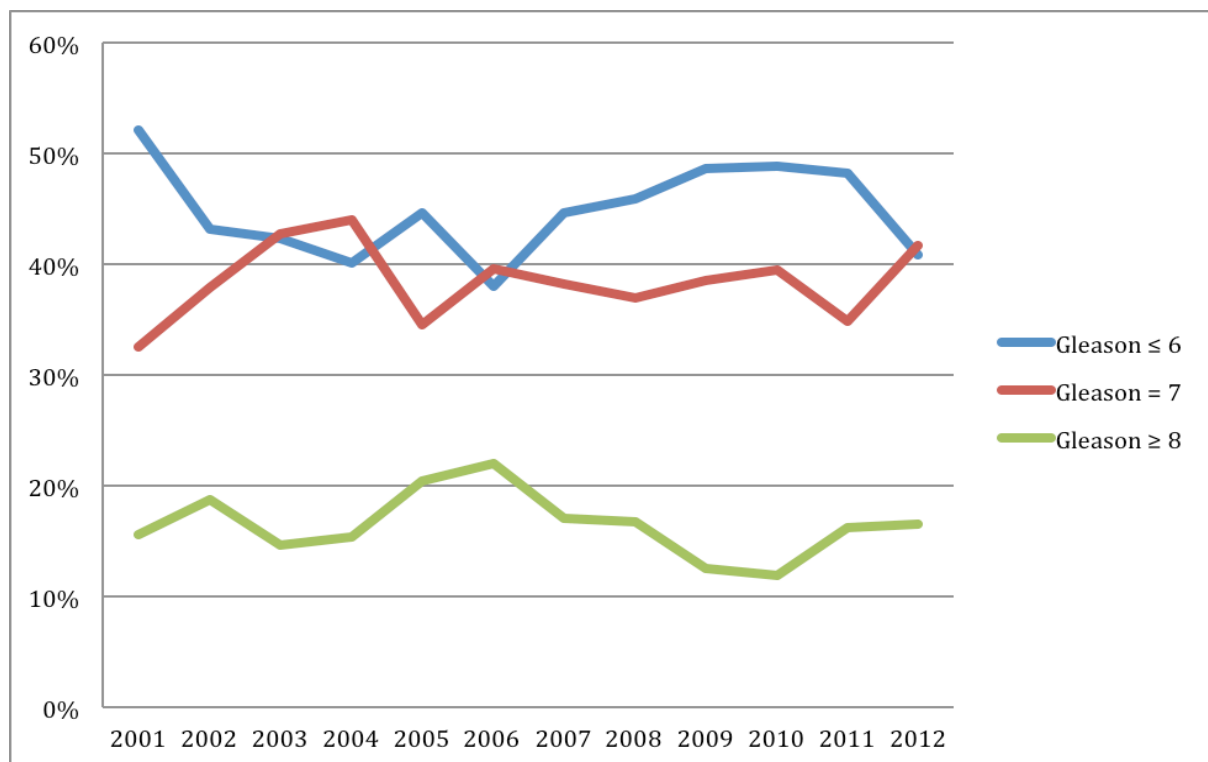


Figure 3. Variations du score de Gleason au diagnostic

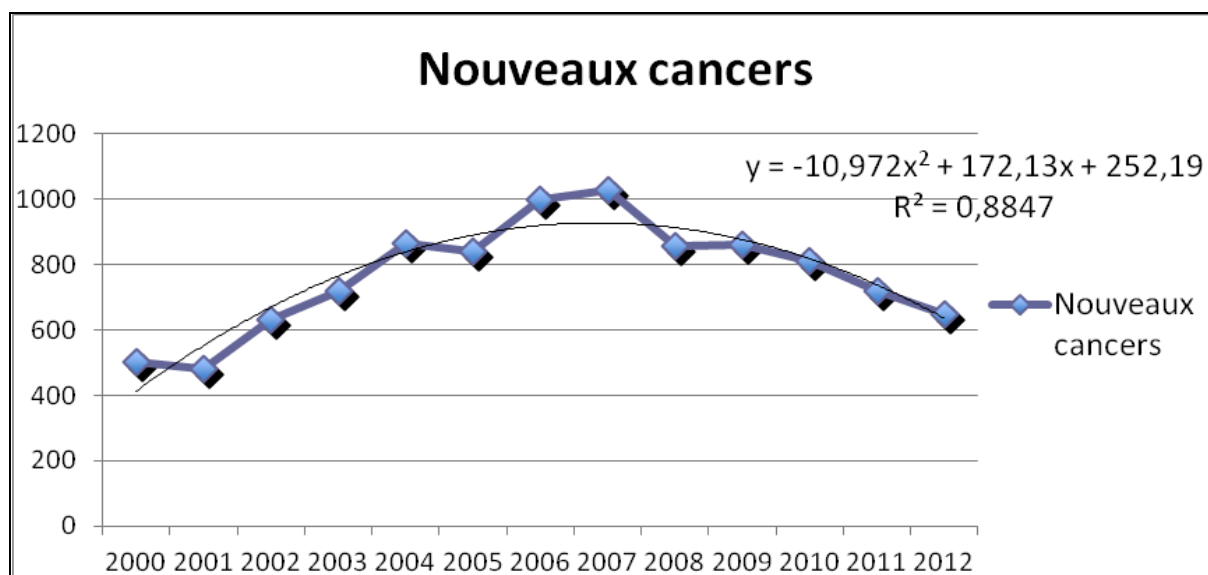


Figure 4. Évolution des cas incidents de cancer de prostate entre 2001 et 2012. La formule correspond au lissage de la courbe, x étant le chiffre de l'année d'étude (Année 1, année 2...) et y étant le nombre de cas incidents calculés.

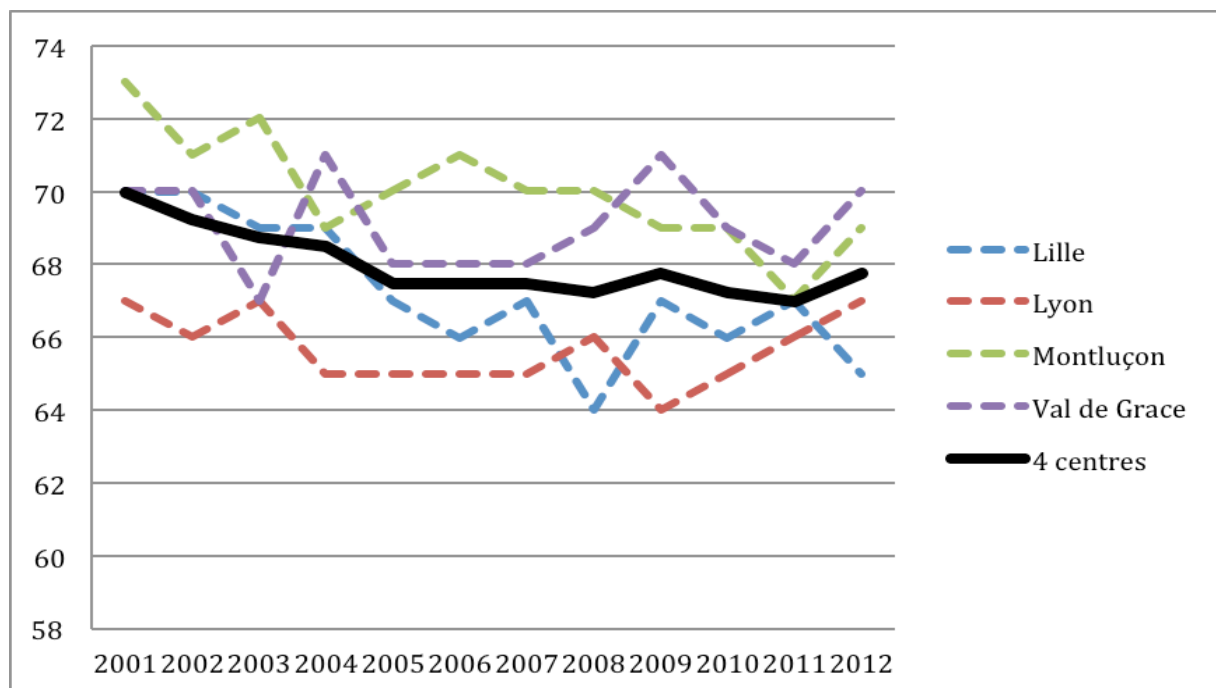


Figure 5. Variations de l'âge médian au diagnostic (l'âge au diagnostic n'était pas disponible pour le centre de Vannes).

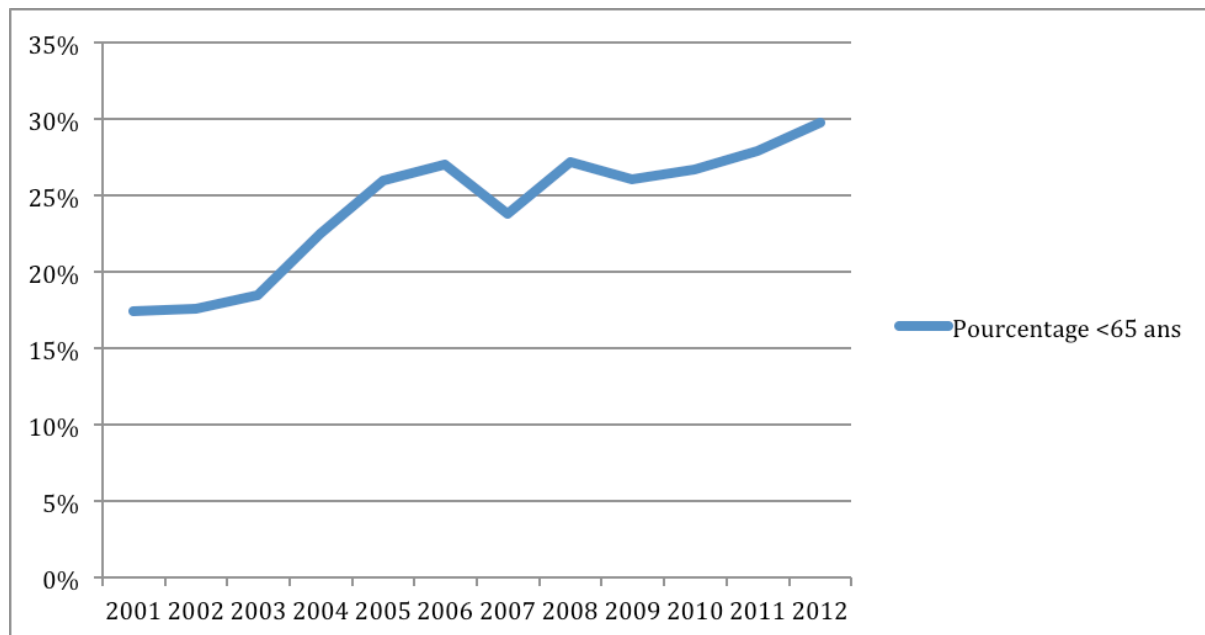


Figure 6. Evolution du pourcentage de patients âgés de moins de 65 ans parmi les cas incidents.

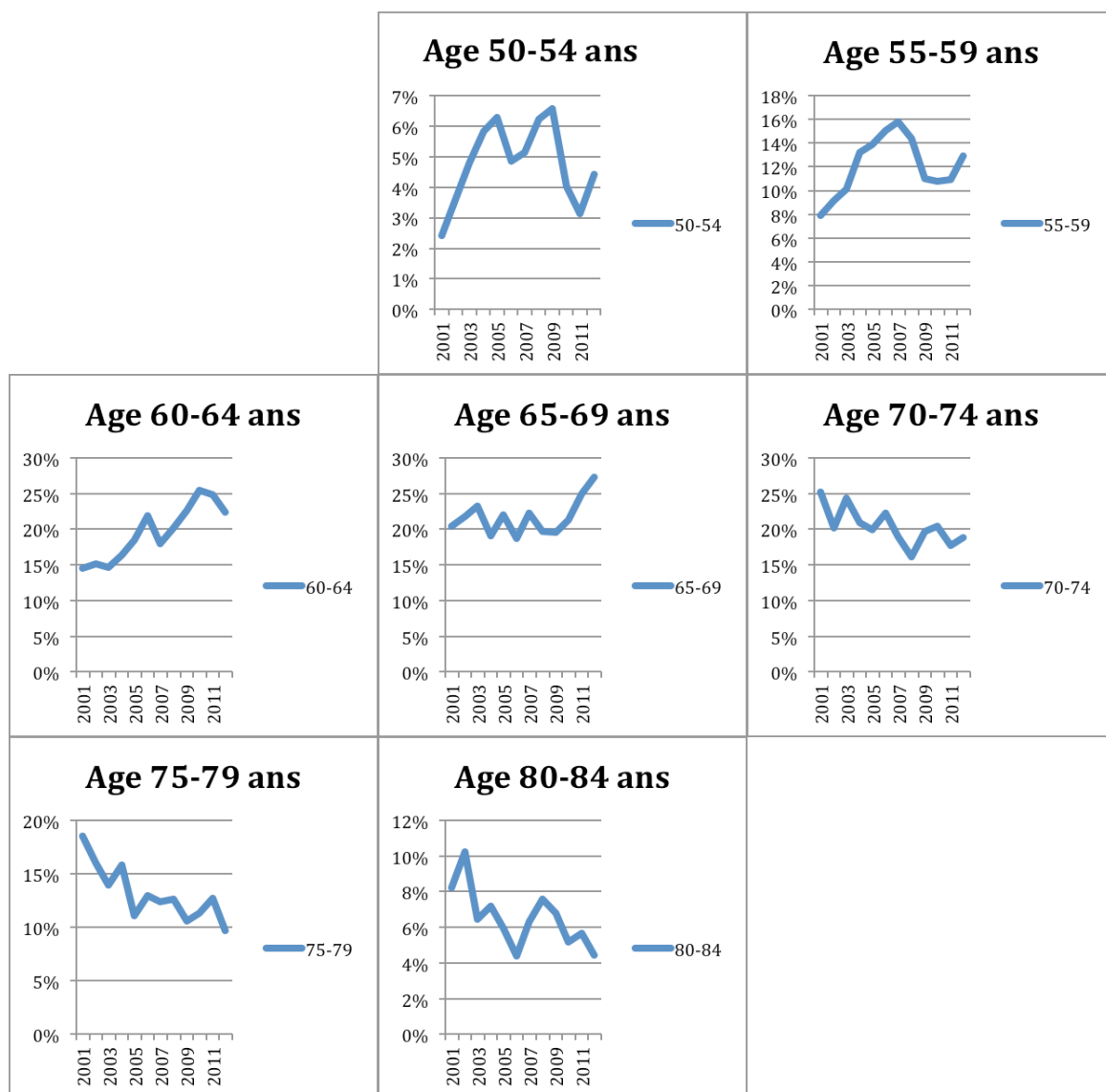


Figure 7. Evolution de la proportion des cas incidents par tranche d'âge sur la période 2001-2012.

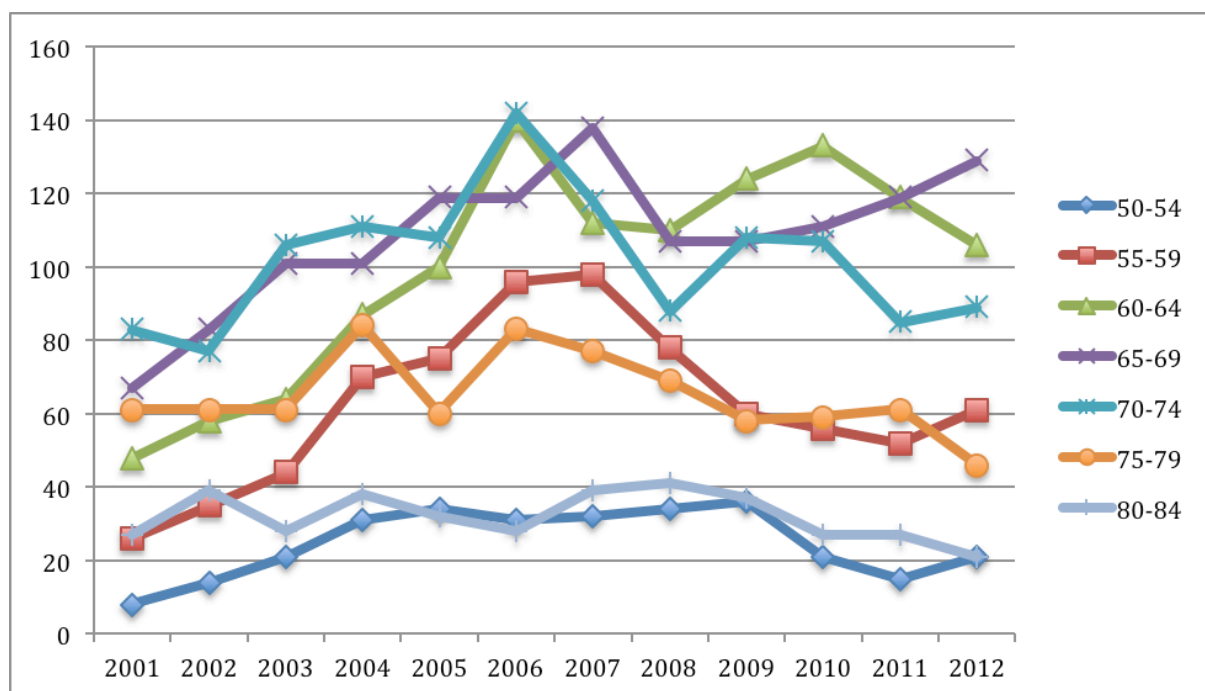


Figure 8. Evolution du nombre de cas incidents par tranche d'âge sur la période 2001-2012.

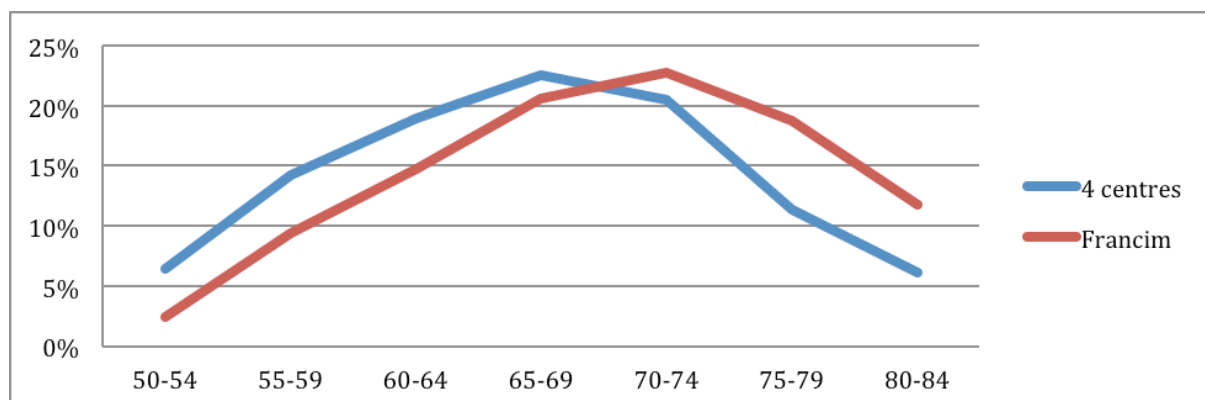


Figure 9. Répartition des cas incidents par tranche d'âge en 2005, comparative entre les 4 centres et FRANCIM (l'âge au diagnostic n'était pas disponible pour le centre de Vannes).

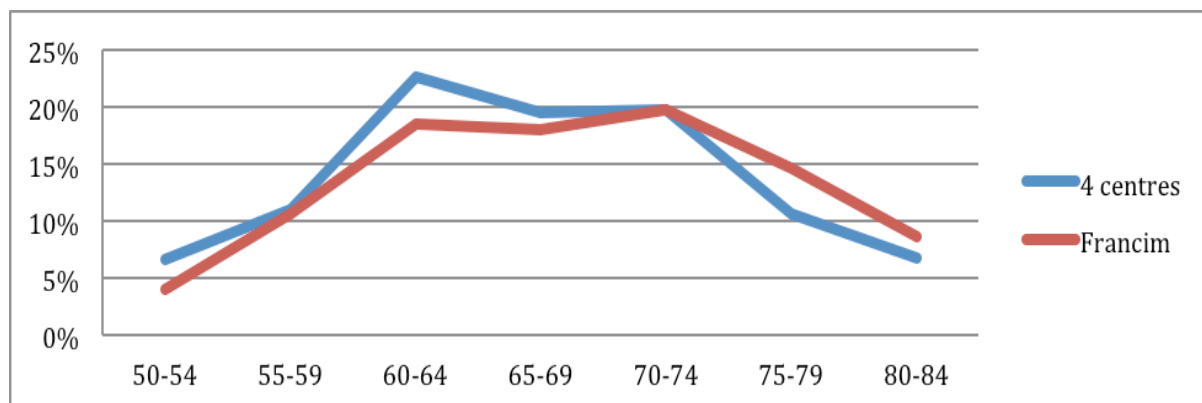


Figure 10. Répartition des nouveaux cancers par tranche d'âge en 2009, comparative entre les 4 centres et FRANCIM (l'âge au diagnostic n'était pas disponible pour le centre de Vannes).

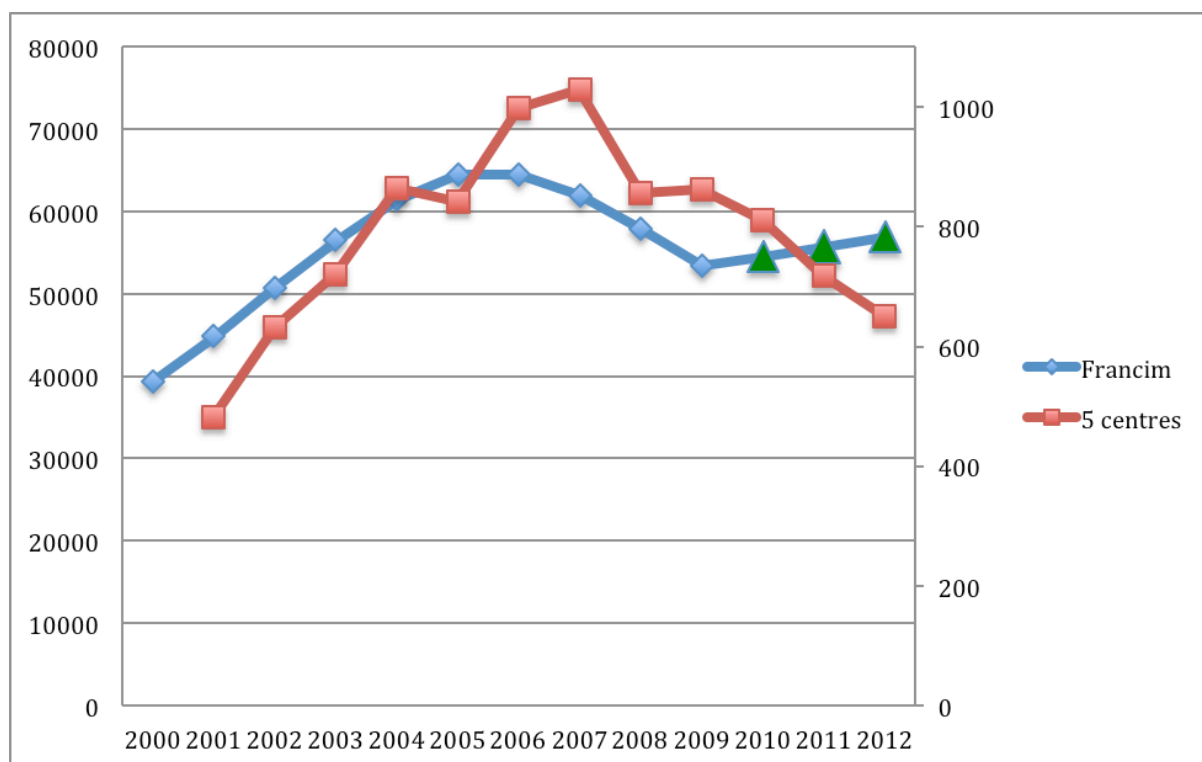


Figure 11. Courbe des cas incidents des 5 centres comparée à l'incidence mesurée par FRANCIM et ses projections pour les années ultérieures à 2009.

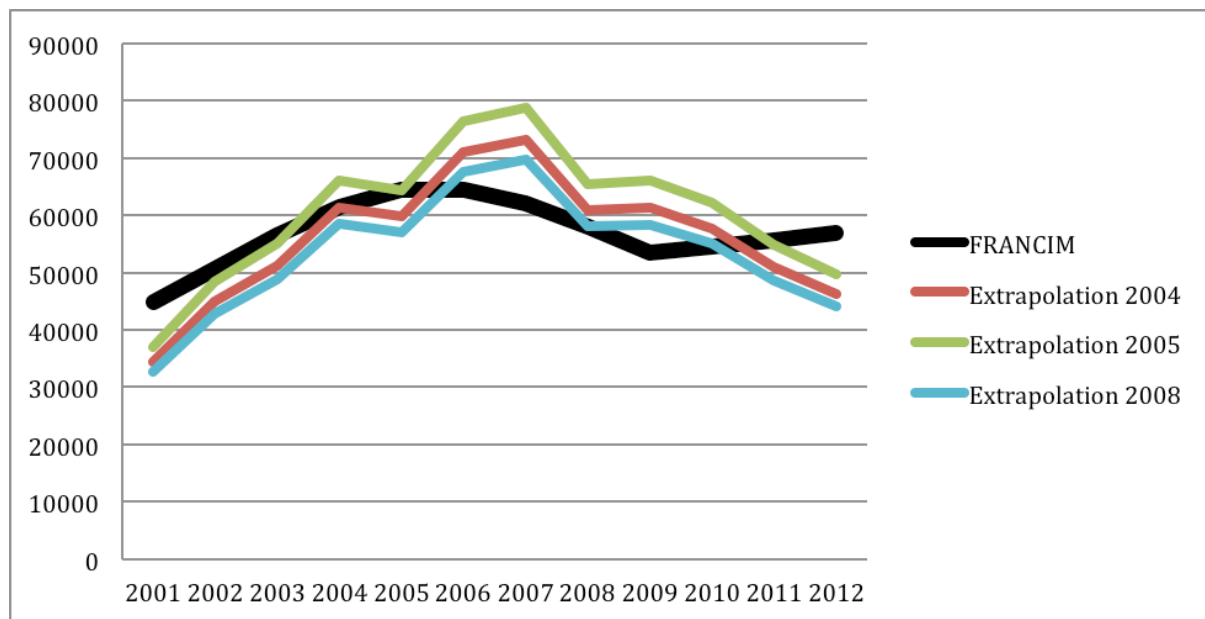


Figure 12. Comparaison des courbes d'évolution des cas incidents des 5 centres par extrapolation à la courbe d'incidence brute mesurée par FRANCIM.

DISCUSSION :

Comparaison avec les données FRANCIM publiées en 2013.

L'évolution du nombre de cas incidents sur la période de l'étude s'étendant de 2001 à 2012 et au sein des 5 centres prend l'aspect d'une courbe polynomiale (**Figure 4**). On observe en effet que le nombre de nouveaux cancers, de 482 en 2001, a connu un pic en 2007 avec 1028 cas soit une augmentation de 113%, avant de connaître une diminution progressive jusqu'en 2012, année pour laquelle 649 nouveaux cas de cancer prostatique ont été diagnostiqués.

L'évolution du nombre de cas incidents au sein des 5 centres, graphiquement représentée par une courbe polynomiale, se révèle proche de l'évolution réellement observée de l'incidence nationale rapportée par les registres FRANCIM (**Figure 11**).

L'observation de l'incidence des 5 centres semble donner des tendances d'évolution plausibles sur la période d'étude, compatibles avec l'évolution rapportée au sein de la population française. Ainsi, le pic d'incidence observé en 2007 dans l'étude des 5 centres annonçait la diminution du nombre de cas incidents telle qu'elle a pu avoir lieu à partir de 2006 sur les données FRANCIM. Les chiffres de FRANCIM s'étalent jusqu'à l'année 2009 où on dénombre 53 465 nouveaux cas de cancers (diminution progressive depuis le pic d'incidence de 2006 où l'incidence était alors de 64 518 nouveaux cas).

Afin de pouvoir extrapoler les tendances observées dans l'étude des 5 centres à l'échelle nationale, notre population devrait avoir les mêmes caractéristiques que la population générale, ce qui n'est pas le cas. En effet, il existe 1) un retard dans la diminution des cas incidents au niveau de 5 centres 2) les résultats standardisés sur les variations par âge ne sont pas convaincants. Cependant notre étude aurait permis « d'alerter » sur la diminution en cours de l'incidence dès 2007 (le temps pour FRANCIM d'analyser les données 2006). Par contre, il est impossible d'avoir une idée de l'ampleur de cette diminution au niveau national. Notre étude se poursuit et l'évolution du nombre de cas incidents au sein des 5 centres sera décrite pour les années 2013, 2014 et 2015. Cette évolution sera ensuite comparée à la prochaine publication FRANCIM.

Les prévisions pour les années ultérieures font état d'une nouvelle augmentation de l'incidence du cancer prostatique (1). FRANCIM l'explique par une stabilisation du taux de dépistage rapportée à l'augmentation de la population d'hommes âgés de plus de 50 ans

(augmentation de la durée de vie et vieillissement de la population). Nous n'observons pas la même tendance et constatons après 2009 la persistance d'une pente décroissante jusqu'en 2012 (**Figure 11**). Les prévisions de l'évolution de l'incidence publiées en 2008 (4) étaient de 62 245 nouveaux cas estimés en 2005, ce qui était proche des 64 457 nouveaux cas observés en 2005. Cependant les projections faites lors de cette publication de 2008, étant la stabilisation des taux de 2005 à 62 245 cas, étaient éloignées des résultats observés et publiés en 2013 (53 465 cas incidents) (1). L'évolution du nombre de cas incidents au sein des 5 centres observée de 2001 à 2009, qui a montré un pic de cas incidents en 2007 puis une baisse en 2008 et 2009, aurait permis de discuter ces projections (Résumé accepté lors du congrès de l'AFU 2011, **Annexe 1**).

L'âge médian des patients au diagnostic de cancer prostatique a diminué. Il était de 70 ans en 2001, il est en 2012 de 67,8 ans, soit un diagnostic plus précoce de 2,2 années (**Figure 5**). Les données FRANCIM publiées en 2013 (1) rapportent un âge médian au diagnostic juste inférieur à 70 ans, tandis que les données 2005 de la même source indiquaient un âge médian de 71 ans (4). En comparaison, les données épidémiologiques mondiales montrent un âge médian de 72,2 ans en 1988, de 67,2 ans en 2005 (5). Un autre élément de notre étude va dans le même sens : parmi les cas incidents, la proportion de patients âgés de moins de 65 ans a augmenté de 12% sur 12 ans, passant de 18 à 30% des nouveaux cancers (**Figure 6**). Les chiffres FRANCIM pour l'année 2005 (4) indiquaient 27% de nouveaux cancers diagnostiqués avant 65 ans (26% dans notre étude pour la même année), les chiffres 2009 (1) retrouvaient une proportion de 33% (26% dans notre étude).

La valeur du PSA au diagnostic montre que l'augmentation du nombre de cas incidents s'est faite au profit des valeurs de PSA < 10 ng/mL et de façon moins importante pour des valeurs de PSA comprises entre 10 et 20 ng/mL (**Figure 2b**), ce qui était attendu dans le cadre d'un dépistage individuel par PSA. L'évolution de cette répartition des pourcentages des cas incidents par valeur de PSA permettra de juger de modifications d'utilisation des tests de PSA dans la population liées aux pratiques des médecins généralistes (fréquence de dosage de PSA, valeur de PSA au delà de laquelle le patient est adressé à l'urologue) et à celles des urologues (valeur de PSA au delà de laquelle l'indication de la biopsie est portée).

Comparaison avec les données des autres pays

Lorsqu'on s'intéresse aux données mondiales, on constate aux Etats-Unis que depuis l'apparition du dosage du PSA dans les années 80, le nombre de cas incidents a connu une importante inflation de 12% par an avec un pic d'incidence en 1992 avant de connaître une décroissance de 10% par an jusqu'à 1995 et de se stabiliser jusqu'en 2005 (5). Crawford et al. rapportait en 2005 un chiffre de 25% des nouveaux cancers diagnostiqués avant 65 ans dans le monde (6).

L'Australie et le Canada ont eux aussi connu un pic précoce vers 1995 et présentent depuis des variations importantes, sans tendance prolongée. Les pays du nord de l'Europe connaissent une augmentation importante à la fin des années 90 avec un pic vers 2005. Le Royaume-Uni connaît la même évolution, il semble que le taux d'incidence se stabilise (Chiffres GLOBOCAN 2008 (7)).

Les données récentes concernant les Etats-Unis font état de 192 280 nouveaux cas en 2009, représentant 25% des nouveaux diagnostics de cancers masculins dans le pays (6), et les estimations prévoient une augmentation à près de 450 000 nouveaux cas en 2015 en raison de l'augmentation de l'espérance de vie (8).

Limites de notre étude

Notre étude comporte un certain nombre de limites, détaillées ci-dessous :

- centres de recrutement non représentatifs (centres tertiaires et centres primaires)
- modification de recrutement des patients dans les centres au cours des années (nombre d'urologue, indications de biopsie) : ces données ne sont pas mesurables. Une stabilité des équipes d'urologues a été simplement constatée pendant la période de l'étude. Les indications des biopsies n'ont pas varié selon les recommandations nationales dans cette période. Une biopsie était considérée en cas de PSA > 4 ng/ml.

A notre connaissance, il n'y a pas d'autres études similaires de registres hospitaliers s'étant comparées aux données d'épidémiologie nationale basée sur des registres.

Conclusion : L'observation des cas incidents des 5 centres semble donner des tendances d'évolution plausibles sur la période d'étude, compatibles avec l'évolution rapportée au sein de la population française. Le pic d'incidence observé en 2007 dans l'étude des 5 centres annonçait la diminution du nombre de cas incidents telle qu'elle a pu avoir lieu à partir de 2006 sur les données FRANCIM. Notre étude permet une observation des cas incidents validés avec un délai d'un an. La variation projetée dans la publication FRANCIM 2013 sera confrontée à celle de notre étude avant la prochaine publication, pouvant apporter des informations intéressantes. Mieux connaître les différences entre les patients des registres et ceux de notre étude pourrait permettre, en partant des caractéristiques des patients de ces bases et en projetant ces caractéristiques sur les données des registres, de faire certaines projections de ces caractéristiques à un niveau national (redressement).

Références

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
2. Uhry Z, Remontet L, Grosclaude P, Belot A, Colonna M, Boussac-Zarebska M et al. Tendances récentes des données d'affections de longue durée : intérêt pour la surveillance nationale de l'incidence des cancers - Période 1997-2009. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 40 p
3. Uhry Z, Remontet L, Colonna M, Belot A, Grosclaude P, Mitton N et al. Cancer incidence estimation at a district level without a national registry: a validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. *Cancer Epidemiol.* 2013 Apr; 37(2):99-114. doi: 10.1016/j.canep.2012.10.010. Epub 2012 Nov 30.
4. Bélot A, Velten M, Colonna M, Belot A, Grosclaude P, Mitton N et al. Cancer incidence estimation at a district level without a national registry: a validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. *Cancer Epidemiol.* 2013 Apr; 37(2):99-114. doi: 10.1016/j.canep.2012.10.010. Epub 2012 Nov 30.
5. Li J, Djenaba JA, Soman A, Rim SH, Master VA. Recent Trends in Prostate Cancer Incidence by Age, Cancer Stage, and Grade, the United States, 2001–2007. *Prostate Cancer*, Volume 2012, Article ID 691380; doi:10.1155/2012/691380
6. Crawford ED. Understanding the Epidemiology, Natural History, and Key Pathways Involved in Prostate Cancer. *UROLOGY* (2009); 73 (Suppl 5A): 4–10
7. GLOBOCAN 2008 (IARC), Section of Cancer Information (globocan.iarc.fr).
8. Djavan B. Biopsie prostatique: techniques et indications. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Urologie, 41-265, 2010

Annexe 1 : Résumé accepté lors du congrès de l'AFU 2011

Evaluation de l'incidence nationale du cancer de la prostate à partir des bases de données biopsique dans 5 centres.

Crouzet S, Ruffion A, Houlgatte A, Cavillon C, Lacour M, Villers A

OBJECTIFS:

Estimer l'incidence du cancer de prostate en France entre 2 publications de l'incidence par les registres (réseau Francim), en mesurant sa variation annuelle au niveau de 5 centres de diagnostic représentatifs et en rapportant cette variation moyenne au dernier chiffre d'incidence. Ceci permettrait d'évaluer l'impact des recommandations sur l'incidence, l'âge et le stade au diagnostic (pic d'incidence atteint en France ?).

L'incidence du cancer de prostate en France n'a été réévaluée que sur les chiffres de l'année 2006 par le réseau Francim. L'INVS estime à 71220 en 2011 le nombre de nouveau cas diagnostiqués par an en France. L'incidence avait augmenté en France de 7,9% en moyenne par an entre 1995 et 2000. L'augmentation du nombre de dosage du PSA depuis 2000 est probablement associée à une augmentation des biopsies de prostate et à une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate. Entre 1975 et 2000, l'augmentation annuelle moyenne du taux était de 4,8% par an. Entre 1995 et 2000, cette augmentation était de 9% par an. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués était de 10856 en 1980.

MATERIELS ET METHODES:

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique sur dossiers et/ou sur bases de données anatomo-pathologiques et cliniques dans 5 centres d'urologie français publics et privés. Les centres inclus ont été sélectionnés hors des départements à registres de cancer. Ils doivent représenter les trois modes d'exercice (hospitalo-universitaire, hospitalier et privé).

Données saisies obligatoires : le nom, le prénom, la date de naissance, la date de biopsie, l'antécédent d'un cancer de prostate déjà traité et en cours de réévaluation (=critère d'exclusion), la valeur du PSA en ng/ml et la présence ou non de cancer sur les biopsies.

Données saisies facultatives : le caractère suspect ou non du toucher rectal, le volume prostatique, le nombre de biopsies réalisées, le nombre de biopsie avec cancer, les données anatomopathologiques autre que bénin ou cancer (Présence de PIN, doute, ASAP), le score de Gleason, une espérance de vie inférieure à 10 ans, la présence de métastases, la nature du

premier traitement réalisé, un dosage de PSA à un an ou plus. La notion de cancer révélé par une métastase.

RESULTATS:

Au 31/12/2009 le nombre total de biopsies par centre sur la période de l'étude:

Lille: 3209, Lyon Sud: 3138, Vannes: 4298, Val de Grace: 2159 et Montluçon: 1651 soit un total de 14455. Le nombre de biopsies positives par centres est montré dans le tableau 1.

Les variations d'incidence sont montrées dans la figure 1.

Estimation de l'incidence nationale

Si l'on regarde l'ensemble des 5 centres étudiés, la tendance évolutive du nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate entre 2001 et 2009 est de type logarithmique (**tableau 2**). L'incidence du cancer de la prostate en France en 2000 est de 39636. Nous avons donc appliqué l'équation de la courbe d'évolution des centres pour estimer l'évolution de l'incidence du cancer de la prostate en France à partir des chiffres d'incidences des bases de données des biopsies prostatiques et de l'incidence nationale de 2000 (Tableau 2). Cette courbe est de type logarithmique. 2 courbes évolutives ont été utilisées pour émettre 2 hypothèses d'évolution. L'incidence pour 2009 est évaluée à 61 649. Si l'on projette la courbe de tendance à l'année 2010, nous évaluons le nombre de nouveau cas entre 58000 et 65000. Notre évaluation va dans le sens de l'hypothèse basse de l'INVS avec un plateau autour de 60000 cas (**figure 1**).

CONCLUSION:

Il existe une augmentation de l'incidence estimée à partir de la variation du nombre de cancers observée dans les 5 centres. Cette augmentation est presque de 100% sur les 7 dernières années (2001 à 2007) et se ralentit ensuite. L'incidence estimée en 2009 est de 61649 nouveaux cancers en France.

On remarque que notre estimation est concordante à 99.9% avec l'estimation FRANCIM 2005 et va dans le sens de l'hypothèse basse (la tendance récente du risque diminue) de l'INVS avec une estimation pour 2010 entre 58000 et 65000 nouveaux cas selon notre modèle. Il semble que le plateau d'incidence soit atteint en France.

<i>Années</i>	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Total	501	504	659	748	803	786	917	938	757	786	
France	39636	39873	52135	59175	63526	62181	72544	73572	59375	61649	58000 - 65000

Tableau 2. Estimation de l'incidence nationale.

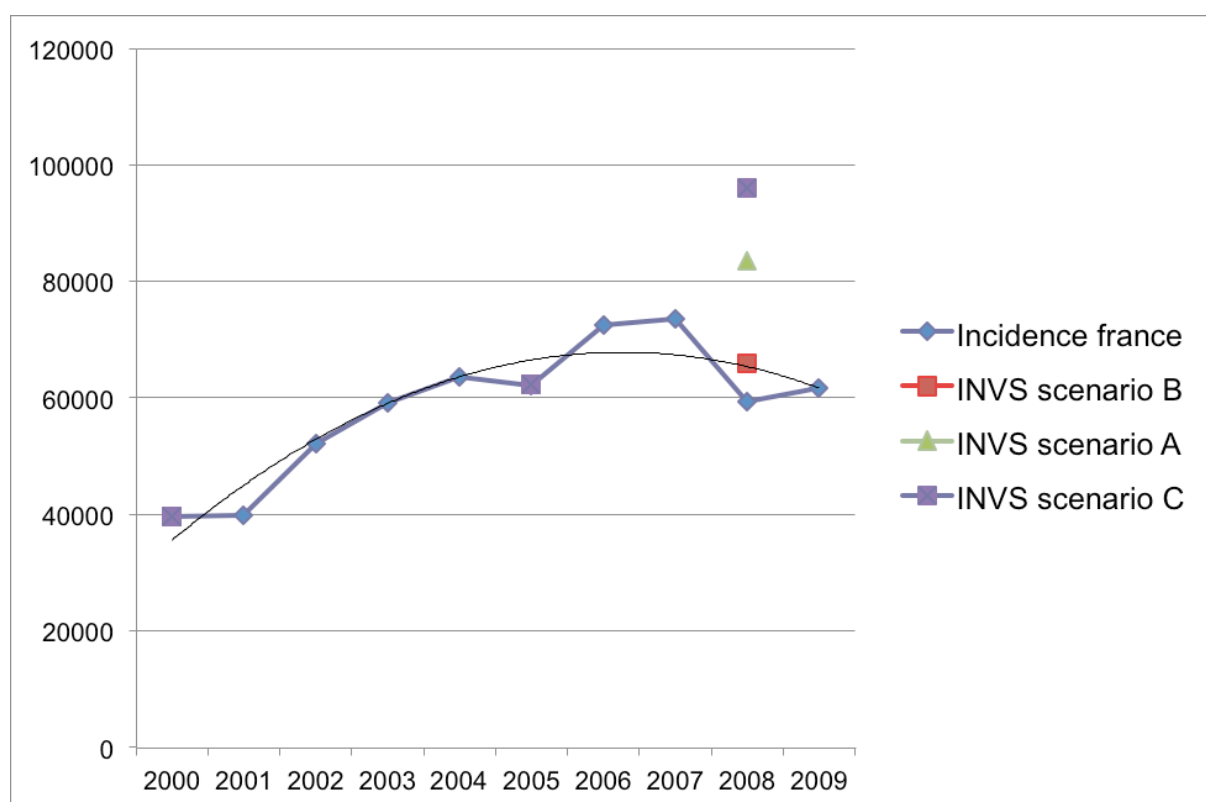


Figure 1. Projection de l'incidence nationale à partir de la courbe d'évolution des centres et comparaison avec les projections de l'InVS.

Annexe 2

Le cancer de la prostate, évolution de l'incidence et de la mortalité en France après 2005

Grosclaude P

Tendances entre 1980 et 2009

Incidence

L'évolution de l'incidence de ce cancer est assez chaotique (figure 1 tableau 1). Après une très forte augmentation entre 1980 et 2005, avec toutefois un petit ralentissement de cette croissance au milieu des années 90, on observe maintenant une baisse très nette. En effet, le taux d'incidence standardisé est passé de 24,8 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 127,1 cas pour 100 000 en 2005 et n'est plus que de 99,4 en 2009.

Cette évolution varie en fonction de l'âge (figure 2). Plus l'âge est élevé, plus la baisse est ancienne. La baisse n'est pas encore nette chez les sujets très jeunes, elle 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 90, elle a été suivie d'une nouvelle augmentation qui ne s'est arrêtée qu'en 2005 voire un peu plus tôt pour les plus âgés.

Le risque d'être atteint d'un cancer de la prostate entre 0 et 74 ans augmente selon la cohorte de naissance (tableau 2). Il passe de 2,74% pour les cohortes nées en 1910 à 10,71% pour celles nées en 1935. On observe toutefois une stabilisation car, pour la cohorte 1940 (dernière cohorte pour laquelle on dispose encore de suffisamment d'informations), le risque est de 10,74%.

Incidence et mortalité en France en 2009

Avec 53 465 nouveaux cas estimés en 2009, les cancers de la prostate restent les cancers les plus fréquents chez l'homme. Le taux d'incidence brut est de 176 pour 100000 standardisé mondial de 99,4. En 2009 c'est autour de 70 ans que l'incidence est la plus forte et l'âge médian de diagnostic se situe juste avant 70 ans (figure 4).

Discussion

Les taux observés en France en 2005 étaient légèrement supérieurs à 120/100 000. Il était raisonnable d'imaginer que l'augmentation de l'incidence allait s'arrêter et que la tendance allait s'inverser, même si les données ne montraient encore aucun signe clair d'infléchissement. C'est pour cette raison que les projections d'incidence réalisées depuis 2005 faisaient l'hypothèse d'une stabilisation des taux au niveau de 2005. Les nouvelles données dont nous disposons maintenant confirment que cette idée était inexacte. Une baisse de l'incidence n'était pas attendue. Par contre elle a été observée aux USA. L'évolution de l'incidence des cancers de la prostate dépend essentiellement de l'impact du dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). L'utilisation intensive du PSA aux USA avait provoqué un doublement des taux d'incidence en 5 ans avant qu'une baisse brutale ne survienne lorsque le taux (st mondial) a atteint 140/100 000. Cette baisse s'est produite en deux temps, d'abord une baisse importante et rapide chez les plus de 65 ans entre 1992 et 1995, suivie, jusqu'en 2002, d'une augmentation temporaire, à laquelle a fait suite une nouvelle diminution (plus nette chez les plus 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 (figure 5) (Howlader 2012).

Dans plusieurs pays européens (Suède, Finlande et Hollande), une baisse est aussi observée dès 2005 alors que l'incidence avait dépassé un taux (st mondial) de 110/100000 (Bray 2010 ; Ferlay 2013) et un peu plus tard en Islande, Norvège, Suisse (Nicer 2013) et dans plusieurs régions d'Italie (Crocetti 2010). Dans d'autres pays (Danemark (Howlader 2013), Royaume-Uni (Cancer research UK 2013)) qui ont des incidences moins élevées, on observe une stabilisation des taux.

Comme en France, l'évolution de l'incidence varie en fonction de la classe d'âge. Dans les pays du nord de l'Europe, on observe chez les hommes de plus de 75 ans des taux qui ont commencé à baisser vers 2005 ou dès 2000 quand ils sont parvenus à des niveaux très élevés (autour de 1000/100 000). Pour la classe d'âge 65-74 ans, on observe une stabilisation et une simple réduction de l'augmentation chez les plus jeunes (figure 6). Au Royaume-Uni l'allure des courbes n'est pas très différente mais seuls les 85 ans et plus voient l'incidence baisser (figure 7).

La 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 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. 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 le risque de « sur-diagnostic » jouerait un rôle primordial.

La baisse de la mortalité spécifique, également observée dans de nombreux autres pays, a débuté avant que le dépistage ne prenne l'ampleur qu'il a connu dans les années 2000 (Bray 2010 ; Ferlay 2013). Elle est attribuée, pour sa plus grande part, à l'amélioration des traitements, notamment par le traitement des cancers évolués avec différentes formes d'hormonothérapie qui conduisent à une augmentation de la survie. Le fait que la mortalité ait continué d'augmenter chez les plus vieux alors qu'elle baissait chez les jeunes est en faveur de ce mécanisme. Il faut rappeler qu'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. Donc 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 très vieux sous l'effet de la mortalité compétitive. Il est aussi observé que le dépistage, en permettant de diagnostiquer certains cancers à des stades précoces, donc curables, contribue à cette diminution (Schröder 2009). La part des deux mécanismes est difficilement mesurable.

Il est difficile de savoir quelle va être l'évolution de l'incidence du cancer de la prostate, même à court terme. La baisse de l'incidence va-t-elle se poursuivre à la même vitesse ? Nous ne disposons pas de suffisamment d'éléments pour modéliser l'inflexion attendue. Il y aurait intérêt à prendre en compte les études de registres hospitaliers et d'ALD.

Il semble toutefois que les demandes d'ALD pour cancer de la prostate, qui s'étaient d'abord stabilisées entre 2004 et 2006, puis qui avaient baissé en 2008, se soient à nouveau stabilisées en 2010-2011 (Rogel 2013). Il est difficile de prévoir le comportement vis à vis du dépistage compte tenu notamment des résultats de l'essai européen ECRSPC. La première publication de cette étude n'a été disponible qu'au début de l'année 2009 (Schröder 2009) et ses conclusions, bien qu'assorties de réserves du fait des effets délétères constatés, sont plutôt favorables au dépistage, en termes de diminution de la mortalité spécifique. Mais elles sont aussi contestées sur le plan méthodologique comme toutes les études sur le sujet.

Références

- Belot, A., Grosclaude, P., Bossard, N., Jouglu, E., Benhamou, E., Delafosse, P., Guizard, A.V., Molinie, F., Danzon, A., Bara, S., Bouvier, A.M., Tretarre, B., Binder-Foucard, F., Colonna, M., Daubisse, L., Hedelin, G., Launoy, G., Le Stang, N., Maynadie, M., Monnereau, A., Troussard, X., Faivre, J., Collignon, A., Janoray, I., Arveux, P., Buemi, A., Raverdy, N., Schwartz, C., Bovet, M., Cherie-Challine, L., Esteve, J., Remontet, L., and Velten, M. (2008). Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 56, 159-175

- Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer* 2010;46:3040–52

- Ferlay J, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J.W.W. Coebergh, H. Comber, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374-403.

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, 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. consulté le 30/07/2013]

- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;26;360(13):1320-8

- Crocetti E, Ciatto S, Buzzoni C and Marco Zappa. Prostate cancer incidence rates have started to decrease in central Italy *J Med Screen* 2010 ; 17 : 50

- Cancer research UK : <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/prostate/incidence/uk-prostate-cancer-incidence-statistics> accessed on 25/07/2013

- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Johannesen TB, Klint Å, Køtlum JE, Milter MC, Ólafsdóttir E, Pukkala E, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 5.3 (25.04.2013). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Available from <http://www.ancr.nu>, accessed on 25/07/2013

- Nicer : <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/05/key/02/06.html>

- Rogel A, Remontet L, Grosclaude P, Belot A, Colonna M, et al. Tendances récentes des données d'affections de longue durée : intérêt pour la surveillance nationale de l'incidence des cancers. Période 2000-2010. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 25 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

Tableaux

Année	1980	1990	1995	2000	2005	2009	De 1980 à 2009	De 2005 à 2009
Incidence								
effectif	10013	21146	26418	39404	64457	53465		
Taux	24,8	46,9	55,3	79,8	127,1	99,4	4,9%	-6%
Mortalité								
effectif	6800	9069	9303	9259	9092	8950		
Taux	16,3	18,1	16,8	15,3	13,3	11,3	-1,3%	-4%
Mortalité observée								
Effectif	6831	9202	9248	9080	9099	8971		
Taux	16,4	18,4	16,7	15	13,3	11,3	-1,3%	-4%

Tableau 1. Evolution du nombre de cas et du taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) en France.

Cohorte de naissance	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Incidence	2,74	3,43	4,50	5,73	8,32	10,71	10,74
Mortalité	1,28	1,33	1,31	1,22	1,08	0,91	0,74

Tableau 2. Risques cumulés 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance.

Figures

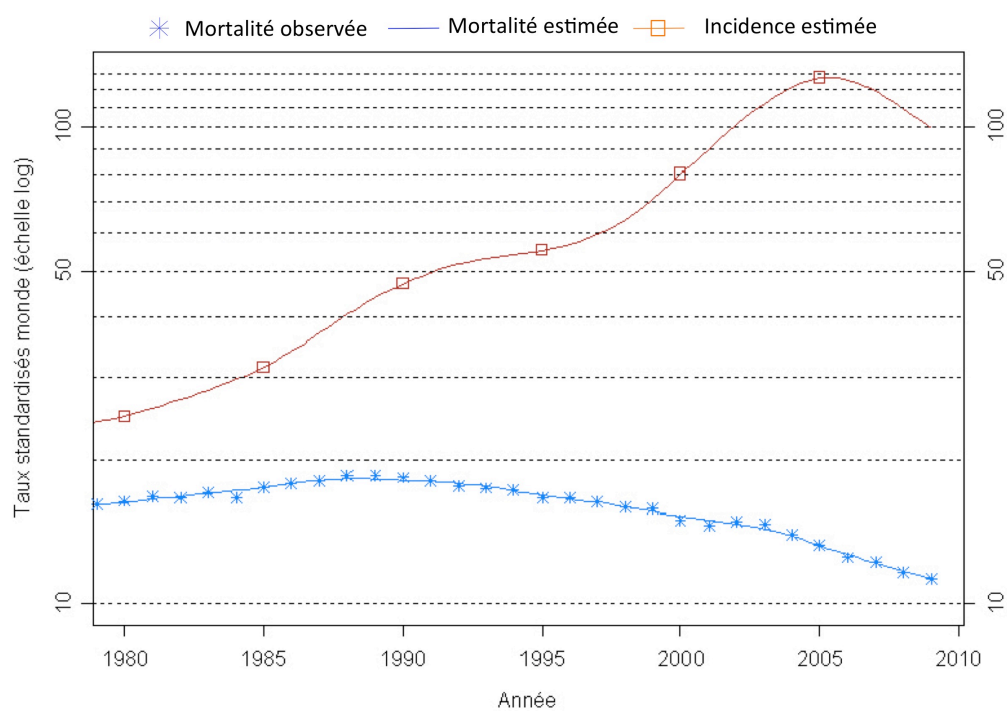
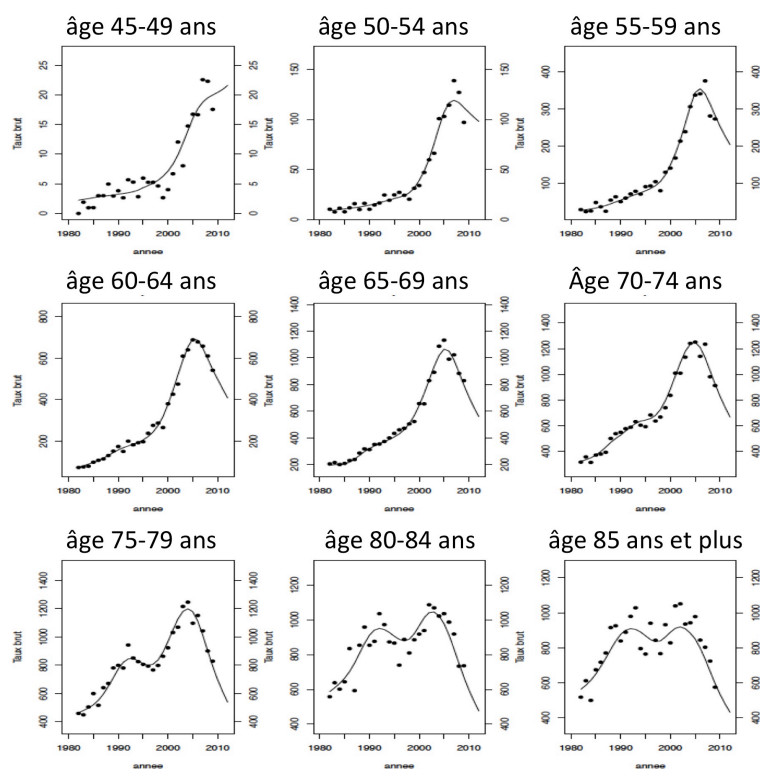
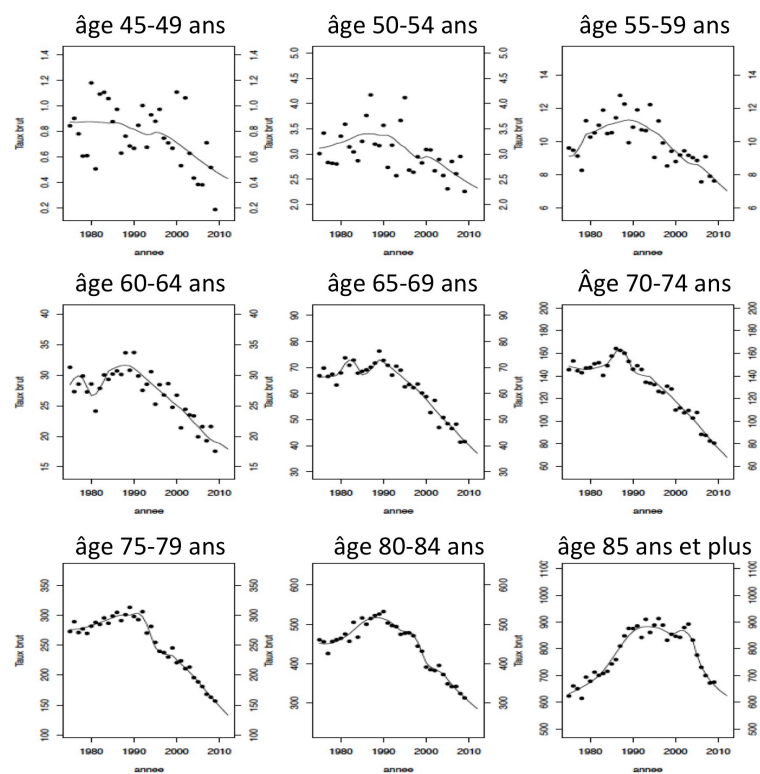


Figure 1 : Cancer de la prostate :Evolution de l'incidence et la mortalité en France



Points : données observées, ligne : modèle lissé.

Figure 2 : Evolution de l'incidence du cancer de la prostate par tranche d'âge de 1980 à 2009 en France
Données Réseau Francim, calculs HCL



Points : données observées, ligne : modèle lissé.

Figure 3 : Evolution de la mortalité par cancer de la prostate par tranche d'âge de 1980 à 2009 en France
Données CepiDC Inserm, calculs HCL

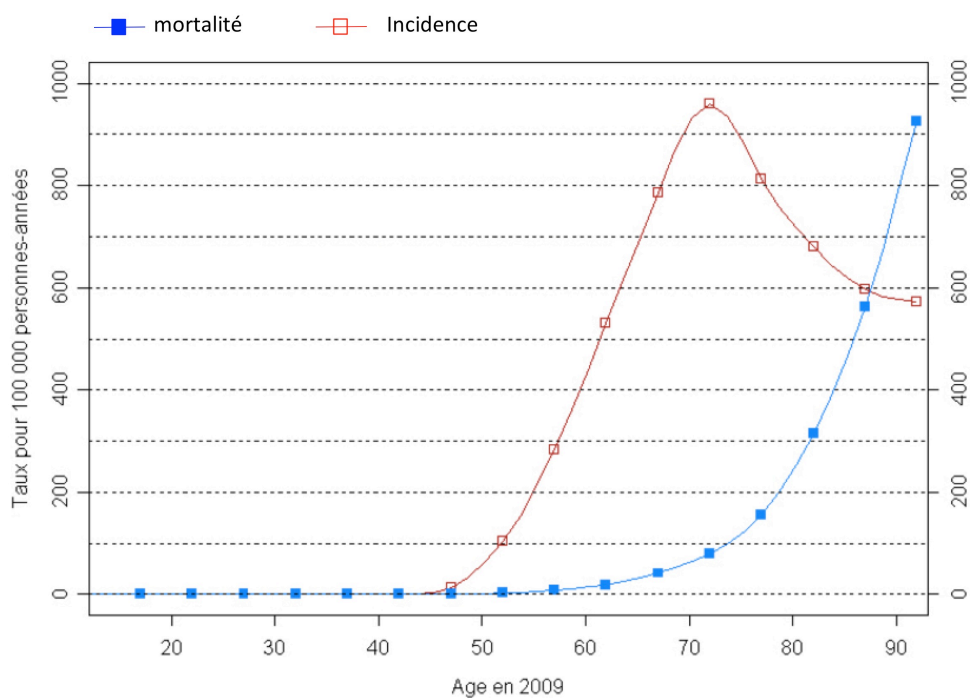


Figure 4 : Cancer de la prostate : Incidence et mortalité par âge en 2009 en France

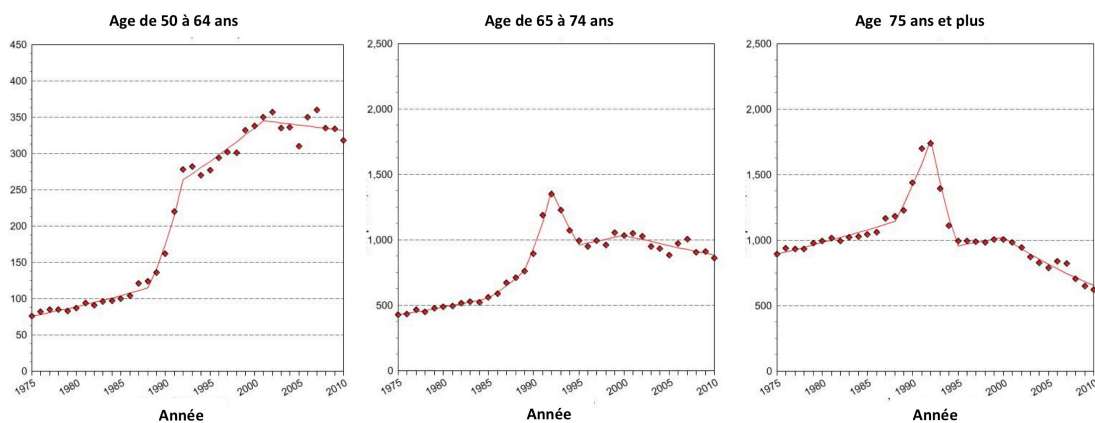


Figure 5 : Evolution de l'incidence du cancer de la prostate aux USA
(Source SEER 9 Registres, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/)

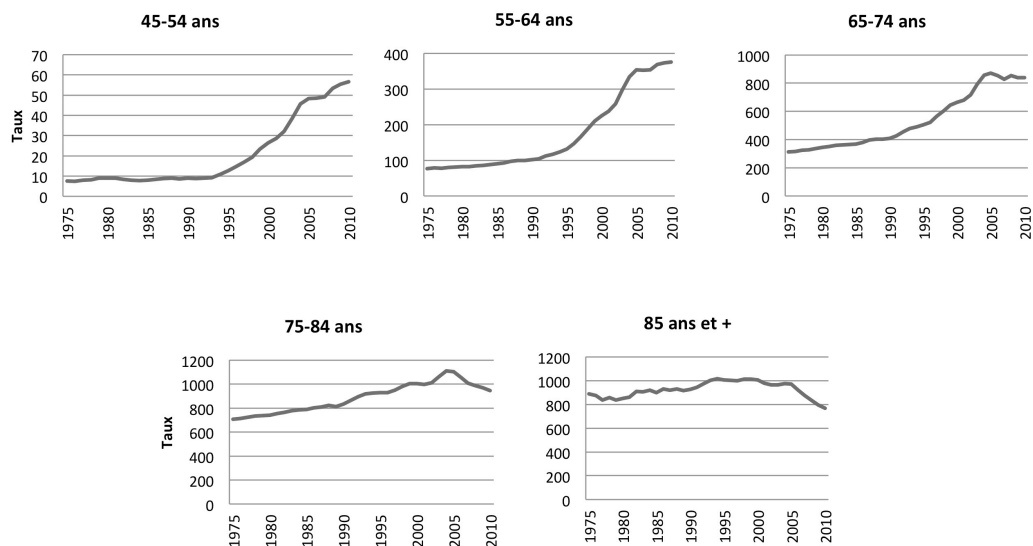


Figure 6 : Evolution de l'incidence des cancers de la prostate dans le nord de l'Europe
Source : Association of the Nordic Cancer Registries.

Auteur : Nom : HELFRICH

Prénom : Olivier

Date de soutenance : 28 Octobre 2013

Titre de la thèse : Etude des variations du nombre de cas incidents de cancer de la prostate en France à partir de données hospitalières de 5 centres.

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : DES de chirurgie générale, spécialité urologie

Mots-clés : incidence, cancer, prostate, base hospitalière

Résumé :

Titre de la thèse : Etude des variations du nombre de cas incidents de cancer de la prostate en France à partir de données hospitalières de 5 centres.

Contexte : Les données épidémiologiques en France du cancer de la prostate sont actualisées tous les 5 ans par le réseau de registres FRANCIM. Un scénario est alors choisi quant à l'évolution attendue de l'incidence de ce cancer au vu des dernières tendances relevées, scénario pouvant s'avérer inexact a posteriori. Il paraît nécessaire de disposer d'un outil plus réactif, doté d'une moindre latence, dont les tendances annoncées devront être en accord avec celles décrites par FRANCIM, et qui permettrait un « redressement » du scénario.

Matériel et méthodes : Etude observationnelle multicentrique prospective de 01/01/2001 au 31/12/2012 sur bases de données dans 5 centres d'urologie français, publics et privés. Les centres inclus ont été sélectionnés hors des départements à registre de cancer. Les données saisies incluaient le nombre de biopsies annuelles et de biopsies positives. Les biopsies pour cancer déjà connu et en réévaluation étaient exclues. L'estimation FRANCIM 2013 de l'incidence montre une diminution de l'incidence observée à partir de 2006 (64 518 nouveaux cas) jusqu'en 2009 (53 465 nouveaux cas).

Résultats : 18 392 biopsies prostatiques ont été réalisées chez des patients n'ayant jamais eu de diagnostic de cancer sur les 5 centres dans la période 2001-2012. Le nombre de biopsies pratiquées est passé de 959 en 2001 à un maximum de 1958 en 2007, avant de diminuer à 1203 en 2012. Le taux de biopsies positives sur l'ensemble de la période de 51,41%. Le nombre de nouveaux cancers était de 482 en 2001, augmentant à 1028 en 2007, puis diminuant à 649 en 2012. L'âge médian au diagnostic était de 70 ans en 2001 et a diminué chaque année pour atteindre 67,8 ans en 2012. En 2001, les patients âgés de moins de 65 ans représentaient 18% des nouveaux cas de cancer. Ce pourcentage est passé à 30% en 2012. La population de patients de l'étude différait significativement de celle de FRANCIM sur la répartition par tranches d'âge ($p < 0,0001$ en 2005 et $p < 0,001$ en 2009), ce qui explique le décalage d'une année (2007 au lieu de 2006) du pic de cas incidents de l'étude comparé à celui de FRANCIM.

Conclusion : L'observation des cas incidents des 5 centres donne des tendances d'évolution compatibles avec l'évolution rapportée au sein de la population française. Le pic d'incidence observé en 2007 dans l'étude des 5 centres annonçait la diminution du nombre de cas incidents telle qu'elle a pu avoir lieu à partir de 2006 sur les données FRANCIM. Notre étude permet une observation des cas incidents validés avec un délai d'un an.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur VILLERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur SALOMEZ

Madame le Docteur RICHARD

Madame le Docteur LIGIER

Monsieur le Docteur CROUZET