



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Dépistage et diagnostic précoce du cancer de la prostate,
évaluation de ses pratiques en médecine générale dans le Nord et
le Pas-de-Calais**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2019 à 16 heures
au Pôle Formation
Par Alexandre FENART

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Monsieur le Docteur Guillaume CARBONNELLE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Vanessa OLARIU

Travail de l'Institut Catholique de Lille

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

RÉSUMÉ

Contexte : Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer incident le plus fréquent en France métropolitaine. C'est le troisième cancer le plus meurtrier chez l'homme. Les recommandations concernant son dépistage sont divergentes. Les médecins généralistes se retrouvent dans une position délicate et doivent faire des choix.

Objectifs : L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les pratiques des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant le dépistage et le diagnostic précoce du CaP. Les objectifs secondaires étaient de recueillir leur ressenti global et de proposer des pistes d'amélioration.

Méthodes : Étude qualitative par entretiens individuels semi-dirigés de quatorze médecins généralistes installés dans le Nord et le Pas-de-Calais.

Résultats : Les pratiques étaient variées. Peu de médecin pratiquait le toucher rectal (TR). Une minorité d'entre eux délivrait une information au patient avant le dosage du PSA. La majorité des praticiens dosaient le PSA systématiquement à partir d'un âge donné. Les rythmes et les interprétations étaient spécifiques à chacun. Les médecins étaient plus vigilants en présence de facteurs de risque du CaP. Des médecins avaient recours à l'échographie endorectale en cas de PSA anormal, tandis que d'autres lui préféraient l'IRM. Le relais vers l'urologue avait lieu à des moments différents de la prise en charge. Les médecins étaient en difficulté face au dépistage du CaP. Le sujet était difficile à aborder. Les pistes d'amélioration sont une meilleure information du grand public, la diffusion de l'IRM prostatique et l'amélioration des thérapeutiques. Les traitements focaux sont prometteurs. La place des nouveaux marqueurs reste à définir.

Conclusion : Les pratiques des médecins généralistes sont hétérogènes. Malgré leurs divergences, l'ensemble des recommandations s'accordent sur un point : délivrer une information claire sur les enjeux du dépistage du CaP. Le médecin doit donc informer rigoureusement son patient, idéalement lors d'une consultation dédiée. Une brochure explicative pourrait lui être remis. L'échange permettrait d'aboutir à une décision médicale partagée.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
1. La prostate et son évolution néoplasique	6
1.1. Anatomie	6
1.2. Fonctions.....	7
1.3. Facteurs de risque du CaP	9
1.4. Évolution néoplasique	11
2. Épidémiologie	13
2.1. Incidence et prévalence	13
2.2. Survie et mortalité	13
3. Dépistage	14
3.1. Histoire	14
3.2. Modalités	15
3.3. Deux essais internationaux aux conclusions discordantes	16
3.4. Recommandations en 2019	18
4. Traitements	20
MATÉRIEL ET MÉTHODES	24
1. Type d'étude	24
2. Population étudiée	24
3. Élaboration du guide d'entretien	24
4. Recueil de données	25
5. Analyse des données	25
RÉSULTATS	26
1. Caractéristiques de la population	26
2. Abord du dépistage	28
2.1. Un sujet difficile à aborder.....	28
2.2. Indications du dépistage	29
2.3. Supports d'information	31
2.4. Décision finale	32
3. Pratiques du dépistage	33
3.1. Le Toucher Rectal (TR).....	33
3.2. Le dosage du PSA total	36

3.3.	Le dosage du rapport PSA libre sur total	38
3.4.	La place de l'imagerie	39
3.5.	L'orientation vers le spécialiste	41
3.6.	Pratiques en présence de facteurs de risque.....	42
4.	Ressenti global des médecins.....	43
4.1.	En faveur du dépistage	43
4.2.	À l'encontre du dépistage.....	43
4.3.	Difficultés de positionnement	45
5.	Évolution des pratiques et pistes d'amélioration	46
5.1.	Évolution des pratiques.....	46
5.2.	Pistes d'amélioration	47
	DISCUSSION	48
1.	Limites et forces de l'étude.....	48
1.1.	Limites	48
1.2.	Forces	48
2.	La pratique du dépistage du CaP aujourd'hui.....	50
2.1.	L'information du patient.....	50
2.2.	Le TR.....	52
2.3.	Le dosage du PSA	53
2.4.	L'imagerie prostatique.....	58
2.5.	Le relais et le dialogue avec le spécialiste	61
3.	Pistes d'amélioration	64
3.1.	L'information du grand public	64
3.2.	Les marqueurs biologiques	65
3.3.	L'apport de l'IRM	68
3.4.	Les traitements focaux	69
3.5.	Autres pistes d'amélioration	71
4.	Autres aspects du dépistage	72
4.1.	Économique	72
4.2.	Médico-légal.....	73
4.3.	Éthique	74
	CONCLUSION	76
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	78
	ANNEXES	88

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFU	: Association Française d'Urologie
ATIH	: Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CaP	: Cancer de la Prostate
CLIA	: Clinical Laboratory Improvement Amendment
CMG	: Collège de Médecine Générale
CNAMTS	: Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNGE	: Collège National des Généralistes Enseignants
CNIL	: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DHT	: Dihydrotestostérone
EAU	: European Association of Urology
ECBU	: Examen Cytobactériologique des Urines
ERSPC	: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ESUR	: European Society of Urogenital Radiology
FDA	: Food and Drug Administration
GHICL	: Groupement Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille
HAS	: Haute Autorité de Santé
HBP	: Hypertrophie Bénigne de Prostate
HIFU	: High Intensity Focused Ultrasound
IMC	: Indice de Masse Corporelle
INCa	: Institut National du Cancer
InVS	: Institut de Veille Sanitaire
PHI	: Prostate Health Index
PIRADS	: Prostate Imaging Reporting And Data System
PLCO	: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial
PSA	: Prostatic-Specific Antigen (Antigène spécifique de prostate)
PT	: Prostatectomie Totale
SFU	: Signes Fonctionnels Urinaires
TR	: Toucher Rectal
VPP	: Valeur Prédictive Positive
VPN	: Valeur Prédictive Négative

INTRODUCTION

Avec près de 65 000 nouveaux cas estimés en 2018 selon la Globocan, le cancer de la prostate (CaP) est le cancer incident le plus fréquent en France métropolitaine. Il se déclare essentiellement chez le sujet âgé ; l'âge médian du diagnostic est de 70 ans. Son évolution est lente. Il est le troisième cancer le plus meurtrier chez l'homme, derrière le cancer pulmonaire et colorectal. Environ 9 000 morts sont estimés en 2018 d'après la Globocan. Le CaP est donc un enjeu de santé publique.

Le médecin généraliste est le premier recours en matière de prévention, d'information, d'éducation et de promotion de la santé. Il occupe une place primordiale dans le dépistage des maladies chroniques, comme les cancers.

Le dépistage du CaP consiste en la réalisation d'un toucher rectal (TR) et du dosage du PSA total sérique. Depuis de nombreuses années sa légitimité est débattue au sein de la communauté scientifique. Contrairement aux dépistages généralisés du cancer colorectal, du cancer du sein et du cancer du col de l'utérus, les recommandations des sociétés savantes divergent. Deux grands essais randomisés, l'étude américaine PLCO et l'étude européenne ERSPC, ont étudié l'effet d'un dosage régulier du PSA total sérique sur la mortalité par CaP. Les résultats contradictoires publiés en 2009, puis 2013, alimentent le débat scientifique autour de ce dépistage.

Face aux recommandations discordantes, le médecin généraliste n'a pas de directive précise et doit faire des choix. Doit-il pratiquer un dépistage systématique permettant le diagnostic précoce d'un cancer localisé et donc bien souvent curable ? Le risque étant d'exposer son patient aux complications des biopsies prostatiques et du traitement pour un cancer indolent. Ou au contraire, doit-il partir du principe « *primum non nocere* » et surveiller régulièrement son patient jusqu'à l'apparition de signes évocateurs ? Le risque étant de diagnostiquer un cancer évolué incurable.

1. La prostate et son évolution néoplasique

1.1. Anatomie

La prostate est une glande exocrine, au confluent des voies urinaires et génitales masculines. Sous l'influence des androgènes, elle atteint sa taille adulte vers 20 ans : environ 3 cm de long sur 4 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Elle pèse alors 20 grammes. Son volume augmente progressivement avec l'âge. Son étude anatomique permet de comprendre les différentes conséquences d'une pathologie prostatique sur la fertilité, l'éjaculation et la miction (1).

De forme conique, la prostate comprend :

- Une base, en rapport avec le col vésical et le muscle sphincter lisse de la vessie ;
- Deux lobes latéraux, séparés par le sillon médian postérieur, en rapport intime avec les bandelettes neuro-vasculaires, ensemble de nerfs et vaisseaux indispensable à la fonction érectile ;
- Un apex reposant sur le plancher pelvien, en rapport avec le muscle sphincter strié de l'urètre et le muscle élévateur de l'anus.

La prostate est entourée d'une capsule fibro-musculaire d'où partent les cloisons délimitant les lobules. Elle se divise en quatre zones selon leurs origines embryologiques, modèle anatomique proposé par McNeal en 1968 (2) (annexe 2) :

- La **zone périphérique** représente 70% du tissu glandulaire prostatique. Elle entoure l'urètre prostatique distal et s'étend vers la partie postérieure de la glande, accessible au TR. Elle est le siège d'environ 70% des CaP.
- La **zone centrale** représente 25% du tissu glandulaire prostatique. Elle entoure les canaux éjaculateurs (union des vésicules séminales et des conduits déférents issus des épидидymes). Elle est le siège d'environ 10% des CaP.
- La **zone transitionnelle** représente 5% du tissu glandulaire prostatique. Elle entoure l'urètre proximal. Elle est le siège du développement de l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) et d'environ 20% des CaP.
- La **zone stromale fibro-musculaire antérieure**, en avant de l'urètre prostatique, est dépourvue de tissu glandulaire. Elle se compose uniquement de tissu de soutien et de fibres musculaires. Les CaP situés au sein de cette zone ont pour origine la partie antérieure de la zone transitionnelle glandulaire.

1.2. Fonctions

1.2.1. Exocrine

La prostate est composée d'environ 30% de tissu épithélial, 30% de cavités, 30% de tissu conjonctif et 10% de tissu musculaire (3).

Le **tissu épithélial** prostatique comprend des cellules épithéliales, des cellules intermédiaires, des cellules basales et des cellules neuroendocrines.

Les sécrétions des **cellules épithéliales** représentent environ 30% du liquide séminal. Elles se composent :

- De sécrétions protéiques :
 - Le Prostatic-Specific Antigen (PSA) est une glycoprotéine de 237 acides aminés, permettant la liquéfaction du sperme par fragmentation des sémenogélines. Il facilite ainsi la migration des spermatozoïdes au sein des voies génitales féminines. Une infime partie de la production atteint le compartiment vasculaire. Le PSA total sérique est aujourd'hui le marqueur principal du dépistage et du suivi du CaP ;
 - La human Kallikrein 2 (hK2) est une enzyme protéolytique permettant la conversion du proPSA en forme active. L'association de hK2, PSA libre, PSA intact et PSA total (4K score) permettrait d'identifier les CaP agressifs ;
 - Les phosphatases acides prostatiques (PAP) sont abondantes. Leur fonction exacte est mal connue. Leur dosage permettait le dépistage du CaP avant la découverte du PSA. Le manque de sensibilité les avait relégués au rang de marqueur de CaP métastatique ;
 - Les transglutaminases et sémenogélines.
- De sécrétions non protéiques, comme la choline et son rôle dans la capacitation des spermatozoïdes, les lipides et leurs effets stabilisateurs, le zinc et son effet anti-bactérien, l'acide citrique et les polyamines.

Les **cellules basales** permettent le renouvellement de l'épithélium prostatique. Les **cellules intermédiaires** sont en maturation pour devenir des cellules épithéliales, tandis que les **cellules neuroendocrines** participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium.

Le **tissu conjonctif** et les cellules stromales forment le tissu de soutien. Il se compose de la matrice extracellulaire, de fibroblastes, de muscles lisses, d'enzymes (notamment la 5-alpha réductase), de réseaux capillaires et lymphatiques.

Il existe une interaction complexe entre le tissu épithélial et le tissu conjonctif sous l'influence des androgènes, principalement la DHT.

Le **tissu musculaire** permet, en se contractant avant l'éjaculation, de propulser le liquide prostatique dans le canal urétral. Il y rejoint les spermatozoïdes, issus des testicules, et le liquide de sécrétion des glandes séminales.

1.2.2. Métabolique

La prostate permet sous contrôle enzymatique de la 5-alpha réductase la conversion de la testostérone en forme active : la **DHT** (androstanolone). Cette dernière se lie au récepteur des androgènes et stimule la différenciation, la croissance, l'activité sécrétoire (dont le PSA) et la survie des cellules épithéliales prostatiques. Les cellules intermédiaires dépendent des androgènes pour leur croissance et leur différenciation. Les cellules basales sont androgéno-indépendantes. L'imprégnation hormonale en androgènes permet un équilibre entre prolifération et apoptose au sein de la prostate, équilibre rompu en cas de CaP.

1.2.3. Urinaire

La prostate contribue indirectement au cycle mictionnel par sa composante musculaire (4) :

- Le sphincter interne lisse entoure l'urètre prostatique proximal. Sa tonicité empêche l'écoulement spontanée d'urine. Il se relâche lors de la miction sous l'influence du système nerveux parasympathique. Il se contracte lors de l'éjaculation pour éviter l'éjaculat rétrograde, sous l'action du système nerveux sympathique ;
- Le sphincter externe strié est responsable, entre autre, de la miction volontaire.

1.3. Facteurs de risque du CaP

1.3.1. Trois facteurs de risque identifiés

Le risque devient significatif après l'âge de **50 ans**.

La méta-analyse publiée en 2015 par Bell (5) a étudié la prévalence du CaP sur les séries autopsiques de sujets décédés de cause non prostatique. Elle révèle une **augmentation constante et non linéaire du CaP avec l'âge**. La prévalence moyenne double environ tous les 14 ans. Elle passe de 15% chez les 40-50 ans, à 22% chez les 50-60 ans, puis 32% chez les 60-70 ans à 47% chez les 70-80 ans. Enfin elle est estimée à 59% chez les plus de 80 ans. L'AFU évoque une prévalence moyenne de plus de 70% chez les nonagénaires (6). Ces résultats histologiques révèlent l'important réservoir de CaP dans la population mais ne distingue pas les cancers indolents des cancers agressifs.

Le **nombre d'apparentés** atteints de CaP et sa survenue précoce (avant 55 ans) sont associés à une augmentation du risque de CaP.

Il existe selon Carter et al. depuis 1993 (7) :

- La **forme héréditaire typique** définie par au moins 3 cas de CaP, ou 2 cas précoces, chez des parents du premier ou deuxième degré. Le risque est multiplié par 10 à 20 par rapport à la population générale. Cela concerne 5 à 10% des cancers et doit faire rechercher une **mutation génétique**. De nombreux locus et gènes de prédisposition ont été identifiés (8), notamment les mutations de gènes HOXB 13 et BRCA 2 (antécédent familial de cancers gynécologiques), et dans une moindre mesure CAPB (antécédent familial de cancers du cerveau) et BRCA 1. L'étude IMPACT en cours évalue le dépistage du CaP chez des hommes atteints d'une mutation sur le gène BRCA 1 ou 2. Les résultats préliminaires montrent que le dosage du PSA annuel (avec seuil à 3,0 ng/mL pour les biopsies prostatiques) permet de diagnostiquer des CaP agressifs chez cette population à risque (9) ;

- La **forme familiale non héréditaire** concerne les familles avec 2 cas, quel que soit l'âge du diagnostic. Le risque est multiplié par 5 par rapport à la population générale. Cela concerne 10 à 20% des cancers.

L'**ethnie** est également un facteur de risque avéré. L'incidence du CaP est plus élevée en Europe et aux États-Unis qu'en Asie. Au sein de la population nord-américaine, l'incidence du CaP est 1,6 fois plus élevée chez les hommes d'origine afro-américaine que chez les hommes d'origine caucasienne. Les Antilles françaises sont également caractérisées par une surincidence du CaP (10).

1.3.2. De nombreux facteurs de risque discutés

Certaines **expositions professionnelles** sont suspectées. Le **chlordécone** est un insecticide présentant des propriétés hormonales œstrogéniques. Il a été largement utilisé dans les plantations de bananes aux Antilles françaises de 1973 à 1993, entraînant une pollution des sols et des aliments. L'étude cas-témoins Karuprostate publiée en 2011 suggère un lien causal entre exposition au chlordécone et survenue d'un CaP (11, 12). D'autre part, l'étude de Cho en 2013 retrouve une association entre exposition au **cadmium** et cancers hormono-dépendants, dont le CaP (13).

Concernant les facteurs hormonaux, la méta-analyse de Shaneyfelt publiée en 2000 montre qu'un taux de **testostérone** dans le quartile supérieur multiplie le risque de développer un CaP par 2,3 par rapport aux sujets du quartile inférieur (14). Néanmoins, une seconde méta-analyse de 8 études épidémiologiques prospectives (incluant les 5 études analysées par Shaneyfelt) n'a pas retrouvé de différence de taux d'androgènes circulants entre les hommes qui ont ultérieurement développés un CaP et les autres (15). Le lien entre testostérone élevée et CaP apparaît faible. Les androgènes joueraient plutôt un rôle permissif dans la carcinogenèse prostatique.

De nombreuses études ont cherché un lien entre facteurs alimentaires et CaP. La consommation de **viandes rouges** serait associée à une augmentation du risque de cancer colorectal et dans une moindre mesure de CaP et du pancréas (16). La cause exacte reste incertaine (excès de graisses, température de cuisson, protéines animales). L'étude SELECT publiée en 2011 suggère un lien significatif entre prise de fortes doses de **vitamine E** (400 UI/jour) et CaP (17). Enfin, une méta-analyse de 12 études indique que l'**obésité** peut avoir un double effet sur le CaP : diminution du risque de CaP localisé mais risque accru de CaP avancé (18). Hypothèse confirmée par l'étude REDUCE (19).

Une méta-analyse de 2014 retrouve un lien statistiquement significatif entre **tabagisme** et décès par CaP (20). Le risque relatif y était de 1,2 pour 20 cigarettes par jour. Michael et al. retrouvent en 2018 une association entre CaP de haut grade et consommation prolongée d'**alcool** (21).

Plusieurs études suggèrent qu'infections et CaP pourraient être liés. Une méta-analyse publiée en 2005 par Taylor et al. a étudié l'association entre certaines **infections sexuellement transmissibles** et CaP. 6 022 cas de CaP et 7 320 témoins ont été inclus au travers de 29 études cas-témoins. Un risque de CaP était significativement plus élevé pour toute infections (22). L'étude cas-témoins EPICAP menée entre 2012 et 2014 recherchait des facteurs de risque environnementaux et génétiques. Marous et al. y avancent en 2016 que les antécédents d'**infections génito-urinaires** pourraient être liés à la carcinogenèse prostatique (23). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étayer cette hypothèse, notamment des études de cohorte de grands effectifs.

1.4. Évolution néoplasique

1.4.1. Cancer occulte

Le *primum movens* du CaP est une **altération génétique** ayant pour conséquence une mutation activatrice de proto-oncogènes ou inhibitrice de gènes suppresseurs de tumeurs. Ceci entraîne une perte de contrôle du cycle cellulaire et donc une **prolifération clonale anarchique**. 90 à 95% des tumeurs de prostate se développent aux dépens de cellules épithéliales ; il s'agit donc d'**adénocarcinomes**. Les carcinomes à cellules transitionnelles, neuroendocrines, les sarcomes ou encore les carcinomes indifférenciés représentent les 5 à 10% restants (6). Le type histologique peut se modifier, notamment lors du traitement par suppression androgénique.

Apparaissent ensuite les lésions visibles à l'examen microscopique, comme une hyperplasie cellulaire, une dédifférenciation, des anomalies cytonucléaires, une activité mitotique augmentée ou une désorganisation architecturale.

Ce foyer est imperceptible au TR ou en imagerie et n'entraîne pas d'élévation significative du taux de PSA. Leur diagnostic est fortuit lors d'analyse du tissu prostatique pour une autre raison (par exemple lors de résection transurétrale de prostate en traitement de l'HBP).

1.4.2. Cancer localisé

La prolifération clonale se poursuit et l'ensemble cellulaire devient une « masse ». Lorsque cette dernière franchit la **membrane basale** et envahit le stroma, le risque de dissémination apparaît. Malgré son expression réduite dans les tumeurs, l'augmentation du taux sérique de PSA serait dû à un désordre de l'architecture des cellules cancéreuses et à une sécrétion anarchique dans l'espace interstitiel.

À ce stade, le patient reste le plus souvent **asymptomatique**. Une induration peut cependant être palpée au TR et le taux de PSA peut augmenter. Le pronostic est habituellement favorable, d'où l'intérêt du **dépistage** à ce stade localisé.

1.4.3. Cancer avancé

Par la suite la masse peut franchir la **capsule prostatique** et le cancer devient « localement avancé ». Le risque d'extension par voie lymphatique croît, notamment au niveau **ganglionnaire** et **osseux**. Les métastases évoluent ensuite comme des tumeurs secondaires indépendantes, mais gardent leurs propriétés de sécrétion de PSA. Le CaP est d'évolution lente. La progression de la tumeur vers le stade métastatique après 10 ans de suivi concerne moins d'un sujet sur cinq (10).

Le patient devient alors **symptomatique**. Il peut présenter divers signes fonctionnels urinaires (dysurie, pollakiurie, impériosités mictionnelles, rétention aiguë d'urine, hématurie), sexuels (impuissance, éjaculations douloureuses, hémospémie), des adénopathies, une altération de l'état général ou des symptômes en lien avec les métastases (douleurs osseuses). Le pronostic est plus sombre.

2. Épidémiologie

2.1. Incidence et prévalence

En France, le CaP est le cancer **le plus fréquent** chez l'homme. 50 430 cas ont été diagnostiqués en 2015 selon l'InVS (24). 64 955 cas sont estimés pour l'année 2018 selon la Globocan (25). Il représente ainsi 28% de l'ensemble des cancers incidents masculins. Dans près de 99% des cas, il est diagnostiqué après 50 ans et **l'âge médian** du diagnostic est de **70 ans**.

Après une forte augmentation de son incidence entre 1980 et 2005, on observe une baisse régulière d'environ 6% par an entre 2005 et 2009 puis de 1,4% par an entre 2010 et 2018 (26). Cette diminution est en lien avec les modifications de pratiques concernant le dosage du PSA. On note néanmoins une légère augmentation du taux d'incidence chez les hommes les plus âgés (de 70 à 85 ans) entre 2012 et 2015.

La **prévalence partielle** en France à 5 ans est estimée à 228 420 personnes en 2018 (25). Elle correspond aux cas diagnostiqués depuis 2013, qu'ils soient en rémission, guéris, ou en cours de surveillance. À titre de comparaison, le dernier recensement de la population lilloise en 2016 était de 232 440 habitants (27).

2.2. Survie et mortalité

Le CaP est souvent d'évolution lente et de **bon pronostic**. En France, la survie à 5 ans est de 94% ; à 10 ans de 80%. **L'âge médian** du décès est de **83 ans** et 94% des décès concernent les hommes de 65 ans et plus (24).

Étant donné sa forte prévalence, il reste le **troisième cancer le plus meurtrier**, derrière le cancer du poumon et le cancer colorectal. En 2018, 9 002 décès seraient liés au CaP selon la Globocan.

Le taux de mortalité est en constante diminution depuis les années 1990 ; près de 2,8% en moyenne par an entre 1990 et 2018 (26). Cela est probablement en rapport avec l'amélioration des conditions de prise en charge et le dépistage, permettant un diagnostic précoce de CaP.

L'incidence et la mortalité du CaP en France métropolitaine sont représentées par les graphiques en annexe 3.

3. Dépistage

3.1. Histoire

Dès 1860, Sir Henry Thompson avance l'importance du TR pour le dépistage du CaP (28). Les progrès de la biochimie permettent en 1970 d'isoler pour la première fois le PSA par le scientifique américain R. J. Albin (29). Les travaux de Wang et Chu démontrent la spécificité prostatique du PSA en 1979 et ouvrent la voie du dépistage biologique (30). Thomas Stamey affirme en 1987 que son taux est corrélé au volume tumoral et métastatique (31). Il permet donc le diagnostic de tumeur au stade localisé et d'éventuelles récurrences après traitement.

Le seuil de 4 ng/mL a été proposé par Hybritech Incorporated en 1986 pour l'indication de biopsies prostatiques, confirmé par un essai clinique prospectif de 1994 (32). La FDA approuve en 1994 l'utilisation du PSA total dans le cadre du dépistage du CaP. En France, il faudra attendre 2002 pour que l'AFU l'intègre officiellement dans son dépistage (33). La large diffusion du dosage du PSA dans les années 1990 et 2000 a provoqué une augmentation de l'incidence du CaP, passant de 24,8 cas pour 100 000 hommes en 1980 à 124,1 en 2005.

Pourtant, dès 1998, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) émet une recommandation défavorable pour un dépistage de masse du CaP par le dosage du PSA (34). L'ensemble des critères requis pour un dépistage généralisé (critères de de Wilson et Jungner) ne sont pas réunis : l'histoire naturelle du CaP est mal définie et les performances des tests de dépistage sont insuffisantes. La même année, l'AFU met l'accent sur les limites de ce test, notamment son manque de spécificité et son incapacité à dépister un cancer pour les valeurs de PSA situées entre 4 et 10 ng/mL. Ces valeurs représentent pourtant près d'un quart des CaP, essentiellement au stade localisé.

3.2. Modalités

Le **Toucher Rectal** (TR) consiste en l'introduction d'un index ganté et lubrifié dans le rectum du patient. Si ce dernier retrouve une prostate à contours irréguliers ou un nodule pierreux, les biopsies prostatiques sont indiquées, quelque soit la valeur du PSA. Un TR suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée.

Le **dosage du PSA total sérique** est la somme de la forme liée (70%) et la forme libre (30%). Il est quasi spécifique de la prostate. Une quantité négligeable est produite par les glandes péri-urétrales, la parotide, le pancréas (35). La valeur seuil communément admise en France depuis 1986 est de 4 ng/mL. La sensibilité du dosage est alors de 75%, la spécificité d'environ 90%, la VPP d'environ 30% et la VPN de 90% (10).

Un TR et/ou un dosage de PSA anormal sont une indication à une série de **12 biopsies** prostatiques. Le geste s'effectue en ambulatoire, sous anesthésie locale, et après antibioprofylaxie. Les **complications** rencontrées après le geste avec leurs fréquences respectives sont : hémospémie (37%), infection fébrile (3%), rectorragies (2%) (10). Les carottes prostatiques prélevées permettent le diagnostic anatomopathologique et la détermination du degré de différenciation, apprécié selon le score de Gleason. Ces données conditionnent le traitement et le pronostic. Dans ses dernières recommandations, l'AFU confirme la place de l'IRM prostatique avant toute biopsie, permettant d'éventuels **prélèvements ciblés** (36).

Le risque de **surdiagnostic** se définit par la détection d'un cancer qui ne serait pas devenu symptomatique avant le décès du sujet. Son illustration théorique est disponible en annexe 7. Il est d'autant plus important pour le CaP qu'il s'agit d'un cancer fréquent, du sujet âgé et souvent de bon pronostic. Fenton et al. avancent en 2018 que 20,7% des CaP étaient surdiagnostiqués dans l'essai PLCO et 50,4% dans l'essai ERSPC (37).

La VPP du PSA à 4 ng/mL étant de 30%, 7 patients sur 10 avec PSA anormal n'ont pas de CaP. Ils rentrent néanmoins dans un parcours de soins et subissent les 12 biopsies prostatiques et leurs effets secondaires potentiels. Pour les 3 autres patients, l'annonce d'un CaP peut avoir des conséquences médicales, psychologiques et sociales lourdes pour un cancer qui peut rester indolent.

3.3. Deux essais internationaux aux conclusions discordantes

3.3.1. Essai américain PLCO (Prostate Lung Colorectal and Ovarian cancer screening trial)

Il s'agit d'un essai randomisé de supériorité, multicentrique et contrôlé. L'objectif principal était de déterminer l'effet d'un dosage du PSA total sérique annuel et du TR sur la mortalité par CaP, chez des hommes âgés de 55 à 74 ans. Un suivi initialement prévu à 10 ans a été réajusté à 13 ans.

Cet essai a étudié par ailleurs le dépistage du cancer colorectal, pulmonaire et ovarien.

76 693 sujets ont été inclus de 1993 à 2001 dans dix centres, puis randomisés à proportion égale dans les groupes dépistages et témoins :

- Les patients du groupe dépistage (38 343) devaient bénéficier d'un dosage de PSA total sérique et d'un TR annuel. Le seuil de normalité du PSA était fixé à 4 ng/mL. Tous les hommes ayant des PSA supérieurs à 4 ng/mL ou un TR suspect devaient avoir des biopsies prostatiques, puis traités selon les pratiques courantes aux Etats-Unis ;
- Les patients du groupe témoin (38 350) ne devaient pas rentrer dans une démarche de dépistage du CaP.

A 7, 10 puis 13 ans de suivi, il n'y avait **aucune différence significative en terme de mortalité spécifique au CaP entre les 2 groupes** (38).

Mais de nombreuses limites remettent en cause le résultat final.

Il existe un **biais de contamination** important : environ 45% des sujets du groupe témoin avaient réalisé un dosage du PSA l'année précédant la randomisation. Au terme de 5 ans de suivi, 80% d'entre eux avait réalisé un dosage du biomarqueur dans les 3 ans (39).

Il existe également un **biais de suivi** avec une modification du suivi durant l'étude.

La compliance au dosage du PSA et au TR dans le groupe dépistage était respectivement de 85% et 46% (40). Le TR pouvait être réalisé par un médecin, un infirmier ou un assistant médical. Enfin, seulement 35% des patients du groupe dépistage avec un PSA supérieur à 4 ng/mL ont effectivement eu des biopsies prostatiques (41).

3.3.2. Essai européen ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)

Il s'agit d'un essai randomisé de supériorité multicentrique et contrôlé. L'objectif principal était de déterminer l'effet d'un dosage du PSA total sérique, et du TR sur la mortalité par CaP, chez des hommes âgés de 50 à 74 ans. Un suivi initialement prévu à 10 ans a été réajusté à 13 ans. La France n'a pas été incluse au début de l'essai.

162 243 sujets ont été inclus de 1991 à 1998 dans huit pays européens, puis randomisés à proportion inégale dans les groupes dépistages et témoins :

- Les patients du groupe dépistage (72 891) devaient bénéficier d'un dosage de PSA total sérique à des rythme et seuils variables selon les pays (rythme d'une fois tous les 4 ans dans la plupart des centres et seuils fixés à 3 ou 4 ng/mL). Le recours au rapport PSA libre sur total ou à l'échographie endorectale faisait partie du protocole dans certains pays. Si le PSA ou le TR revenait anormal, le patient devait avoir des biopsies prostatiques. Il était traité selon les références locales ;
- Les patients du groupe témoin (89 352) ne devaient pas rentrer dans une démarche de dépistage du CaP.

L'étude a conclu après 13 ans de suivi à une **réduction relative de 27% du taux de mortalité par CaP chez les hommes âgés de 55 à 69 ans** (42). Une baisse significative de l'incidence de CaP métastasé était également observé dans le groupe dépistage.

Cependant l'étude européenne accordait une grande liberté aux pays participants. Il en résultait une **hétérogénéité des pratiques** de dépistage et de conduite de l'étude elle-même. Le faible nombre de décès évités était possible au prix d'une morbidité importante du traitement (1 décès évité pour 10 000 personnes-années). Ceci suggère un important surdiagnostic (estimé à 50%) et surtraitement, qui amènent à remettre en cause le rapport bénéfice/risque du dépistage (43). Seuls deux départements français (Tarn et Hérault) ont été inclus dans l'étude, plusieurs années après l'inclusion des autres pays. Les résultats français ne sont donc pas exploitables.

Une méta-analyse publiée en 2013 par Ilic et al. a étudié 5 essais contrôlés randomisés (44). Les études ERSPC et PLCO étaient considérées comme à faible risque de biais ; les trois autres études comme à haut risque de biais. Elle a montré une diminution non significative de la mortalité chez les patients ayant bénéficié d'un dépistage du CaP par dosage du PSA. L'étude britannique CAP publiée en 2018, regroupant une vaste cohorte de 420 000 hommes, a évalué l'effet d'un dosage unique de PSA sur la mortalité. Elle conclut à l'absence de différence significative de mortalité par CaP après un suivi médian de 10 ans (45).

Néanmoins, une étude dirigée par l'américain Tsodikov a réévalué les études ERSPC et PLCO en ajustant les différences de protocoles. Elle conclut à l'absence de différence entre les études : le dépistage réduirait le risque de décès par CaP (46).

3.4. Recommandations en 2019

3.4.1. L'AFU

La détection précoce du CaP s'adresse exclusivement aux hommes en bon état fonctionnel et à l'espérance de vie prolongée (10-15 ans). Elle est initiée à 50 ans, ou 45 ans en cas de facteurs de risque. Après information claire sur les bénéfices et incertitudes du dépistage, elle consiste en un TR et un dosage du PSA. L'intervalle entre les procédures reste débattu : deux ans pourraient être indiqués en cas de facteurs de risque, de PSA supérieur à 1 ng/mL à 40 ans ou supérieur à 2 ng/mL à 60 ans. Le dosage du PSA est interrompu à 75 ans. Le TR reste indiqué pour ne pas priver les sujets âgés d'un diagnostic de CaP qui se manifesterait cliniquement (36).

3.4.2. L'EAU

L'EAU recommande de dépister le CaP chez les patients en bon état général, ayant au moins 10 ans d'espérance de vie. Après information sur les bénéfices et risques du dépistage, le dosage du PSA est indiqué chez les hommes à partir de 45 ans. Si le dosage est supérieur à 1 ng/mL, l'EAU propose un rythme de dépistage tous les deux à quatre ans. Sinon l'intervalle peut être espacé de huit ans. Le profil du patient (ethnie, antécédents familiaux et résultats du TR) peut aider le praticien à adapter le rythme idéal. Lors d'un risque significatif de CaP, l'IRM, certains biomarqueurs et calculateurs de risque peuvent être utiles afin d'identifier les patients éligibles aux biopsies prostatiques (47).

3.4.3. La HAS

La HAS a publié en 2010 une analyse des deux essais internationaux (40). Elle concluait à l'absence de preuve sur la réduction de la mortalité spécifique du CaP par dosage régulier du PSA. Elle avançait une histoire naturelle du CaP mal connue et la difficulté à reconnaître les CaP indolents des CaP agressifs. Enfin, elle mettait en évidence les conséquences physiques et psychologiques des dosages réguliers de PSA, des biopsies et des différents traitements. Ainsi, la HAS ne recommandait pas le dépistage du CaP par le dosage du PSA, y compris chez les patients considérés à risque. Le diagnostic précoce est indiqué dès l'apparition de signes urinaires ou génitaux évocateurs de CaP. Les biopsies prostatiques sont indiquées en cas de TR suspect ou PSA supérieur à 10 ng/mL ou cinétique suspecte du PSA. Elles sont discutées si le PSA est compris entre 4 et 10 ng/mL (10).

La HAS a confirmé sa position en 2016 (48).

3.4.4. Le CNGE

Le CNGE recommande également aux médecins généralistes de ne pas pratiquer de dépistage systématique. Néanmoins, il concède l'indication du PSA dans certaines situations particulières de patients à haut risque ou de demande individuelle de patients ayant compris les risques du dosage (49).

3.4.5. Le CMG

Le CMG valide cette position et invite à informer clairement les patients sur les limites du dépistage. Il propose en 2016, en lien avec la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et l'Institut National du Cancer (INCa), deux brochures explicatives, disponibles en annexe 9. L'une à l'attention des médecins généralistes et l'autre à destination des patients.

4. Traitements

Afin de comprendre les enjeux du dépistage du CaP, il est important d'évoquer les différents traitements possibles et leurs effets secondaires respectifs. La meilleure option thérapeutique est décidée après le diagnostic histologique en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Elle dépend de l'état général du patient, de son taux de PSA total, du grade histopronostique de la tumeur (appréciée selon le score de Gleason) et de son stade TNM.

La **surveillance active** a été proposée par l'AFU dès 2012 comme alternative aux thérapeutiques classiques. Elle permet de limiter l'impact des effets secondaires des traitements en ne traitant que les cancers évolutifs. Elle se caractérise par un suivi régulier : TR et PSA tous les 3 à 12 mois et contrôle histologique tous les 12 à 36 mois (36). La place de l'IRM reste à définir. La fréquence de la surveillance est définie par l'équipe médicale. Cette approche thérapeutique a été confirmée par l'essai du groupe ProtecT incluant plus de 80 000 patients. Ce dernier a confirmé l'absence de différence de mortalité spécifique ou mortalité globale à 10 ans entre chirurgie, radiothérapie et surveillance active (50). Le critère d'arrêt de la surveillance est un temps rapide de doublement du PSA ou l'apparition de cancer de grade 4 sur les biopsies. Le taux de progression est de 9% par année de suivi selon la John Hopkins University (36).

La **prostatectomie totale** (PT) est le traitement de référence du CaP localisé. L'objectif est l'ablation de la prostate et des vésicules séminales. La préservation des bandelettes neuro-vasculaires, indispensables à la fonction érectile, n'est pas recommandée en cas de risque élevé de franchissement capsulaire (36). Les PT par laparotomie laissent progressivement la place aux PT par coelioscopie, plus ou moins robot assisté. Le nombre total de PT a diminué entre 2007 et 2014 mais augmente depuis (graphique en annexe 6). Les principaux effets secondaires d'une PT sont l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile. En 2015, une série prospective de plus de 2 600 patients rapportait, 1 an après PT par laparotomie et par coelioscopie, respectivement 20% et 21% d'incontinence urinaire, et 75% et 70% de dysfonction érectile (51).

La **radiothérapie externe** expose le patient à diverses inflammations radiques (entérocolite, rectite, cystite), une dysfonction érectile (risque majoré si hormonothérapie associée) et de rares cas de tumeurs radio-induites. La **curiethérapie** expose le patient aux mêmes risques, hormis le risque inférieur de dysfonction érectile, ce qui explique le développement de cette technique.

L'**HIFU** (High Intensity Focused Ultrasound) est une technique développée depuis 20 ans permettant de détruire par ultrasons focalisés le tissu prostatique. Elle est indiquée chez les sujets âgés avec tumeurs localisées ou lors d'une récurrence après radiothérapie. Liés au nombre de séances, les effets secondaires et leurs fréquences respectives sont : dysfonction érectile (45 à 75%), sténose urétrale (18 à 28%) et incontinence urinaire (2 à 22%) (36).

La suppression androgénique par **hormonothérapie** expose le patient à une baisse de la libido, une dysfonction érectile, des bouffées de chaleur, une gynécomastie. À long terme, elle peut provoquer une ostéoporose, des troubles neuropsychologiques et métaboliques (36).

D'autres techniques sont en cours d'évaluation, parmi lesquelles figurent le LASER, la cryothérapie ou l'électroporation.

Le risque de **surtraitement** se définit par le traitement d'un cancer sans impact sur le pronostic de la maladie. Il consiste à traiter à tort des lésions non évolutives et expose le patient aux effets secondaires évoqués sans augmenter son espérance de vie. Ce risque est non négligeable pour le CaP car s'agit d'un cancer fréquent, du sujet âgé et le plus souvent indolent. Une illustration théorique du surdiagnostic et du surtraitement est disponible en annexe 8. Une étude française rapporte en 2013 qu'entre 7,7% et 24,4% des patients ayant eu une prostatectomie, et entre 30,8% et 62,5% de ceux recevant une radiothérapie, seraient surtraités (52).

Le CaP est donc un cancer fréquent, touchant préférentiellement le sujet âgé et souvent de bon pronostic. Il reste néanmoins le troisième cancer le plus meurtrier chez l'homme. Les recommandations concernant son dépistage sont divergentes en raison du risque de surdiagnostique et de surtraitement. Les médecins généralistes se retrouvent dans une position délicate et doivent faire des choix.

L'objectif principal de l'étude était d'**évaluer les pratiques** des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant le dépistage et le diagnostic précoce du CaP. Les objectifs secondaires étaient de recueillir leur **ressenti global** et de proposer des **pistes d'amélioration**.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Type d'étude

L'étude s'est intéressée aux pratiques des médecins généralistes installés dans le Nord et le Pas-de-Calais concernant le dépistage et le diagnostic précoce du CaP. L'enquête qualitative s'est présentée comme la méthode la plus appropriée. Les entretiens individuels permettaient aux médecins interrogés de s'exprimer librement sur le sujet, notamment sur leur ressenti global du dépistage.

2. Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient : médecin généraliste installé dans le Nord ou le Pas-de-Calais. Les critères d'exclusion étaient : médecin remplaçant.

Les médecins interrogés ont été recrutés par l'investigateur au téléphone, lors de collaborations antérieures ou par échantillonnage séquentiel : les participants aiguillent le chercheur vers de futurs interviewés pertinents. Cette méthode a permis une variation maximale des données. Le sujet de l'étude ne leur avait pas été spécifié.

3. Élaboration du guide d'entretien

Le guide d'entretien comprenait 4 questions ouvertes précédées d'un recueil de données socio-démographiques, disponible en annexe 1. Les questions ont été ajustées au fil des entretiens suivant l'analyse des résultats. Elles portaient sur leurs pratiques du dépistage du CaP, leur ressenti global, leur vision sur l'amélioration du dépistage. De nombreuses questions de relance ont permis d'approfondir les réponses des interviewés. La réalisation de l'étude a été autorisée par la Commission de Recherche des Départements de Médecine et Maïeutique.

4. Recueil de données

Le recueil a été réalisé du 18 décembre 2018 au 29 janvier 2019 pour une analyse préliminaire puis du 13 mai au 29 juillet 2019. Les entretiens étaient individuels et semi-dirigés. Ils ont fait l'objet d'un double enregistrement vocal, détruits après traitement des données. L'étude a été menée jusqu'à suffisance des données, confirmée par la réalisation de deux entretiens supplémentaires.

5. Analyse des données

Après anonymisation des données, chaque entretien a été intégralement retranscrit sur le logiciel Microsoft® Word 2015. À l'aide du logiciel NVivo® 11, les verbatims ont été encodés en différents nœuds, regroupant les idées des interviewées par thème, permettant une synthèse des résultats. Le codage des entretiens a été réalisé en triangulation avec un interne en cours d'écriture de sa thèse.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population

14 entretiens ont été réalisés. Les entretiens duraient entre 11 et 29 minutes, la durée moyenne d'un entretien était de 19 minutes. Au total, 4 heures et 30 minutes ont été enregistrées.

Six femmes et huit hommes ont participé à l'étude.

Les médecins interrogés étaient âgés de 30 à 65 ans. Cinq d'entre eux avaient 40 ans ou moins, cinq autres avaient entre 40 et 60 ans et quatre médecins avaient plus de 60 ans.

Les lieux d'exercices étaient variés. Huit exerçaient en milieu urbain, dans des villes géographiquement éloignées, quatre en milieu semi-rural et deux en milieu rural.

Huit médecins interrogés avaient une formation complémentaire de Maître de Stage Universitaire (MSU). Ils accueillaient régulièrement des externes et des internes au cabinet.

Trois médecins avaient un diplôme universitaire (DU) de gériatrie. Deux médecins avaient un diplôme universitaire de soins palliatifs. Un médecin avait les diplômes universitaires d'andrologie et de sexologie.

Les caractéristiques de l'échantillon sont représentées dans le tableau ci-contre.

Docteur (D)	Âge (années)	Sexe (H/F)	Lieu d'exercice	Année d'installation	MSU ou Formation complémentaires
D1	47	F	Urbain (Lille)	1997	MSU
D2	61	H	Urbain (Mouvaux)	1994	Non
D3	57	H	Urbain (Boulogne)	1991	MSU, DU Gériatrie
D4	35	F	Semi-rural (Wambrechies)	2013	Non
D5	61	H	Semi-rural (La Bassée)	1993	Non
D6	37	H	Urbain (Marcq-en-Baroeul)	2017	Non
D7	50	F	Semi-rural (Sailly-sur-la-Lys)	2001	MSU
D8	53	F	Semi-rural (St-Laurent-Blangy)	2005	MSU, DU Gériatrie, DU Soins Palliatifs
D9	40	H	Urbain (Lille)	2005	MSU, DU Andrologie, DU Sexologie
D10	52	F	Urbain (Tourcoing)	2014	Non
D11	30	F	Urbain (Lille)	2018	MSU
D12	33	H	Urbain (Béthune)	2015	MSU
D13	65	H	Rural (Racquinghem)	1983	DU Gériatrie DU Soins Palliatifs
D14	63	H	Rural (Auchy-les-Hesdins)	1985	MSU

Tableau I : Caractéristiques des médecins interrogés : âge, sexe, lieu d'exercice, année d'installation et formations complémentaires éventuelles.

2. Abord du dépistage

2.1. Un sujet difficile à aborder

- Sujet intime :

D8 « Personne ne veut parler de sa prostate à 50 ans, c'est une glande reliée à la miction, à la sexualité ; c'est un sujet intime et tabou »

D7 « à 50 ans les hommes n'y pensent pas à leur prostate, ils s'en fichent, elle fonctionne bien »

D13 « c'est sûr qu'à 50 ans, parler pipi, érection et sperme c'est pas facile »

- Moment opportun :

D10 « si des patients que je vois jamais viennent me voir pour une pathologie aiguë c'est sûr que je ne vais pas leur parler de prostate. J'essaye d'aborder le sujet lors d'un renouvellement par exemple c'est plus simple, on a plus de temps »

- Crainte du médecin :

D1 « dès 50 ans, on va affoler les gens, en leur faisant peur avec le mot « cancer » »

- Médecin peu à l'aise avec le sujet :

D11 « Les hommes ne sont pas toujours très à l'aise avec ça, et moi non plus »

D7 « Dans ce domaine, je nage complètement, enfin je coule plutôt (rires) »

- Statut professionnel et sexe :

D1 « le patient a un problème de ce côté là, mais ne veut pas trop en parler, préfère clairement en parler au spécialiste, homme »

D4 « C'est assez délicat et surtout pour eux, comme je suis une femme, jeune, ils ont aussi du mal à aborder le sujet »

D7 « parfois, ils vont voir mes collègues qui sont des hommes pour parler de ça, ça me dérange pas du tout »

- Crainte du patient :

D8 « c'est un sujet qui fait peur et qu'ils redoutent d'aborder au cabinet »

- Culturel :

D10 « y'a quand même pas mal de maghrébins dans le coin, alors les hommes maghrébins, parler de leur prostate à une femme, c'est très compliqué »

- Par procuration :

D1 « c'est parfois d'ailleurs l'épouse qui a remarqué des soucis, qui nous en parle, et qui fait venir le mari (rires) »

2.2. Indications du dépistage

2.2.1. De manière systématique

- Incitation :

D2 « je pense qu'il faut d'abord les inciter à faire un dépistage »

- Cancer asymptomatique :

D2 « malheureusement le cancer de prostate en général au début y'a pas de symptômes »

D8 « c'est quand même souvent asymptomatique, sauf un cancer de prostate très évolué et là c'est déjà souvent bien trop tard, donc il faut dépister ! »

- Attitude systématique :

D3 « on a été très poussé et sensibilisé dans le dépistage des cancers, et donc j'ai fait des formulaires pour essayer d'être systématique dans le dépistage »

- À partir d'un âge donné :

○ **50 ans :**

D2 « donc c'est vrai que mon reflexe en général à 50 ans je leur dis « voilà on va faire un dosage de PSA » »

D3 « ben à partir de la cinquantaine je commence à parler, que ce soit les femmes ou les hommes, je parle des dépistages des cancers en général »

○ **Plus jeune :**

D7 « Un patient qui vient pour un bilan sanguin aux alentours de 40 ans, je vais lui demander s'il veut qu'on dose ou pas le PSA »

○ **Plus âgé :**

D5 « par expérience c'est souvent après 55-60 ans »

- Jusqu'à un certain âge :

○ **75 ans :**

D3 « l'urologue à l'époque nous avait dit aussi qu'avant 75 ans il faut le faire, après 75 ans faut pas le faire »

○ **80 ans :**

D7 « 80 ans je pense que c'est un bon âge pour arrêter s'ils sont asymptomatiques »

○ **État général :**

D12 « J'ai un patient qui a 83 ans, il est dans un club de marche, dans son bilan annuel, j'ai continué à lui mettre un PSA, parce que voilà il est en bon état général »

D10 « ça dépend de l'état général du patient, s'il est polypathologique, avec de nombreux facteurs de comorbidités, on mettra la prostate au second plan »

2.2.2. Lors de signes évocateurs

- Attitude générale :

D9 « Il ne faut pas être plus précoce que les signes cliniques effectivement »

- Signes Fonctionnels Urinaires (SFU) :

D10 « s'ils ont des soucis urinaires, et notamment s'ils se lèvent la nuit, s'ils doivent pousser pour pisser, des choses comme ça »

D2 « on discute quand même toujours de savoir s'il y a des problèmes de pollakiurie, de dysurie, de choses comme ça »

- Signes fonctionnels sexuels :

D5 « s'ils se plaignent de signes sexuels aussi, comme une dysfonction érectile »

D13 « il m'avait dit « docteur c'est bizarre j'ai du sang dans mon sperme » »

- Signes fonctionnels généraux :

D2 « lorsqu'on nous parle pas forcément de signes urinaires mais d'autres choses, des douleurs lombaires, périnéales etcetera faut pas hésiter à creuser un peu »

D13 « un patient qui perd 10 kg en 1 mois, je vais checker si on a un PSA récent »

2.2.3. À la demande du patient

- Fréquent :

D8 « Ils sont souvent demandeurs avant que moi je le propose »

D9 « Non, ce n'est plus à mon initiative »

- Inquiétude :

D5 « moi j'ai des patients hyper inquiets, qui demandent régulièrement un dépistage »

- Influence de l'entourage :

D8 « ils en parlent à partir de 60 ans, parce que leurs copains ont fait des PSA et ils veulent faire pareil (rires) »

2.3. Supports d'informations

2.3.1. Pour le patient

- Information orale :

D6 « J'ai pas de dépliant ou de trucs comme ça. Moi c'est qu'oral tout le temps »

D2 « Non, c'est qu'oral, c'est vrai qu'une brochure, ça pourrait être intéressant »

- Information écrite :

D3 « à l'époque où je ne faisais plus le PSA, j'avais imprimé une fiche de la revue Prescrire® qui expliquait les avantages et les inconvénients »

D11 « je prends ma petite plaquette et puis j'explique qu'il y a un risque de surdiagnostique de choses qui sont absolument pas méchantes »

- Dessins :

D5 « Je dessine beaucoup. J'explique le cancer et son évolution par un dessin »

- Internet :

D14 « Je m'aide d'un schéma de prostate sur internet pour expliquer l'anatomie de la prostate, pour expliquer une HBP ou un cancer »

- Télévisuel :

D7 « on a un support télévisuel dans la salle d'attente où y'a des spots de l'INCa qui tournent en boucle. J'avais lu que les gens qui se sentent informés par une affiche c'est 7% de la population, et 17% par un spot TV. 17% c'est pas grand chose mais c'est mieux que 7% »

2.3.2. Pour le médecin

- Revues médicales :

D11 « Je suis abonnée à Prescrire®. C'est un peu ma ligne de conduite »

D14 « Je suis abonné à la Revue du Praticien® aussi »

- Sites médicaux :

D10 « je lis quelques revues en ligne, comme le JIM® »

- Recommandations des sociétés savantes :

D14 « je lis régulièrement les recos des med gé, c'est à dire HAS et CMG »

- Formation médicales continues :

D11 « j'étais allée au congrès de médecine générale à Paris porte Maillot y'a 2-3 ans, y'avait eu tout un topo là-dessus et j'étais allée, parce que justement je suis nulle là-dedans et je le sais »

- Confrères urologues :

D12 « on a un urologue qui vient tous les vendredis après-midis, donc on en profite pour poser certaines questions quant aux conduites à tenir pour certains patients, c'est aussi par lui que j'essaye de me tenir au courant sur le sujet »

D5 « j'ai un beau-fils urologue et à la moindre question je l'appelle »

2.4. Décision finale

- Choix du patient :

D12 « Je pars du principe qu'il faut avant tout en parler avec le patient, savoir ce qu'il veut »

D11 « C'est eux qui décident jusqu'où on va »

D7 « Et une fois qu'ils ont compris, je leur laisse le choix. Plus ou moins délai de réflexion »

- Choix du médecin :

D9 « ce qui me plait pas dans cette stratégie, c'est de ne pas prendre ses responsabilités de médecin et de se dire « ben moi je sais pas quoi faire donc je laisse le choix au patient » et clairement, quel patient a le bagage scientifique suffisamment solide pour pouvoir gérer une décision aussi compliquée ? »

3. Pratiques du dépistage

3.1. Le Toucher Rectal (TR)

3.1.1. Indication du TR

- Pour le dépistage du CaP :

D9 « Quand j'ai des patients qui me parlent du dépistage, effectivement je propose plus le TR que le PSA »

- Lors de symptômes :

D3 « parfois le TR, quand les gens ont des symptômes »

- Lors d'un PSA anormal :

D5 « c'est plutôt quand le PSA revient anormal, pour différencier HBP ou cancer »

- Lors du relais au spécialiste :

D9 « avant d'envoyer chez l'uro, je fais le TR, sinon c'est comme si j'envoyais un patient chez le cardio sans l'avoir ausculté »

3.1.2. Rythme du TR

- Pratique différente des recommandations :

D3 « Je sais qu'en théorie c'est une fois par an mais je vais être honnête, je ne le fais pas une fois par an »

- Selon les signes fonctionnels :

D11 « je propose le TR à chaque fois qu'il est gêné pour pisser, et que je ne connais pas la cause »

- Selon la demande du patient :

D9 « comme je ne suis plus à l'initiative d'un dépistage, je laisse le patient revenir sur le sujet »

3.1.3. Difficultés de réalisation

3.1.3.1. Pour le médecin

- Aisance :

D1 « je ne me sens pas à l'aise avec ça »

- Formation :

D8 « J'estime que je ne suis pas assez bien formé, que je n'ai pas le doigté »

D10 « à l'époque on avait une boîte à toucher rectal ou ça paraissait évident mais quand vous êtes face à une vraie prostate c'est pas du tout évident »

- Compétence :

D1 « je ne suis pas sûre de savoir encore pratiquer ce geste »

D3 « je ne m'estime pas être un pro du toucher rectal, pour être fiable, il faut une grosse expérience, et donc du coup, je ne me fie pas trop à mon toucher »

D7 « Ben en fait honnêtement, j'arrive pas à toucher une prostate »

- Intrusif :

D3 « le médecin il est coincé, on est dans une médecine judiciarisée aussi donc faut faire attention de ne pas être invasif »

- Ne pas être trop systématique :

D3 « j'ai lu une fois une étude qui disait que le fait de faire de manière systématique le toucher rectal freinait une partie de la population à consulter en médecine générale chez les médecins qui le faisaient systématiquement »

3.1.3.2. Pour le patient

- Culturel :

D1 « dans la population qu'on a, une population fortement musulmane donc y'a un respect de l'intimité qui est très très compliqué, donc le TR on oublie »

- Pudeur :

D3 « Je pense qu'on est arrivé à une époque où la notion de pudeur est à mon avis plus importante qu'à l'époque où je me suis installé »

D9 « y'a quand même des refus catégoriques alors que je n'ai jamais de refus pour une auscultation cardiaque, donc on va pas dire que c'est facile »

- Relation médecin-patient :

D3 « faut quand même qu'il y ait un minimum de feeling, de confiance »

D12 « en médecine de ville, on est amené à sympathiser avec des gens, même si moi ça me gêne pas je comprends que eux, ça puisse les gêner. Et la relation derrière sera différente, y'aura un avant et un après TR (rires) »

3.1.4. Intérêt du TR en médecine générale

- Utile :

D9 « y'a peu de doute scientifique sur le fait que si au TR on touche un nodule suspect, il commence à être extra-capsulaire et qu'il faut le traiter. Pour moi, le TR a plus de valeur que le PSA »

- Peu utile :

D6 « j'ai un copain urologue que je connais très bien qui m'a dit « arrêtes de faire des TR, de toute façon, t'as pas l'habitude, à part traumatiser le patient au final y'a pas beaucoup d'intérêt parce que je vais devoir le refaire derrière » »

D12 « en fait je trouve que ça change pas ma conduite à tenir, j'en ai déjà parlé avec certains uros, et ils étaient plutôt pour ne pas faire de TR en médecine de ville »

D5 « on a des moyens modernes maintenant avec l'imagerie pour éviter ça »

- Recommandations peu claires :

D9 « j'ai fait beaucoup de recherches, j'ai pas trouvé que sur le toucher rectal y'avait des recommandations claires pour les med gé »

3.2. Le dosage du PSA total

3.2.1. Indications

- Systématique :

D2 « en général à 50 ans je leur dis « voilà on va faire un dosage de PSA » »

D12 « De manière assez systématique, à partir de 50 ans ça déclenche un bilan sanguin annuel dans lequel il y a le PSA »

- Lors de SFU :

D1 « on fait plus facilement des dosages de PSA chez des patients qui nous décrivent des signes en fait »

D10 « S'il commence à avoir des soucis pour uriner ou s'il doit se lever a nuit, là je vais lui proposer de doser le PSA »

- Suivi d'infections urinaires :

D4 « sinon effectivement pour des infections urinaires, notamment les prostatites pour voir la décroissance »

3.2.2. Informations

- Avant le dosage :

D3 « j'essaye d'expliquer ça aux gens en disant que y'a une partie du corps médical qui dit oui et une autre partie qui dit non »

D13 « Je leur dis que c'est le bazar sur l'indication du PSA et sur l'interprétation elle-même du PSA »

D12 « Je rentre pas trop dans les détails, je commence pas à dire que le PSA c'est controversé »

- Après le dosage :

D4 « effectivement s'il y a une anomalie on en parle un peu plus pour expliquer à quoi correspond le PSA mais pas de prime abord »

D6 « j'explique surtout le dépistage après le dosage d'un PSA douteux »

3.2.3. Rythme

- Annuel :

D2 « et puis je leur dis qu'on le fera tous les ans »

- De façon plus rapprochée :

D3 « y'a des gens, une fois qu'on a commencé à leur doser, ils sont très demandeurs. C'est à dire qu'ils voudraient qu'on le fasse souvent. Alors il faut leur expliquer aussi que ça sert à rien de le faire trop souvent »

- De façon plus espacée :

D1 « et que c'est pas tous les ans qu'on va le redépister »

D10 « j'essaye de le faire tous les 2-3 ans, sauf si signes cliniques bien sûr »

D7 « S'il est normal, je le redose au bout de 5 ans »

- Si PSA anormal :

D6 « si c'est pas très élevé, c'est à la limite de la norme j'ai tendance à reconstrôler à 3 mois pour voir la cinétique »

D12 « dès que j'a un doute je contrôle 6 mois plus tard »

- Méconnaissance :

D11 « dans le cadre dépistage, j'en ai aucune idée du rythme. Aucune idée. C'est tous les combien ? (rires) »

D8 « Franchement je sais pas. Je pense que je suis tranquille au moins 3 ans s'il n'y a pas de trouble urinaire »

3.2.4. Interprétation

- Incertitude :

D1 « Parce que c'est pareil, un taux de PSA même un peu augmenté, on sait pas quoi en faire au final »

D12 « c'est complètement du feeling en fait (rires) »

- Selon l'âge :

D3 « quelqu'un qui a déjà un PSA à 4 par exemple alors qu'il a à peine 50 ans, ben voilà celui-là il faut le regarder de près. Quand les gens ont une soixantaine d'année et un PSA inférieur à 2, on est quasiment certain qu'ils seront pas embêtés et on peut se permettre d'espacer »

D12 « un PSA à 3,5 à 55 ans ça m'inquiète plus qu'un PSA à 6 à 70 ans »

- Selon le seuil :

D2 « si je suis à 4 ou 5, ça va, mais si je dépasse 5 je me méfie. Je recontrôle rapidement »

D4 « Entre 4 et 8, on recontrôle, pas immédiatement hein mais au bout de 3 mois par exemple et là je fais le distinguo entre total et libre »

D12 « un PSA supérieur à 10, j'adresse rapidement chez l'urologue »

- Selon la cinétique :

D3 « j'ai déjà eu des patients qui avaient 18 de PSA et qui restaient toujours à 18, on sait que c'est lié à la taille de leur prostate, mais si la cinétique est un peu exponentielle, on essaye de s'alarmer avant quoi »

D12 « ce qui m'intéresse encore plus que la valeur, c'est la cinétique. Un patient qui passe de 0,5 à 3,9 en un an, pourtant les deux chiffres sont en dessous de la norme labo, lui je m'inquiète »

3.2.5. Limites

- Peu spécifique :

D14 « J'explique bien qu'un PSA anormal n'est pas synonyme de cancer, mais que c'est le marqueur le moins pire qu'on ait »

- Variations :

D7 « Y'a trop de variations, en inter individuel mais aussi en intra individuel »

D3 « J'ai lu que le dosage pouvait être assez différent d'un labo à un autre »

3.3. Le dosage du rapport PSA libre sur total

- Pas de dosage du rapport :

D8 « Non, je ne dose que le PSA total »

- Selon certaines indications :

D3 « si les gens ont un PSA supérieur à 4, je vais faire le PSA libre sur total »

D4 « Quand il y a une anomalie dans le passé ou qu'il y en a une dans le résultat »

- Selon le laboratoire :

D6 « S'ils le font je l'interprète mais moi je le prescris pas, il n'est pas sur mes ordos mais certains labos le font »

3.4. La place de l'imagerie

3.4.1. Relais au spécialiste

D11 « J'ai jamais prescrit d'imagerie prostatique dans le cadre du dépistage »

D4 « si je dois faire une IRM prostatique, autant qu'il aille voir l'urologue tout de suite »

D6 « c'est hyper facile pour moi, j'ai les urologues juste à côté, ils feront l'imagerie appropriée »

3.4.2. Échographie endorectale

- Place dans le dépistage :

D13 « Quand j'ai la conviction qu'il y a un cancer je prescris une écho puis il va chez l'urologue. Je prescris beaucoup plus souvent des échos que des IRM oui »

- Selon le taux de PSA total :

D1 « quand c'est un peu augmenté, on va faire une échographie prostatique »

D2 « si je fais un taux de PSA et si ça me paraît un petit peu suspect euh... ça va être l'écho »

- Selon la clinique :

D3 « quand c'est une symptomatologie urinaire qui est plus liée à une hypertrophie prostatique, là je fais souvent l'écho pour avoir le résidu post-mictionnel »

D5 « Si j'ai un patient avec un PSA normal mais qui se plaint de signes fonctionnels urinaires ce sera une écho »

- Accès facile :

D14 « j'ai tendance à faire l'écho parce que c'est facile, c'est accessible, même ici. Et si l'écho est suspecte je fais l'IRM, le premier examen ça reste l'écho »

- Utilité :

D14 « si l'écho ne voit rien, c'est un petit cancer, probablement peu évolutif, qui ne l'embêtera pas, donc on recontrôle le PSA »

- Difficultés d'acceptation de l'examen :

D1 « l'idée d'aller faire une échographie prostatique c'est pas glamour quoi, quand tu dois expliquer au patient comment ça va se passer il te regarde en disant « mais ça va pas la tête » »

D10 « Je vais pas vous faire un dessin, c'est un examen pas très marrant pour le patient »

- Utilité remise en question :

D9 « L'échographie j'ai l'impression que pour le coup ça ne servait à rien et c'est quand même assez intrusif »

3.4.3. IRM prostatique

- Imagerie importante :

D1 « voilà l'IRM oui, je pense que c'est très important aujourd'hui dans le cadre du dépistage »

- Selon le taux de PSA :

D3 « je me suis mis à faire facilement des IRM avant de voir l'urologue quand le PSA était douteux, entre 4 et 10 »

- Selon la cinétique du taux de PSA :

D5 « Si à 3 mois il augmente encore c'est l'IRM »

- En remplacement de l'échographie :

D8 « l'IRM occupe une place importante maintenant et remplace un peu l'écho »
D5 « l'IRM est quand même plus acceptable, moins traumatisante donc je trouve logique d'être dans la modernité »

- Pratiques différentes chez les spécialistes :

D8 « à Lille, ils sont très IRM, ici [Arras] beaucoup moins, y'a différentes écoles, du coup on sait pas trop »

- Par refus de l'échographie :

D7 « ou IRM quand les gens refusent l'échographie »

- Accès difficile :

D14 « pour faire une IRM faut se déplacer, la plus proche c'est le CHAM, c'est 40 kilomètres, et y'a du délai, environ 2 mois, enfin c'est tout une organisation »

- Coût élevé :

D11 « Ça me paraît cher de faire une IRM de prostate à tous les PSA élevés, non ? »
D7 « Une IRM ça coûte cher et si ça tombe l'urologue n'en aura pas besoin »

3.5. L'orientation vers le spécialiste

- Fréquente :

D1 « la plupart du temps, on passe la main à l'uro en fait, c'est mieux »

D13 « que ce soit une HBP ou une suspicion de cancer, je préfère que le patient rencontre un uro »

- Facile :

D1 « l'accès au spécialiste en urologie est facile, les délais sont pas très longs »

D3 « c'est plutôt simple d'avoir un rendez vous avec un urologue »

- Selon la clinique :

D13 « PSA normal ou pas, un prostatisme à 60 ans, je l'envoie chez l'urologue »

- Selon le taux de PSA :

D2 « si le taux de PSA est élevé, quoi qu'il en soit, je l'envoie chez l'uro »

- Selon l'évolution du PSA :

D9 « Je l'oriente vers un spé une fois qu'il a un PSA augmenté au dessus de 4, ou un doublement en un an »

- Selon le souhait du patient :

D1 « ça dépend aussi du patient, s'il est très anxieux et qu'il a besoin d'être rassuré, pris en charge, je vais passer la main au spécialiste parce que je ne suis pas assez aguerrie »

- Second avis :

D1 « si tu mets un autre avis d'un médecin spécialiste, t'as plus de poids que le médecin généraliste de toute façon »

3.6. Pratiques en présence de facteurs de risque

- Pas de changement de pratiques :

D14 « *Franchement, ça ne change pas ma pratique... non. Ça te choque ça ? (rires) »*

- Dépistage plus précoce :

D5 « *plus attentif au timing du dépistage, peut-être doser le PSA un peu plus tôt »*

D12 « *j'essaye de proposer le dépistage plus tôt, à partir de la quarantaine »*

- Surveillance clinique régulière :

D10 « *il faut être plus vigilant par rapport aux autres, poser régulièrement les questions sur les signes fonctionnels urinaires »*

D3 « *peut-être que je vais plus les pousser à faire le toucher rectal »*

- Surveillance biologique régulière :

D6 « *j'essaye d'être rigoureux sur le fait de doser le PSA une fois par an »*

- Relais facile vers le spécialiste :

D13 « *j'en parlerais à un urologue, et c'est lui qui décidera de le dépister régulièrement ou pas »*

D9 « *j'envoie au spécialiste facilement parce qu'en fait je ne suis pas assez bon pour savoir si en fonction du type de cancer qu'il a eu, de l'âge du début, de la valeur du PSA etcetera pour savoir si je dois faire un dépistage ou pas »*

- Difficultés rencontrées :

D9 « *Je trouve que c'est un choix hyper difficile, je suis quand même assez embêté et ce sera au cas par cas. S'il est pas demandeur je sais pas trop ce que je fais »*

Un résumé des pratiques du dépistage du CaP concernant le TR, le dosage du PSA et la place de l'imagerie est disponible en annexe 4.

4. Ressenti global des médecins

4.1. En faveur du dépistage

- Rôle du médecin généraliste :

D12 : « Un de nos principaux rôles, c'est quand même le dépistage et la prévention »
D7 « l'urologie ça me dépasse, mais ça fait partie de mon travail d'informer, de repérer des situations à risque et de doser le PSA si nécessaire »

- Dépistage fiable :

D5 « Je pense que le dépistage est fiable ouais, le PSA est très sensible donc c'est un bon dépistage »

- Réduction du surtraitement :

D14 « c'est vrai que maintenant les uros sont moins interventionnistes qu'ils ont pu l'être, ils sont quand même assez branchés surveillance active »

4.2. À l'encontre du dépistage

4.2.1. Dépistage peu fiable

- Concernant le TR :

D2 « en général je me suis planté »
D4 « j'ai peur de louper quelque chose »

- Concernant le dosage du PSA :

D3 « il y a des faux négatifs et beaucoup de faux positifs avec le PSA »
D13 « mes trois derniers cancers de prostate, ils avaient des PSA normaux »

- Concernant l'imagerie :

D13 « J'ai été faussement rassuré par un PSA et une écho normale, j'aurais quand même dû l'envoyer chez l'urologue »
D3 « la lecture des IRM selon l'interprétation c'est compliqué, c'est pas forcément la panacée non plus »

- Concernant les biopsies :

D2 « moi les biopsies je ne suis pas convaincu, j'ai déjà eu des biopsies négatives et on était passé à côté d'un cancer de la prostate »
D9 « ils prélèvent un peu au hasard quand même (rires) »

4.2.2. Méfiance des médecins généralistes

- Envers les recommandations de la HAS :

D12 « Je trouve que le parti pris de la HAS, à attendre les signes urinaires pour s'inquiéter c'est souvent trop tard »

- Envers les recommandations des urologues :

D14 « Je pense que la balance bénéfice risque est en défaveur des recos des uros »
D9 « je connais bien l'avis de l'AFU sur la question mais les sociétés françaises de quelque chose, c'est souvent influencé par les labos, donc je me méfie toujours de ces recommandations-là »

D11 « Et le dépistage par PSA systématique ça va s'arrêter quoi, dans les données de la science actuelle y'a pas d'intérêt, à part faire du recrutement pour les urologues »

- Envers les pratiques des urologues :

D9 « je fais relativement peu confiance à mes confrères spécialistes urologues pour le suivi des recommandations, c'est pas simple de trouver un urologue qui ne soit pas jusqu'au-boutiste avec le PSA »

D13 « Je l'adresse à l'uro en espérant qu'il n'ait pas le bistouri entre les dents pour se faire la T2A »

4.2.3. Risque de surdiagnostic et de surtraitement

- Surdiagnostic :

D7 « Le dépistage du cancer de la prostate est devenu systématique pour beaucoup de médecins, et forcément derrière, on diagnostique trop de cancers »

D8 « on détecte beaucoup de micronodules qui n'évolueront jamais, avec l'impact psychologique de l'annonce et des potentiels traitements derrière »

D9 « C'est quasiment impossible de vivre normalement, de ne pas avoir une qualité de vie altérée après le diagnostic d'un cancer, même un petit cancer ou même une lésion précancéreuse »

D11 « Le PSA supérieur à 4 ça le fait rentrer dans un circuit de soin et côté administratif ça lui colle une étiquette « cancer » partout. Ça lui rajoute énormément de contrainte pour quelques cellules cancéreuses qui n'évolueront peut-être pas »

D12 « est-ce qu'on surdiagnostique ? Entre 50 et 65-70 ans je pense pas car diagnostiquer un cancer à cet âge il faudra bien le surveiller et il est plus à risque évolutif ; après 70 ans le débat reste entier »

- Surtraitement :

D11 « quand tu remplaces des vieux médecins traitants, ils font tous en systématique le PSA, parfois même sans en parler au patient, et t'as la moitié des patients de plus de 60 sans prostate et impuissants. Génial »

D14 « après, tu te retrouves avec des incontinences urinaires, être obligé de mettre des protections, des dysfonctions érectiles, être obligé de se piquer à l'EDEX. Nous on s'en rend compte de ça, on assure un peu le service après vente, on voit les complications »

D9 « Ça m'énerve quand j'entends certains médecins me parler d'un patient mort dans d'atroces souffrances d'un cancer de prostate mais on a combien d'hommes avec incontinence et dysfonction érectile pour un mort ? »

4.3. Difficultés de positionnement

- Devant les recommandations divergentes :

D8 « il y a la société française d'urologie qui est plutôt « pro PSA », un peu en contradiction avec les recommandations de la HAS qui disent qu'il ne faut pas trop le faire, et nous on se retrouve un peu entre les deux, comme des cons »

D10 « on sait pas où faut mettre le curseur entre la HAS qui dit attention PSA que si signe cliniques et l'AFU qui dit PSA tous les ans à partir de 50 ans... c'est très compliqué »

D14 « nous on a 2 sons de cloches, les recos des med gé d'un côté, les recos des uros de l'autre. Après je suis med gé, je suis pas urologue, ca me parait logique de suivre les recos faites pour moi »

- Sujet difficile :

D9 « C'est un sujet hyper compliqué et hyper désagréable, c'est facile d'en parler sur un entretien comme ça mais c'est quand même des consultations très difficiles »

D1 « je dirai qu'on fait un peu... bah... un peu comme on peut... »

*D10 « vous pourrez me dire après l'entretien ce qu'il faut faire s'il vous plait ?
(rires) »*

5. Évolution des pratiques et pistes d'amélioration

5.1. Évolution des pratiques

- Concernant le TR :

D13 « j'en ai fait mais bon je me suis bien rendu compte que j'étais mauvais, donc j'ai arrêté il y a quelques années »

D14 « moi quand je me suis installé, y'avait pas de PSA, donc c'était TR, après avec l'arrivée du PSA et de l'écho j'ai progressivement arrêté »

- Concernant le dosage du PSA :

D14 « On n'avait pas encore de recul sur le surdiagnostic et surtraitement à l'époque, donc c'est vrai qu'au début des années 2000 je faisais plus de PSA, c'était nouveau, c'était à la mode »

D9 « Quand je me suis installé, je faisais un PSA à tout le monde tous les ans à partir de 50 ans ; j'ai ralenti il y a 12 ans et là depuis 3 ans je ne fais plus du tout »

D3 « J'avais arrêté devant les recos de la HAS, mais j'en ai pas mal discuté avec des urologues, ils étaient formels, chez les gens assez jeunes il faut le faire grâce au concept de surveillance active, donc je me suis remis à en faire »

- Concernant le dosage du rapport PSA libre sur total :

D2 « je le faisais tout le temps avant et un jour on m'a dit « ça sert à rien », donc c'est vrai que j'ai arrêté »

- Concernant l'imagerie :

D5 « je fais de moins en moins d'écho, parce que moi mon arrière pensée ça reste le cancer, donc l'IRM c'est quand même plus fiable »

D3 « S'ils ont un taux de PSA élevé, jusqu'ici je faisais beaucoup d'écho, de plus en plus c'est l'IRM »

- Concernant le relais chez le spécialiste :

D5 « Avant j'orientais très rapidement, maintenant j'oriente après plusieurs dosages anormaux de PSA et surtout si je pense que ça peut vraiment apporter un bénéfice au patient »

5.2. Pistes d'amélioration

- Consensus des sociétés savantes :

D1 « le plus facile c'est effectivement d'essayer de trouver un consensus entre les différentes sociétés savantes »

D9 « C'est sûr que s'il y avait un des deux mouvements qui pouvait l'emporter beaucoup plus clairement sur l'autre, que ce soit de le faire ou de ne pas le faire, ce serait vraiment plus simple »

- Informations du grand public :

D7 « ce serait bien que les hommes à 50 ans reçoivent par courrier un papier informant sur le cancer prostatique, avec les facteurs de risques, les signes cliniques évocateurs. Ça permettrait de briser la glace et d'aborder le sujet au cabinet »

- Place de nouveaux marqueurs :

D8 « il faudrait peut-être un marqueur plus spécifique du cancer, ce serait bien »

D11 « il faudrait qu'ils trouvent quelque chose plus spécifique et qu'ils arrêtent de nous embêter avec le PSA qui nous met dans des situations très compliquées et qui à mon avis encomrent aussi les urologues. Un peu comme ce qu'ils ont fait avec le changement pour le cancer colorectal cette année, c'est plus spécifique donc ça améliore la prise en charge »

- Place de l'imagerie :

D3 « certains pays commenceraient à proposer une IRM un peu systématique à un âge clé, je trouve ça bien »

D14 « Il faudrait faciliter l'accès à l'IRM »

D10 « Je pense que l'IRM depuis quelques années, aide beaucoup les médecins pour le dépistage, qu'elle occupera une place de plus en plus importante »

- Amélioration des traitements :

D9 « Je pense que la principale amélioration serait une réduction d'effets indésirables des traitements, il y aurait beaucoup moins de problèmes à dépister et traiter si les gens n'avaient pas de séquelles du traitement »

- Attente de changements :

D9 « Je pense qu'il y aura des bouleversements, ça fait partie des 4-5 gros sujets de la médecine générale, où on n'arrive pas à trancher, et c'est très embêtant »

DISCUSSION

1. Limites et forces de l'étude

1.1. Limites

1.1.1. Liées à l'échantillon

La petite taille de l'échantillon limite la généralisation des données, n'étant pas l'objectif d'une étude qualitative.

1.1.2. Liées au recueil de données

Il s'agissait d'une première expérience de recherche qualitative pour l'enquêteur. Ce dernier a rencontré certaines difficultés, notamment lors des premiers entretiens, pour approfondir les réponses rapides des interviewés. Les entretiens semi-dirigés développaient une toile d'entretien et pouvaient orienter la discussion. L'enregistrement pouvait limiter les réponses des médecins, les mettant sur la réserve.

1.1.3. Liées à l'analyse des données

L'analyse des entretiens par l'enquêteur a pu être confrontée à un biais d'interprétation. Malgré le plus grand souci d'objectivité, le vécu et les convictions de l'enquêteur sur le sujet ont pu influencer l'analyse des données. Biais cependant réduit par l'analyse en triangulation.

1.2. Forces

1.2.1. Liées à l'échantillon

Les larges critères d'inclusion ont permis de diversifier les profils des médecins généralistes interrogés. La parité a été respectée : six femmes et huit hommes ont été interrogés. Les âges étaient variés ainsi que les lieux d'exercice. Près de la moitié des participants étaient Maitres de Stage Universitaires (MSU).

1.2.2. Liées au recueil de données

La méthode qualitative en entretiens individuels permettait aux médecins de s'exprimer librement, notamment sur leur ressenti global, leurs difficultés. Cela a permis l'émergence d'idées qui n'auraient pu être soulevées dans une étude quantitative, et d'approcher au plus près la réalité des pratiques. Le guide d'entretien permettait d'aborder les différents thèmes souhaités. Il était évolutif selon l'analyse des entretiens précédents. Les nombreuses questions de relance permettaient d'approfondir les réponses des médecins.

1.2.3. Liées à l'analyse des données

La retranscription et le codage ont été effectués rapidement après la réalisation des entretiens limitant la perte d'information. Le codage a été réalisé en triangulation afin de limiter le risque d'interprétation. L'étude a été menée jusqu'à suffisance des données, confirmée par la réalisation de deux entretiens supplémentaires.

2. La pratique du dépistage du CaP aujourd'hui

2.1. L'information du patient

L'information du patient différait d'un cabinet à l'autre, que ce soit sur le contenu, le support ou le moment opportun pour la délivrer.

Certains médecins évoquaient ce contexte imprécis au sujet du dépistage, source de débats houleux parmi la communauté scientifique depuis des années. D'autres préféraient passer sous silence cette discorde, afin de ne pas inquiéter le patient. D'autres encore ne le proposaient plus à leurs patients, dans l'attente de recommandations plus harmonieuses.

Une minorité des médecins expliquait les enjeux du dépistage avant de le pratiquer. La plupart n'abordaient que très brièvement les limites du dosage du PSA et l'intégraient dans un « bilan de santé », sans discussion préalable. Le dialogue ne s'installait que lorsque le PSA était élevé. Étaient alors évoquées l'imagerie, la consultation chez l'urologue et la possibilité de biopsies prostatiques, non dénuées de risques hémorragiques et infectieux. Le patient est alors confronté à de multiples examens et consultations à son insu.

Les supports d'informations étaient variés.

Pour les patients, l'information était majoritairement **orale** lors de la consultation. Pour expliquer l'anatomie de la prostate et son évolution néoplasique, certains médecins avaient recours à des schémas sur **internet**, d'autres préféraient **dessiner**. Quelques praticiens utilisaient la **brochure d'information** proposée par le CMG depuis 2015 (annexe 9). Une minorité diffusait des **spots TV** dans leur salle d'attente, dont un évoquait le dépistage du CaP et insistait sur l'importance de disposer d'une information complète sur ses avantages et ses inconvénients.

Pour les médecins, la majorité souhaitait se maintenir au courant des dernières recommandations quant au dépistage du CaP. Certains étaient abonnés à des **revues médicales**, d'autres consultaient régulièrement des **sites scientifiques**. La plupart avait participé récemment à des congrès ou formations sur le sujet dans le cadre de leur **Formation Médicale Continue (FMC)**.

Certains médecins avaient un contact privilégié avec un **confrère urologue**, par avis direct ou téléphonique. Enfin, quelques praticiens interrogés ne se sentaient pas compétent à ce sujet et ne souhaitaient pas l'approfondir. Ils préféraient orienter à d'autres confrères, généralistes ou urologues. L'une des principales qualités du médecin généraliste est de connaître ses limites.

Malgré leurs désaccords, l'ensemble des recommandations scientifiques s'entendent sur un point : délivrer une **information claire, loyale et précise** sur les avantages et les inconvénients du dépistage et les risques des traitements. Le plan cancer 2014-2019 précise : « les personnes s'engageant dans une démarche de dépistage doivent être en capacité de comprendre à partir d'informations fiables et objectives la proposition qui leur est faite et de décider de façon éclairée d'y adhérer » (53).

L'information du patient par le médecin est un élément clé du dépistage du CaP. Les enjeux et les désaccords scientifiques autour du dépistage doivent être partagés. Il convient d'évoquer la **prédisposition** de la prostate à une **dérégulation cellulaire** avec l'âge. Les chiffres de prévalence de CaP sur les séries autopsiques peuvent aider le médecin à illustrer ses propos (5). Assimiler ces cellules cancéreuses à un cancer-maladie, pouvant mettre en jeu à court terme le pronostic vital, est un abus de langage. Cela explique la difficulté à communiquer sur ce sujet. Il est recommandé de préciser les concepts de **surdiagnostic**, **surtraitement** et **surveillance active**. Enfin, le médecin s'assurera de la bonne compréhension de son patient.

Une enquête menée par l'HAS en 2008 auprès de patients avec prescription de PSA retrouvait que 30% d'entre eux ne savaient pas dans quel but cet examen leur avait été prescrit ; 59% ignoraient que le diagnostic était complété par une biopsie prostatique (54). En 2010, l'HAS avançait que seul un médecin sur cinq informait son patient sur les limites du dépistage (55). Selby et al. proposaient en 2015 de « **partager avec le patient les incertitudes** ». Ils avaient défini un outil d'aide à la décision autour de trois axes : présenter le choix, discuter des options puis décider ensemble (56).

Cet échange doit se faire idéalement lors d'une **consultation dédiée**. Un **délai de réflexion** est souhaitable. La remise d'une **information écrite** pourrait permettre d'accompagner le patient dans sa décision.

2.2. Le TR

L'étude montrait que le TR est **peu pratiqué** en médecine de ville.

Très peu des médecins interrogés réalisaient un TR dans le cadre du dépistage du CaP. Parmi eux, un médecin le jugeait plus utile que le PSA car son anormalité pouvait signer un envahissement extra-capsulaire et donc une évolutivité. Les autres le pratiquaient lors d'un dosage de PSA anormal ; afin d'orienter le diagnostic entre HBP, CaP ou prostatite. Les autres praticiens ne réalisaient que très peu de TR. Les raisons évoquées étaient la gêne ressentie à le proposer puis à le pratiquer, l'impression du manque de compétence, le caractère invasif du geste, le manque de recommandations claires, le recours facile au PSA et l'orientation chez le spécialiste. La majorité des médecins femmes interrogées ont ajouté que leur sexe était une difficulté supplémentaire à la proposition puis à la réalisation de ce geste.

L'étude de P. Vorilhon en 2012 confirmait la **tendance générale à l'abandon** du TR en médecine générale. Elle relevait aussi de nombreux freins pouvant l'expliquer : la gêne éprouvée par le patient et le médecin, la préférence accordée au dosage du PSA, le manque de confiance dans l'interprétation du geste, le manque de temps et l'incertitude du bénéfice d'un dépistage (57).

Pourtant, C. Gosselaar avançait en 2008 que le TR **doit faire partie du dépistage**. Il permettrait de réduire le surdiagnostic et les biopsies inutiles (58).

Le travail de AL. Walsh et al. publié en 2015 soulevait l'importance de cet examen facile et peu coûteux. Il doit être interprété en fonction de l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux du patient. L'étude retrouvait un **taux de concordance de 76%** entre les TR effectués par les médecins généralistes et les urologues (59).

Enfin, l'EAU ajoute qu'environ **18% des diagnostics de CaP** sont possibles grâce à un TR anormal seul. Il est de plus souvent associé à un grade histopronostique élevé et permet le diagnostic de tumeurs ne sécrétant pas de PSA (47).

La formation et la sensibilisation des médecins généralistes à la pratique du TR semblent donc nécessaires.

2.3. Le dosage du PSA

2.3.1. PSA total sérique

Par opposition au TR, la majorité des médecins interrogés pratiquaient un **dépistage systématique** du CaP en dosant régulièrement le PSA. La plupart l'intégraient dans un « bilan de santé » qu'ils proposaient de débiter entre 40 et 60 ans. La fin du dépistage n'était pas associée à un âge précis mais plutôt à l'état général du patient. En dehors du dépistage, les autres indications du dosage du PSA étaient lors du diagnostic d'une HBP, selon les recommandations de l'AFU. Une minorité dosait le PSA lors d'une prostatite afin d'évaluer sa décroissance.

Les **rythmes** étaient **variés**. La plupart des médecins essayaient de le doser annuellement, d'autres évoquaient le rythme de 2, 3 ou 5 ans. Quelques praticiens ignoraient le rythme idéal du dosage. Lors d'un résultat anormal, l'ensemble des médecins contrôlaient 3 à 6 mois plus tard, une minorité orientait chez le spécialiste.

L'**interprétation** du PSA était **difficile** pour la grande majorité des médecins interrogés, pouvant être lié :

- à **une autre pathologie prostatique** : un PSA élevé dans un contexte d'infection urinaire ou d'HBP devait être contrôlé pour vérifier respectivement sa décroissance ou une cinétique suspecte ;
- à **l'âge** : un PSA peu inférieur à la norme du laboratoire pouvait être inquiétant chez un jeune patient, lors de son premier dosage par exemple. Un PSA légèrement au-dessus de la norme du laboratoire (entre 4 et 6 ng/mL) chez un sujet âgé préoccupait peu les médecins ;
- au **seuil** : un PSA supérieur à 10 ng/mL faisait souvent orienter les patients chez l'urologue. La véritable différence de pratique s'observait lorsque le PSA était compris entre 4 et 10 ng/mL, réelle « zone d'ombre » pour la majorité des praticiens. Certains prescrivaient une imagerie, d'autres contrôlaient 6 mois plus tard, tandis que quelques-uns prenaient directement un avis auprès d'un confrère urologue ;
- à la **cinétique** : l'ensemble des médecins insistaient sur l'importance de la cinétique du PSA, plutôt qu'une valeur isolée. Un praticien évoquait le doublement en un an. La plupart n'avaient pas de règle précise pour évaluer une cinétique suspecte de CaP.

La thèse de Sylvain Rocher soutenue en 2017 étudiait les pratiques du dépistage du CaP en Loire-Atlantique. Elle montrait également qu'une majorité des médecins (76,3%) étaient « forts dépisteurs ». 51,9% des patients de 60-75 ans avaient été dépistés au cours de cette étude. Son travail soulignait la prescription inappropriée du PSA chez des patients âgés de plus de 85 ans ou avec des comorbidités importantes (syndrome démentiel, insuffisance respiratoire) (60).

Le nombre de dosage du PSA total sérique est passé de 1,1 million en 2000 à près de **4 millions en 2015** (annexe 5) (61). Cela représente respectivement un coût total de 20,5 à 44 millions d'euros. Une analyse détaillée de l'année 2009 révélait que **84% des prescriptions étaient faites par des médecins généralistes**, 72% concernaient des hommes âgés de 50 à 74 ans et 22% des hommes de plus de 75 ans (62).

Entre 2013 et 2015, **70,8%** des hommes âgés de 50 à 69 ans avaient réalisé au moins un dosage du PSA (63). Ce taux de participation est plus élevé que le dépistage organisé du cancer colorectal : 32,1% en 2018 (64), et du sein : 50,1% en 2018 (65).

Thomas Stamey, l'un des pionniers de la démocratisation du PSA, lui prédisait en 2004 une fin proche (66). Richard J. Ablin, scientifique ayant participé à la découverte du PSA, écrivait en 2010 : « Il y a quatre décennies, je n'aurais jamais pensé que ma découverte conduirait à une telle **catastrophe de santé publique**. Les médecins doivent arrêter de prescrire le PSA de façon inappropriée » (67).

Le dosage systématique du PSA est donc une pratique très répandue en médecine générale. Il présente pourtant des limites, notamment l'absence d'intervalle recommandé entre deux dosages et son interprétation difficile.

Le **rythme idéal** varie selon les recommandations. L'AFU et l'EAU s'accordent sur un intervalle de **2 à 4 ans** chez les sujets à risque (facteurs de risques ethniques ou familiaux, 40-45 ans avec un PSA supérieur à 1 ng/mL, 60 ans avec un PSA supérieur à 2 ng/mL) (36, 47). Sinon, l'EAU évoque un intervalle de **8 ans**, tandis que l'AFU n'établit pas de délai précis. Cette dernière insiste cependant sur l'absence d'indication à un dosage annuel. Cette stratégie sous-entend d'aborder le dépistage du CaP et de doser le PSA dès l'âge de 45 ans, attitude peu adoptée en pratique. La HAS, le CMG et le CNGE n'évoquent pas de rythme optimal entre deux dosages.

De nombreuses données sont à prendre en compte lors de l'**interprétation** du PSA.

L'**HBP** est une hyperplasie cellulaire des tissus épithéliaux (responsable de la hausse de sécrétion du PSA), conjonctifs et musculaires de la zone transitionnelle. Schématiquement, l'augmentation du volume prostatique de 10 mL augmente le PSA total sérique de 1 ng/mL ; cette élévation est donc **modérément élevée** dans l'HBP (68). Le TR retrouve une prostate augmentée de volume, souple, indolore, lisse, régulière avec disparition du sillon médian. La débitmétrie et l'échographie des voies urinaires aident au diagnostic. L'HBP n'augmente pas le risque de CaP (69).

La **prostatite** est une inflammation diffuse de la prostate, le plus souvent d'origine infectieuse. Elle peut être aiguë ou chronique. L'élévation du taux de PSA serait due à l'altération de la barrière entre le sang et la prostate et à une hypervascularisation d'origine inflammatoire. Cette élévation peut être **exponentielle**, pouvant atteindre 5 à 40 fois le taux de base (68). Le TR retrouve une prostate augmentée de volume, tendue, régulière et très douloureuse. La biologie et l'ECBU aident au diagnostic (70). Le lien entre prostatite chronique et CaP est discuté (23).

Après **rétention aiguë d'urine**, le taux de PSA peut augmenter jusqu'à 6 fois son taux de base, lié à la présence de micro-infarctus prostatiques (68). On note également une augmentation physiologique et transitoire du PSA après **geste intra-vésical ou endorectal**. La hausse du PSA est plus accessoire après éjaculation, TR ou cyclisme (massage prostatique par la position sur la selle). Inversement, les **inhibiteurs de la 5-alpha réductase** réduisent de moitié le taux de PSA après 6 mois de traitement (10).

Le PSA augmente après 60 ans de l'ordre de 0,04 ng/mL/an. Oesterling avait proposé en 1993 des **plages de référence spécifiques à l'âge** : limite supérieure de 2,5 ng/ml avant 50 ans ; 3,5 ng/ml entre 50 et 60 ans ; 4,5 ng/ml entre 60 et 70 ans et 6,5 ng/ml entre 70 et 80 ans (71). L'utilisation de normes adaptées à l'âge pourrait améliorer la sensibilité du PSA en abaissant le seuil chez les sujets jeunes, et sa spécificité en augmentant le seuil chez les hommes âgés. Cette adaptation tiendrait compte de la prévalence croissante de l'HBP. Elle permettrait de réduire le nombre de biopsies prostatiques inutiles. Cependant cette attitude est discutée. Si elle augmente la spécificité au-delà de 60 ans, cela se fait aux dépens de 30% de CaP non détectés.

En 2015 en France, 54 % des hommes et 44 % des femmes étaient en surpoids, dont 17% en obésité (72). L'obésité est associée à des modifications des taux circulants d'androgènes. Larré et al. montraient en 2007 qu'il existe une corrélation inverse entre IMC et PSA (73). L'obésité pourrait ainsi être un facteur de risque de retard au diagnostic du CaP. Ce constat pose la question d'une **adaptation du seuil du PSA en fonction de l'IMC**.

Le PSA ne doit pas être interprété comme un marqueur dichotomique. Ses valeurs reflètent un **continuum de risque** de CaP. En 2004, Thompson et al. montraient qu'il n'existe pas de valeur absolue inférieure du PSA en dessous de laquelle le risque de CaP est négligeable (74). L'étude PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) a révélé que 15% des hommes avec un taux de PSA inférieur à 4 ng/mL seraient atteints d'un CaP ; 15% d'entre eux présentant un score histopronostique de haut grade (75).

Le PSA, s'il ne présente pas de variation circadienne de sa concentration, peut varier sur une période plus longue. Il s'agit de **variations physiologiques**, avec des fluctuations pouvant atteindre jusqu'à 10% de sa valeur initiale.

De plus, il existe plusieurs **méthodes de dosage** : radio-immunologie, immuno-enzymologie, immuno-enzymofluorescence, chimioluminescence. Les résultats peuvent ainsi varier de 15 à 20% selon la technique utilisée (10). Afin d'éviter une erreur médicale d'interprétation, le médecin doit être attentif au laboratoire et à la technique utilisée lors d'une cinétique de PSA suspecte. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a lancé en 2006 une étude des performances analytiques des dosages du PSA. Sur les 20 automates testés, seuls 3 ont rendus des résultats corrects en terme d'exactitude et d'équimolarité (76). Elle a par la suite recommandé que les laboratoires précisent la méthode de dosage, et qu'ils utilisent si possible les standards internationaux de Stanford. Les cinétiques douteuses de PSA obtenues à partir de méthodes différentes sont donc ininterprétables.

Le PSA représente aujourd'hui le **premier « biomarqueur de cancer »** prescrit. Son taux est lié à de multiples paramètres, physiologiques et pathologiques. Les médecins prescripteurs doivent connaître et rechercher ces éventuels facteurs de confusion lors de l'interprétation du PSA.

2.3.2. Rapport PSA libre sur total

La grande majorité des praticiens n'avaient pas recours au rapport PSA libre sur total. Quelques médecins interrogés le prescrivaient en cas de PSA total supérieur à 4 ng/mL. Le rapport était dosé de manière systématique dans certains laboratoires.

Les formes moléculaires du PSA sont connues depuis 1991. Le PSA total est la somme d'une forme libre (30%) et d'une forme complexée (70%) avec l'alpha-1 antichymotripsine, l'inhibiteur de l'alpha-1 protéase ou l'alpha-2 macroglobuline. Pour une raison inconnue, le pourcentage du PSA libre s'abaisse de façon nette et significative en cas de CaP ou prostatite aiguë.

Le dosage de ce rapport est indiqué lorsqu'un dosage de PSA total est élevé, qu'il soit supposé lié à un CaP et que la première série de biopsie soit négative (77).

L'article de P. Tuppin étudiant les prescriptions du PSA total et PSA libre de 2012 à 2014 relevait que parmi les 11 millions d'hommes de plus de 40 ans couverts par le régime général, 5,6% ont eu au moins un dosage de PSA libre (78). Selon les données publiées par l'Assurance Maladie, le nombre de dosage du rapport PSA libre sur total a augmenté régulièrement entre 2000 et 2014. Plus d'un **million de dosage ont été réalisé en 2014** en France (annexe 5), générant un coût de plus de 20 millions d'euros (61). Le dosage du PSA libre coûte 17,8 euros contre 10 euros pour le PSA total (79).

En 2013, le Dr P. Coloby, alors président de l'AFU, évoquait le **déremboursement** du PSA libre. Il avançait l'excès de prescription par les médecins généralistes et le dosage systématique de certains laboratoires (80).

Ainsi, devant son indication très limitée dans le cadre du dépistage du CaP et son coût conséquent, il est souhaitable que le dosage du rapport PSA libre sur total reste à l'initiative du spécialiste uniquement.

2.4. L'imagerie prostatique

Dans notre étude, le recours à l'imagerie prostatique était variable d'un cabinet à l'autre. La plupart des médecins adressaient directement leurs patients à l'urologue sans imagerie préalable. Ils ne se sentaient pas suffisamment compétents pour prescrire l'examen le plus adapté à la situation du patient. Plusieurs praticiens prescrivaient des échographies endorectales dans le cadre du dépistage du CaP, après un PSA anormal ou un TR suspect. Ils avançaient son accès facile et son faible coût. La majorité y avait recours lorsqu'ils s'orientaient vers le principal diagnostic différentiel du CaP : l'HBP. Enfin, devant un PSA anormal, quelques médecins prescrivaient une IRM prostatique. Ils évoquaient un examen plus moderne, plus acceptable et nettement plus précis que l'échographie. La majorité était conscient du coût important de l'examen. Peu de médecins ont relevé l'interprétation complexe de cette imagerie. Un médecin exerçant en milieu rural évoquait sa difficulté d'accès.

La place de l'imagerie prostatique laissée à l'appréciation du médecin généraliste, dans le cadre du dépistage du CaP, est imprécise.

L'échographie endorectale a très peu de place dans le diagnostic du CaP : échogénicité variable des lésions tumorales, fréquence des formes isoéchogènes, faible spécificité des lésions hypoéchogènes et fréquente multifocalité lésionnelle (81). La HAS et l'AFU confirment le manque de sensibilité et spécificité de cet examen pour la détection du CaP (10, 36).

Elle reste indiquée pour **l'évaluation du volume prostatique** (nécessaire pour le calcul de la densité du PSA), du **résidu post-mictionnel** et le **guidage des biopsies prostatiques** (6). Elle peut s'avérer nécessaire lors d'une contre-indication à l'IRM.

L'échographie endorectale est d'acceptabilité difficile pour le patient, et il est probable de devoir la réitérer chez l'urologue. Sa prescription par le médecin généraliste, dans le cadre du dépistage du CaP, ne paraît donc que peu indiquée. Elle fait cependant partie du bilan d'HBP (69).

Par ailleurs, depuis le début des années 2000, l'**IRM prostatique** occupe une place toujours plus importante dans le parcours diagnostique du CaP. Initialement dédiée au bilan d'extension, l'IRM permet aujourd'hui, grâce aux **séquences morphologiques T2** et aux **séquences fonctionnelles** de diffusion et perfusion, une étude très précise de la glande et des tissus périphériques. Le coefficient apparent de diffusion (ADC) permet d'estimer l'agressivité tumorale (82). Les recommandations de l'ESUR 2012 ajoutaient que cette technique devait intégrer au moins 3 séquences d'imageries différentes ; chacune améliorant la sensibilité et la spécificité du diagnostic (83). Elle est dite « **multiparamétrique** ».

L'IRM présente ainsi une très bonne sensibilité pour les foyers tumoraux de volume supérieur à 0,5 cm³ et/ou peu différenciés. Elle permet également une étude des tumeurs situés en dehors des zones habituelles de prélèvements et de la zone antérieure de la prostate. Villers et al. ont proposé en 2009 un nouvelle cartographie tumorale à 27 secteurs (84). Chaque lésion est localisée de façon précise et appréciée selon le score PIRADS 2.0 allant de 1 (normal) à 5 (très suspect).

Les récentes études **PRECISION** et **MRI-first**, comparant la performance des biopsies standards sans IRM contre des biopsies ciblées avec IRM préalable, confirmaient l'intérêt de sa pratique **avant toute biopsie**. Les taux de détection de CaP étaient significativement supérieurs chez les patients bénéficiant d'une IRM (82, 83). L'AFU recommande donc de pratiquer une IRM avant toute biopsie prostatique (36). En cas d'IRM normale et devant une suspicion de CaP, les 12 biopsies systématiques restent indiquées. En cas d'IRM anormale, définie par une lésion de score PIRADS ≥ 3 , des **biopsies ciblées** complémentaires sont recommandées.

L'IRM présente cependant quelques **limites**.

Il existe de nombreux modèles d'IRM sur le marché. Aujourd'hui, un appareil IRM équipé d'un aimant 3 Tesla coûte environ **1,3 à 2 millions d'euros** à l'achat. Prix revu à la hausse en fonction de l'ouverture du tunnel, de la performance des gradients, de la chaîne de radiofréquence et des antennes associées. Les frais « annexes » comme l'installation, la maintenance, les honoraires du personnel médical et technique, les produits de contraste et les consommables représentent un coût supplémentaire significatif pour le centre d'imagerie ou la structure de soins (87).

La sécurité sociale, afin d'amortir le coût de la machine, verse près de 200 euros à la structure de soins pour chaque IRM réalisée. La rémunération est revue à la baisse après 4 500 IRM par an et/ou après 7 ans d'utilisation (88). L'acte médical est tarifé aux alentours de 70 euros hors dépassement d'honoraires.

Au vu du prix conséquent de l'appareil, l'**accès** à l'IRM en France reste aujourd'hui restreint. La France comptait en 2018 sur son territoire **960 IRM**. Elle apparaît sous-équipée par rapport à la moyenne européenne. Elle dispose de 14,3 IRM/million d'habitants, contre 34,5 IRM/million d'habitants chez ses voisins allemands. Les Hauts-de-France comptent 16,3 IRM/million d'habitants (89). Le **délai d'attente** pour la réalisation d'une IRM est estimé à **32,3 jours**. L'objectif de ce délai est de 20 jours dans le plan cancer 2014-2019 (53).

L'IRM de la prostate est aujourd'hui multiparamétrique avec plusieurs séquences morphologiques et fonctionnelles de perfusion et de diffusion. Pour un même niveau de coupe, l'**interprétation** de 3 à 5 images simultanément est requise. Cette tâche **complexe** impose aux radiologues de suivre une formation exhaustive pour une lecture optimale de l'examen. Il leur faut connaître les différents types de CaP, leur topographie préférentielle, leur sémiologie et leurs schémas de prolifération tumorale. L'interprétation de certains hyposignaux et la délimitation des CaP infiltrant le tissu prostatique reste difficile (90).

La **standardisation** des compte-rendus d'IRM permet une meilleure transmission d'informations du radiologue vers les urologues, oncologues et radiothérapeutes.

Ils doivent contenir au minimum :

- Les dimensions et le volume de la glande (pour évaluer l'opérabilité) ;
- Une description de l'aspect général des différentes zones de la prostate ;
- Une description de chaque lésion significative, rapportant pour chacune sa taille, sa topographie (suivant la cartographie à 27 secteurs) et un indice de malignité apprécié selon le score PIRADS 2.0.

La **formation** est donc primordiale pour les radiologues spécialisés en imagerie prostatique.

Ainsi, l'IRM apporte de précieux renseignements concernant la détection tumorale, sa localisation précise, son volume et son agressivité. Malgré le coût élevé, l'accès restreint et l'interprétation complexe, l'IRM occupe aujourd'hui une place primordiale dans le diagnostic précoce du CaP, entre dosage de PSA et biopsies prostatiques.

Sa prescription peut rester à l'appréciation du médecin généraliste devant un TR suspect, une élévation anormale ou une cinétique douteuse du PSA, avant l'orientation chez le spécialiste. Ainsi, le patient chez qui est suspecté un CaP consultant l'urologue avec une IRM prostatique permet un gain de temps.

Le scanner abdomino-pelvien reste indiqué pour la recherche d'un envahissement ganglionnaire, sa sensibilité est relativement faible. La scintigraphie est l'examen de référence pour le diagnostic de métastases osseuses par la présence de foyers d'hyperfixation. Le PET-scanner à la choline est à l'étude, il permettrait une détection plus aisée des récidives ou des localisations métastatiques (6).

2.5. Le relais et le dialogue avec le spécialiste

Le relais au spécialiste intervenait à des **moments différents** de la prise en charge selon les médecins interrogés. Certains d'entre eux orientaient leur patient dès l'anormalité d'un PSA. D'autres préféreraient avoir plusieurs dosages avec une cinétique suspecte et une imagerie avant d'adresser leur patient chez l'urologue. Quelques-uns retardaient cette orientation, craignant un traitement abusif pour un cancer indolent.

Dans la majorité des cas, y compris chez les médecins en zone rural, l'**accès** à l'urologue était **facile**. Les avis téléphoniques étaient d'indications larges et les délais de rendez-vous étaient courts. Le travail de Lecuelle publié en 2017 montrait que les effectifs des urologues exerçant en France ont beaucoup augmentés, passant de 775 urologues en 2007 à 1 131 en 2016, soit une majoration de 46%. En 2016, on comptait 2 urologues pour 100 000 habitants dans le Nord, contre 1,5 en Ile-de-France (91).

Les **relations entre confrères** étaient généralement cordiales. Cependant, quelques médecins généralistes ironisaient sur la situation actuelle du dépistage en évoquant le « recrutement » de patients pour l'urologue par le dosage régulier du PSA. Pour eux, les **conflits d'intérêts** de certains professionnels de santé et des sociétés françaises rendaient le débat partial. D'autres médecins avançaient que les spécialistes, ayant une « obligation de résultats », pratiquaient des traitements excessifs, au risque d'effets secondaires invalidants constatés au cabinet.

Une meilleure **communication** entre médecins généralistes et spécialistes permettrait d'améliorer la confiance entre professionnels de santé et la continuité des soins pour leurs patients communs. Dans ce contexte, un **colloque** sur le thème du dépistage du CaP s'est tenu en Normandie le 30 mars 2019. Il a réuni médecins généralistes, urologues, médecins épidémiologistes, juristes et représentants de patients. Chacun a pu exposer son point de vue sur le sujet et s'informer sur les dernières avancées. Ce dialogue illustre le souhait commun d'une amélioration du dépistage du CaP.

3. Pistes d'amélioration

Les médecins généralistes interrogés avouaient être en difficulté face au dépistage du CaP. Lors de l'évocation des pistes d'amélioration, la quasi totalité souhaitait avant tout une harmonisation des recommandations. Certains avançaient également la nécessité de mieux informer le grand public sur le sujet. Quelques-uns évoquaient l'utilité d'un biomarqueur spécifique d'un CaP agressif. Enfin, la majorité prédisaient la diffusion de l'IRM prostatique dans le cadre du diagnostic précoce du CaP.

3.1. L'information du grand public

Le CaP est un enjeu de santé publique. Il paraît donc important que le grand public ait quelques notions sur les problématiques actuelles de son dépistage.

Un médecin interviewé évoquait l'envoi d'un **courrier** d'information sur le dépistage du CaP aux patients de 50 ans, étape préliminaire à la discussion au cabinet. En 2016, le CMG a proposé une **brochure d'information** destiné au grand public (annexe 9). Celle-ci tente de présenter de façon objective les avantages et les inconvénients du dépistage. Elle insiste sur l'importance d'une information complète avant de l'entreprendre. Cependant, le livret sous-entend que le CaP est symptomatique et n'évoque pas l'apport récent de l'IRM dans la démarche diagnostique. Une mise à jour est souhaitable.

Les **médias** jouent un rôle primordial dans l'information du grand public.

Certains sites internet et journaux traditionnels publient régulièrement des articles à ce sujet, en faveur ou contre le dépistage, suivant les convictions de l'auteur. Les publications des Dr Dupagne et Pr Vallancien, respectivement contestataire et défenseur du PSA, illustrent ce débat (89, 90). Il est important de distinguer les sources scientifiques fiables et de vérifier l'absence de liens d'intérêt de leurs auteurs. La télévision est un média de choix pour toucher un très large public mais le contenu du spot publicitaire ou de l'émission peut être orienté par l'opinion de l'auteur. Il a été ainsi reproché au Dr Cymes de prendre partie lors d'une campagne publicitaire en faveur du dépistage en 2010. Dans le contexte de recommandations divergentes, la **neutralité de l'information** diffusée est essentielle.

Depuis 2003, le mouvement « **Movember** » est un événement annuel organisé par la fondation Movember ® Foundation Charity. Au mois de novembre, les hommes sont invités à laisser pousser leur moustache dans le but de sensibiliser l'opinion publique. Cette initiative permet de récolter des dons pour la recherche dans les maladies masculines telles que le CaP. Depuis son lancement, plus de **650 millions d'euros** ont été investis (94). À Lille, le mouvement finance le projet « GAP 3 Active Surveillance ». Son objectif est la création d'une base de données mondiale et centralisée de surveillance de patients à faible risque de CaP. Elle permettrait de réduire les traitements excessifs et d'améliorer la qualité de vie après traitement (95).

Depuis 2005, L'EAU et l'AFU organisent le 20 septembre « **la journée européenne de la prostate** ». Des réunions d'informations et des rencontres entre patients et professionnels de santé sont organisées afin d'aborder le dépistage du CaP.

La prostate et le CaP sont des sujets de moins en moins tabous dans notre société. À travers différentes sources d'informations, le dialogue s'installe progressivement au cabinet. Idéalement, le patient s'engageant dans une démarche de dépistage du CaP connaît l'anatomie de la prostate, ses fonctions et l'histoire naturelle d'un éventuel cancer. Il a également notion du débat scientifique actuel, des concepts de surdiagnostique, surtraitement et surveillance active. Le patient d'aujourd'hui est **acteur de sa santé**.

3.2. Les marqueurs biologiques

3.2.1. Dérivés du PSA

La **densité** du PSA (PSAD) est obtenue par le rapport entre la concentration plasmatique du biomarqueur et le volume prostatique (déterminé par échographie ou IRM). Les valeurs normales habituelles sont inférieures à 0,10 ou 0,15 ng/mL/g (96). La PSAD améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/mL. Elle permet d'affiner l'indication d'une première série de biopsies prostatiques et l'inclusion d'un patient dans une surveillance active (36). Les principales limites du PSAD sont les mesures échographiques de la prostate, opérateur dépendant, et la détermination d'une valeur seuil.

La **vélocité** de PSA (PSAV) représente l'évolution annuelle du taux de PSA. Une vélocité supérieur à 0,75 ng/mL/an est suspecte de CaP. La PSAV est un facteur pronostique important, sa valeur avant traitement a été significativement associée à la survie sans récurrence. Elle est utilisée dans les protocoles UCSF et Royal Marsden Hospital dans le cadre de la surveillance active (36).

Le **temps de doublement** du PSA est utilisé pour la surveillance active et le dépistage après traitement radical. Un temps de doublement inférieur à 3 ans est suspect et justifie l'arrêt de la surveillance active dans certains protocoles (36).

Ces trois données dérivées du PSA total sont simples à obtenir et d'interprétation aisée. Elles pourraient être connues des médecins généralistes afin d'améliorer le dialogue avec le patient et de faciliter leur orientation. Elles ne doivent pas se substituer à un avis auprès d'un confrère urologue.

3.2.2. Isoformes du PSA et scores

Le **proPSA** est une forme immature du PSA, présentant en N-terminal 7 acides aminés supplémentaires. Il est clivé par la human Kallikrein 2 (hK2) pour générer une molécule de PSA mature. Un clivage partiel du pro-peptide peut avoir lieu, expliquant l'existence de plusieurs isoformes du proPSA dans la circulation sanguine : le (-7)proPSA, le (-5)proPSA, le (-4)proPSA et le (-2)proPSA. Dans le tissu prostatique tumoral, la perte d'architecture entraîne une diminution du processus d'activation du PSA, responsable de l'augmentation des taux de proPSA dans le sang (97).

Catalona et al. démontraient dès 2003 que le **(-2)pro-PSA** améliore la détection du CaP lorsque le PSA total est compris entre 2 et 10 ng/mL. Il permettrait d'éviter 31% de biopsies inutiles (98). L'étude de Sokoll publiée en 2010 montrait un lien entre (-2)proPSA et agressivité du CaP, apprécié selon le score de Gleason (99).

L'index PHI est une formule regroupant le (-2)proPSA, le PSA libre et le PSA total. Il a reçu l'approbation de la FDA. Catalona et al. retrouvaient en 2011 un lien statistiquement significatif entre index PHI et détection précoce de CaP d'une part ; et entre index PHI et agressivité du CaP d'autre part (100). L'index PHI permettrait de mieux sélectionner les candidats à une biopsie prostatique, à une surveillance active ou à une prostatectomie totale.

Le **4K score** regroupe quatre biomarqueurs : PSA total, PSA libre, PSA intact et la hK2. Il permettrait d'identifier les hommes atteints d'un CaP agressif et le risque de développer des métastases sur 20 ans. Il pourrait aider à la sélection des patients relevant de prélèvements prostatiques. Il présente un pouvoir discriminant similaire à celui de l'index PHI et supérieur à celui du PSA total (101). Ce score récent est en attente d'accréditation par la CLIA.

3.2.3. Nouveaux marqueurs biologiques

Parmi les marqueurs urinaires, le **score PCA3** pourrait également contribuer à mieux définir les patients éligibles aux biopsies prostatiques. Le PCA3 est un gène non codant surexprimé dans le CaP. Le dosage de son ARNm dans les urines est possible après massage prostatique. Le rapport ARNm PCA3/PSA urinaire donne une probabilité de risque du CaP (6). En France, le test urinaire PCA3 est disponible depuis 2010 dans les laboratoires Biomnis et Pasteur. Son coût de 300 euros et l'absence de remboursement sont des limites à son utilisation (102). Le travail de Vlaeminck-Guillem et al. publié en 2015, étudiait chez plus de 1 000 patients la capacité du score urinaire PCA3 à prédire le résultat des biopsies prostatiques. Le score était significativement plus élevé chez les patients ayant des biopsies positives (103).

Certaines **variations génétiques** contribuent directement au développement du CaP. Les progrès du génotypage ont permis d'identifier environ 100 variations génétiques associés au CaP (104). Certains d'entre elles sont associées à un pronostic plus sombre (105). Une consultation d'oncogénétique est indiquée en cas de forme héréditaire typique.

Trois **tests tissulaires** (Oncotype DX, Decipher et Prolaris) évaluent les signatures moléculaires de plusieurs gènes. Ils permettent de distinguer les CaP agressifs (36).

Il existe ainsi de nombreux biomarqueurs à l'étude. Cela témoigne de l'intérêt croissant à trouver une **alternative plus performante que le PSA**, notamment pour différencier un cancer agressif d'un cancer indolent. Leur place au sein du dépistage, du diagnostic, du pronostic et du suivi du CaP reste à déterminer. Ils sont aujourd'hui uniquement utilisés par les spécialistes.

3.3. L'apport de l'IRM

En quinze ans, l'IRM a révolutionné la pratique du diagnostic précoce du CaP. Son utilisation s'est démocratisée. La proportion d'hommes bénéficiant d'une IRM avant prélèvements prostatiques est passée de 8% en 2013 à 27% en 2015 (60). Quelques articles lui prédisent une place toujours plus importante dans les années à venir.

Certains auteurs proposent de **dispenser le patient des 12 prélèvements prostatiques** habituels en cas d'IRM normale et PSA anormal. L'élévation du biomarqueur serait secondaire à des micro-foyers de volume inférieur à 0,5 cm³ ou à une tumeur bien différenciée, non vue à l'IRM. Ces cancers seraient donc « non significatifs » et ne nécessiteraient pas de traitement radical. La prise en charge adaptée serait une surveillance active du patient. La limite supérieure du PSA reste à définir (106).

Par ailleurs, en cas d'IRM anormale, **seules les zones suspectes** pourraient être prélevées et analysées. Le nombre de biopsies prostatiques et leurs complications seraient réduites. Les diagnostics de micro-foyers indolents, sources d'inquiétude et de possible surtraitement pour le patient, seraient diminués. Cette stratégie permettrait une réduction du temps et du coût de l'examen (106).

L'IRM pourrait affiner la **sélection des patients relevant d'une surveillance active**. Des séries de suivi au long cours ont montré que 45% des patients en surveillance active ont finalement été traités à 15 ans (107). L'IRM n'avait pas fait partie des examens de sélection. Des CaP de la zone antérieurs, à risque élevé de progression avaient été méconnus. Une seule série ayant intégré l'IRM pour la sélection de patient relevant d'une surveillance active a été publiée. Le taux de progression était de 16 % à 3 ans, et la transition vers un traitement radical de 12 % (108).

Des **protocoles d'acquisition** d'images plus rapides sont en cours d'évaluation. Ils permettraient de diminuer le temps d'examen et donc d'améliorer l'accès à l'IRM de la prostate (109). Afin de palier à l'interprétation difficile des IRM multiparamétriques, la mise en place d'une **double lecture** optimiserait la performance diagnostique (110).

L'IRM, d'accessibilité croissante, pourrait permettre la réduction du surdiagnostic. En attente d'une évaluation médico-économique à grande échelle, elle s'imposera probablement comme référence pour le diagnostic précoce du CaP.

3.4. Les traitements focaux

L'étude précise des tumeurs à l'IRM ouvre la voie aux thérapies focales. Ces techniques reposent sur le traitement exclusif de la zone prostatique lésée.

L'ablation partielle de tissu prostatique par **HIFU** en primo-traitement des CaP est en cours d'évaluation. Certains travaux ont obtenu des résultats encourageants.

L'étude prospective multicentrique menée par Rischmann en 2016 retrouvait à un an de suivi l'absence de CaP cliniquement significatif dans le lobe traité pour 95 % des cas. Les résultats fonctionnels montraient une **continence urinaire et une fonction érectile conservées respectivement dans 97 % et 78 % des cas** (111). L'étude menée par Guillaumier en 2018 auprès de 625 patients traités par HIFU focal retrouve après 5 ans de suivi 88% de survie sans échec et **98% de continence urinaire**. La survie sans échec était définie par l'absence de traitement radical ou systémique, de métastase et de mortalité par CaP (112).

Les faibles taux d'effets indésirables, sa relative facilité d'utilisation, sa disponibilité et sa nature non invasive font de l'HIFU un traitement focal de choix.

L'ablation partielle par **LASER** présente certains avantages par rapport à l'HIFU. Elle est possible sous anesthésie locale et présente une meilleure précision, avec une profondeur de pénétration supérieure à 4 cm (il est donc possible de traiter n'importe quelle région de la prostate). Enfin elle peut être guidée par l'IRM. Cependant, cette technique nécessite la mise en place d'une fibre laser directement dans la lésion prostatique, et présente certaines difficultés techniques comme l'absence de plateforme de ciblage ou de navigation spécifique à la prostate (113).

Dans un essai de phase II publié en 2016, Eggener et al. ont traité 27 hommes par LASER. À 12 mois de suivi, 37% des patients présentaient un cancer résiduel (zone d'ablation ou en dehors) et aucun changement significatif n'était noté sur la continence et la fonction érectile (114).

La **cryothérapie** focale induit une rupture cellulaire et une apoptose irréversible. Son efficacité est variable selon les études. À 12 mois de suivi, les biopsies post-traitement étaient positives dans 2 à 25% des cas. Les dysfonctions érectiles et les incontinences urinaires étaient présentes respectivement dans 0 à 31% des cas et dans moins de 5% des cas (113).

L'**électroporation irréversible** consiste, par le biais de courants électriques répétés, à la formation de pores dans les parois cellulaires, aboutissant à leur apoptose. Bos et al. retrouvaient en 2018 24% de cancers persistants à 6 mois après traitement. L'analyse du questionnaire sur la qualité de vie n'avait montré aucun changement significatif, hormis une légère diminution dans la qualité de vie sexuelle (115).

La **thérapie photodynamique** consiste en l'administration systémique d'un médicament biologiquement inerte, activé lors d'une exposition à la lumière infrarouge pour libérer une substance cytotoxique. En 2018, Gill et al. ont étudié chez 413 hommes atteints d'un CaP à faible risque cette technique versus surveillance active. À 4 ans de suivi, le taux de conversion en traitement radical était de 24% dans le bras thérapie photodynamique contre 53% dans le bras surveillance active (116).

Ces différentes techniques de thérapie focale sont prometteuses. La préservation tissulaire permet de diminuer la morbidité fonctionnelle urinaire et sexuelle. L'amélioration du contrôle oncologique sur le moyen et long terme reste à confirmer.

3.5. Autres pistes d'amélioration

D'autres méthodes, moins conventionnelles, sont également à l'étude.

Les altérations métaboliques des processus de transformation néoplasique des cellules conduisent au dégagement de **composés organiques volatiles**. Ces composés représentent une véritable empreinte olfactive du cancer.

Gordon et al. publiaient en 2008 le premier essai portant sur la détection précoce du CaP par **analyse olfactive canine** d'urine (117). Cornu et al. ont testé en 2011 la capacité d'un berger malinois belge à discriminer le CaP après 16 mois d'entraînement. La sensibilité et la spécificité obtenues étaient de 91% (118). L'étude de Taverna et al. publiée en 2015, caractérisée par une procédure rigoureuse d'entraînement des chiens, retrouvaient une sensibilité et une spécificité supérieures à 97% (119).

À Paris, une équipe travaille actuellement sur le développement d'un algorithme d'**intelligence artificielle** capable d'interpréter de façon fiable les différentes séquences IRM afin de dépister un CaP et d'évaluer son agressivité (120). Cette révolution que pourrait vivre prochainement le monde de l'imagerie médicale pose de nombreuses questions techniques et éthiques. L'intelligence artificielle, comme toute innovation, devra faire preuve de son efficacité dans des études rigoureuses. Si une erreur médicale affecte un patient, une erreur d'algorithme diffusé peut toucher une vaste population.

4. Autres aspects du dépistage

4.1. Économique

Le CaP représente une part importante des dépenses de santé. Sur les 164 milliards d'euros de dépenses tous régimes confondus en 2017, 1,457 milliard (0,9%) étaient attribuables à la prise en charge des CaP, protocoles de surveillance inclus (121).

L'étude de Rao et al. publiée en 2018 a analysé le coût du CaP, de son dépistage à son traitement. Les dosages du PSA représentaient 10,1% du coût total, les biopsies et leurs complications 23,3%. Bien que seulement 0,3% des patients éligibles au dépistage furent traités, ils représentaient 66,6% du coût total. L'étude précise qu'une diminution de 5% des prescriptions du PSA, chez les hommes de plus de 70 ans au cours d'une année, permettrait une réduction de 13,8% des coûts totaux (122).

Une méta-analyse de dix études publiée en 2018 indiquait que quatre d'entre elles ont identifié plusieurs stratégies de dépistage potentiellement rentables (123) :

- Dépistage unique à 55 ans, avec seuil de PSA à 3,0 ng/mL ;
- Dépistage annuel ou bisannuel de 55 à 59-63 ans, avec seuil de PSA à 3,0 ng/mL ;
- Dépistage tous les 4 ans entre 55 et 69 ans, avec seuil de PSA à 10,0 ng/mL ;
- Dépistage tous les 4 ans des hommes à très haut risque de plus de 50 ans, avec seuil de PSA à 4,0 ng/mL ;
- Place privilégiée de la surveillance active pour les CaP à faible risque.

L'analyse coût-utilité était mesurée par les années de vie ajustées en fonction de la qualité (QALY). Les résultats étaient sensibles aux valeurs de qualité de vie utilisées.

En 2007, Lilja et al. avançaient qu'un seul dosage du PSA total entre 44 et 50 ans permettrait de **stratifier le risque** de CaP, d'adapter les rythmes de surveillance et donc de réduire le coût du dépistage (124).

Des économies sont donc réalisables en **réduisant le nombre de dosages du PSA**, notamment chez les patients âgés ou polypathologiques, et en favorisant la **surveillance active**.

4.2. Médico-légal

Le manque de recommandations précises pose la question de la **responsabilité médico-légale** du médecin généraliste en cas de retard diagnostique. Les médecins peu favorables au dépistage du CaP se trouvent-ils dans une situation médico-légale à risque ?

En janvier 2018, la Cour d'appel de Paris a condamné le Dr G. à verser 27 500 euros en réparation de la perte de chance due à l'absence de dépistage d'un CaP. En 2002, son patient âgé de 52 ans s'était plaint de troubles mictionnels avec nycturie. Il se voit diagnostiqué un volume prostatique « légèrement augmenté » lors d'un TR effectué dans un centre de santé. Son médecin traitant n'avait pas jugé nécessaire de pratiquer un dosage PSA. Il interprétait la nycturie comme effet secondaire de son traitement diurétique. En 2007, la persistance de signes cliniques avait amené le praticien à adresser son patient à un urologue, qui détectera un adénocarcinome avec métastases osseuses et ganglionnaires. Un an plus tard, le patient portait plainte, réclamant 500 000 euros pour un diagnostic tardif (125).

La Justice a donc subi les incertitudes de la Médecine quant au dépistage du CaP. Cette condamnation est un exemple concret de l'enjeu médico-légal du dosage du PSA en médecine générale. Elle pourrait inciter certains médecins généralistes à pratiquer un dépistage systématique, pourtant convaincus que ses avantages ne l'emportent pas sur les risques encourus.

La loi du 4 mars 2002 consacre deux principes étroitement liés : le **droit du patient d'être informé** sur son état de santé et son **consentement** libre et éclairé aux actes médicaux qui lui sont proposés (126). Ils constituent une obligation déontologique pour tout médecin. Le défaut d'information est actuellement l'une des accusations principales portées à l'encontre des professionnels de santé. Faire obstacle au droit du patient d'être informé sur son état de santé est considéré comme une faute au regard de la loi. À l'inverse, un diagnostic, ou même un surdiagnostic, n'est pas juridiquement fautif en soi.

L'information du patient apparaît donc capitale dans le cadre du dépistage du CaP.

4.3. Éthique

L'éthique est définie par l'ensemble des règles de conduites à adopter par les professionnels de santé envers leurs patients.

Beauchamp et Childress ont défini **quatre principes de l'éthique biomédicale** : respect de l'autonomie, principe de non malfaisance, de bienfaisance et de justice (127). Face à ces principes, chaque cas reste toutefois singulier. Si l'acte de soin fait appel à une compétence, celle-ci ne suffit pas ; il requiert aussi un engagement, une responsabilité immédiate et continue.

Le **principe d'autonomie** dans la relation de soins implique le respect du patient, le devoir d'information, l'obligation de recueillir le consentement et le respect du droit de refus. Il reconnaît en chacun un sujet libre, capable de juger et de se déterminer par lui-même. Le médecin expose la complexité du dépistage du CaP de façon claire et objective. Le patient bénéficie d'un choix éclairé, dans le respect de la protection des personnes. Il n'est pas influencé par quelconques convictions extérieures. Le modèle du partenariat de la relation médecin-malade a remplacé le modèle paternaliste d'autrefois.

Le principe d'autonomie est plus difficile à respecter pour les patients ne pouvant comprendre toute la difficulté du choix.

Le **principe de non-malfaisance** impose au médecin de ne pas utiliser ses compétences dans le but de porter préjudice au patient. Ce principe d'inspiration hippocratique se retrouve dans la locution latine « *primum non nocere* ».

Il repose sur l'idée qu'il est pire de nuire à autrui que de ne pas agir pour lui venir en aide. Le dépistage du CaP chez les patients altérés, les risques de surdiagnostic et de surtraitement sont à prendre en compte selon ce principe.

Le **principe de bienfaisance** se réfère à l'obligation morale d'agir pour le bien d'autrui. Son application implique le soin, le suivi et les actes de prévention. Dans un objectif final de diminution de la morbi-mortalité de la population, le médecin est amené à s'interroger sur la qualité de sa prise en charge. La balance bénéfice-risque est à reconsidérer régulièrement.

Le **principe de justice** est lié à l'accès et à l'équité des soins. Ce principe suppose entente et cohésion entre les membres d'une même société. Il ne peut être respecté dans le cadre du dépistage du CaP. L'équité des soins est impossible face aux convictions et aux pratiques différentes des médecins généralistes.

Le président du comité d'éthique du CNGE, Cédric Rat, a présenté en 2018 une réflexion éthique sur l'intérêt du dosage du PSA (128). Il remettait en question le respect du **principe de scientificité** devant le nombre élevé de dosages malgré l'absence de preuve scientifique de son utilité. Il a rappelé que les pratiques doivent être fondées sur des études scientifiques valides (principe de l'« *evidence based medicine* »). Après avoir exposé les résultats des études ERSPC et PLCO, le président du comité d'éthique soulevait la question suivante : faut-il dépister très largement pour un bénéfice très modeste ?

La culture médicale croissante amène à voir chaque patient comme un malade potentiel, qu'il faut dépister et traiter. Cependant, les médecins doivent reconnaître que le CaP est une maladie omniprésente avec un faible taux de mortalité. L'absence de réponse scientifique justifie une **éthique de l'incertitude**. Parvenir à un consensus peut prendre du temps. Il sera possiblement éphémère car dépendant des progrès de la Science.

CONCLUSION

Peu de sujets en médecine génèrent autant de débats scientifiques et médiatiques que le dépistage du CaP. Dans un contexte de recommandations discordantes, les pratiques des médecins généralistes s'en retrouvent hétérogènes.

Malgré la tendance collective à l'abandon du TR dans le dépistage du CaP, les pratiques se révèlent variées. La majorité des médecins prescrivent à leurs patients le dosage du PSA total de manière systématique. Le moment du premier dosage, le rythme entre deux prescriptions et leurs interprétations restent spécifiques à chacun. Une minorité dose le rapport PSA libre sur total. Son utilité étant limitée, il doit rester à l'initiative du spécialiste. La prescription de l'imagerie prostatique est également variable. Certains ont recours à l'échographie endorectale, d'autres lui préfèrent l'IRM prostatique. La place de cette dernière semble prendre de l'ampleur en médecine de ville. Les praticiens sont plus vigilants en cas de facteurs de risque de CaP. L'orientation vers le spécialiste intervient à des moments différents de la prise en charge. Certains médecins généralistes adressent leurs patients avant toute imagerie.

Devant l'absence de preuve scientifique, la plupart des médecins confient être en difficulté face au dépistage. L'abord du sujet au cabinet est délicat. Leurs pratiques évoluent au fil des publications scientifiques et de leur expérience personnelle.

Les pistes d'améliorations sont nombreuses. Une harmonisation des recommandations est souhaitable mais paraît utopique. Certains examens complémentaires pourraient réduire le surdiagnostique. Les nouveaux biomarqueurs et la place croissante de l'IRM prostatique permettraient d'affiner la sélection de patients candidats aux biopsies prostatiques. La promotion de la surveillance active limite le surtraitement. L'avènement des thérapies focales vise à diminuer les effets secondaires des traitements.

L'information délivrée au patient apparaît bien trop pauvre au vu des enjeux et des conséquences de ce dépistage. Il paraît indispensable d'informer le patient de façon claire et précise, idéalement lors d'une consultation dédiée. Les bénéfices et les incertitudes, les concepts de surdiagnostic et surtraitement, la surveillance active et les nombreux traitements possibles sont à évoquer. Bien qu'imparfaite, la brochure explicative proposée par le CMG peut être remise au patient. Un délai de réflexion est souhaitable. Un échange honnête entre le médecin et son patient permettrait une décision médicale partagée.

Le dépistage du CaP n'est pas généralisé, mais individualisé et raisonné. Le rôle du médecin généraliste est d'informer clairement son patient et de l'accompagner, quelque soit sa décision.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Prog Urol*. 2012 Jul 5;22(S1):2-6.
2. McNeal JE. Regional Morphology and Pathology of The Prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968 Mar 1;49(3):347-57.
3. Cornu JN, Cussenot O. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. EMC-Urologie. 2011.
4. Perrouin-Verbe MA, Phé V. Item 121 : Troubles de la miction de l'adulte et du sujet âgé. Urologie 4ème édition 2018.
5. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer : A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1749-57.
6. Bosset P-O, De La Taille A. Item 307 : Tumeurs de la prostate. Urologie 4ème édition 2018.
7. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci*. 1992 Apr 15;89(8):3367-71.
8. Pilie PG, Giri VN, Cooney KA. HOXB13 and other high penetrant genes for prostate cancer. *Asian J Androl*. 2016;18(4):530-2.
9. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers : Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol*. 2014 Sept;66(3):489-99.
10. Haute Autorité de Santé. Détection précoce du cancer de la prostate. 2013 May. [internet] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf
11. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, et al. Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *JCO*. 2010 Jul;28(21):3457-62.
12. 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 Epidemio Hebd*. 2011;(3-4-5):40-4.
13. Cho YA, Kim J, Woo HD, Kang M. Dietary Cadmium Intake and the Risk of Cancer : A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013 Sept 17;8(9).
14. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal Predictors of Prostate Cancer : A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Feb 14;18(4):847.

15. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer : a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer*. 1999 Jun;80(7):930-4.
16. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. 2015 Dec;16(16):1599-600.
17. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer : Updated Results of The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011 Oct 12;306(14):1549-56.
18. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer : a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1665-71.
19. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity Increases the Risk for High-grade Prostate Cancer : Results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Dec;23(12):2936-42.
20. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1054-64.
21. Michael J, Howard LE, Markt SC, et al. Early-Life Alcohol Intake and High-Grade Prostate Cancer : Results from an Equal-Access, Racially Diverse Biopsy Cohort. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 Oct;11(10):62-8.
22. Taylor ML, Mainous AG, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases : a meta-analysis. *Fam Med*. 2005 Aug;37(7):506-12.
23. Marous M, Cénée S, Rébillard X, Trétarre B, Sanchez M, Menegaux F. Infections génito-urinaires et survenue du cancer de la prostate : étude EPICAP. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2016 Sept 1;64:(S4)183.
24. Institut National de Veille Sanitaire. Cancer de la prostate, [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate>
25. Global Cancer Observatory. Cancer today. [Internet]. <http://gco.iarc.fr/today/home>
26. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Tumeurs solides - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. [Internet]. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
27. Insee. Dossier complet Commune de Lille. [Internet]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=COM-59350>

28. Thompson SH. The Diseases of the Prostate : Their Pathology and Treatment. Churchill; 1868. 464 p.
29. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.* 1970 Aug;22(3):573-4.
30. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979 Sept;17(2):159-63.
31. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8;317(15):909-16.
32. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer : receiver operating characteristic curves. *J Urol.* 1994;152(6):2037-42.
33. Rebillard X, Villers A, Soulie A, et al. Recommandations cancer de la prostate. 2002;29-67.
34. ANAES. Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate. *Acta Endoscopica.* 1998 May;28(2):151-5.
35. Alanen KA, Kuopio T, Koskinen PJ, Nevalainen TJ. Immunohistochemical labelling for prostate specific antigen in non-prostatic tissues. *Pathol Res Pract.* 1996 Mar;192(3):233-7.
36. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2018 Nov;28(12):S79-130.
37. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer : Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Aug;319(18):1914-31.
38. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RLI, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial : mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jan 18;104(2):125-32.
39. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med.* 2016 May 5 ;374(18) :1795-6.
40. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer de la prostate - analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. [Internet]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/depistage_du_cancer_de_la_prostate_-_analyse_des_nouvelles_donnees_rapport.pdf

41. Grubb RL, Pinsky PF, Greenlee RT, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial : update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int*. 2008 Dec;102(11):1524-30.
42. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, 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 Dec 6;384(9959):2027-35.
43. Delporte G, Villers A, Penel N. Prostate cancer screening: Reasons of controversy. *Bull Cancer*. 2018 Dec;105(12):1111-8.
44. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Db Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD004720.
45. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality : The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):883-95.
46. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 3;167(7):449-55.
47. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol*. 2019 Aug;76(2):142-50.
48. Buzyn A. Avis n° 2016.0026/AC/SEESP du 16 mars 2016 du collège de la Haute Autorité de santé sur un document d'information à destination des médecins généralistes concernant le dépistage du cancer de la prostate chez l'homme asymptomatique par un premier dosage du PSA. [Internet]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/avis_n_2016.0026.ac.seesp_du_16_mars_2016_du_college_de_la_has_sur_un_document_dinformation_a_destination_des_medecins_gener.pdf
49. CNGE. Dépistage du cancer de la prostate : et après ? 2011 Sept 15. [Internet]. https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/d_epistage_du_cancer_de_la_prostate_et_apres_septem/
50. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-24.
51. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015 Aug 1;68(2):216-25.
52. Delpierre C, Lamy S, Kelly-Irving M, et al. Life expectancy estimates as a key factor in over-treatment : the case of prostate cancer. *Cancer Epidemiol*. 2013 Aug;37(4):462-8.

53. Plan Cancer 2014-2019. [Internet]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf
54. Analyse de 1 131 questionnaires issus d'une enquête auprès d'hommes âgés de plus de 45 ans se présentant pour un dosage de PSA dans un des 166 laboratoires de biologie médicale en 2008. HAS, 2012, Rapport d'orientation : 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 ?
55. Enquête téléphonique effectuée auprès de 600 médecins généralistes qui ont été interrogés entre le 15 et le 28 septembre 2010 sur leur opinion, leur niveau de connaissances et leurs pratiques en matière de dépistage des cancers dont le cancer de la prostate. Institut national du cancer. Médecins généralistes et dépistage des cancers. Synthèse des résultats de l'enquête barométrique INCa/BVA. Boulogne-Billancourt: INCa; 2011.
56. Selby K, Auer R, Valerio M, Jichlinski P, Cornuz J. Dépistage du cancer de la prostate : partager avec le patient les incertitudes. *Rev Med Suisse*. 2015;11(496):2216-20.
57. Vorilhon P, Mousnier B, Cambon B, Tanguy G, Guy L. Les obstacles au toucher rectal dans le cadre du dépistage individuel du cancer de la prostate en médecine générale. *Exercer*. 2012;23(104):196-202.
58. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Sept 1;54(3):581-8.
59. Walsh AL, Considine SW, Thomas AZ, Lynch TH, Manecksha RP. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer : a retrospective cohort analysis study. *Br J Gen Pract*. 2014 Dec;64(629):783-7.
60. Rocher S. Recours au PSA pour le dépistage du cancer de la prostate : une analyse de la variabilité des pratiques à partir des données collectées par la CPAM de Loire-Atlantique. Université de Nantes; 2017.
61. Ameli.fr BiolAM. Données annuelles sur les actes de biologie médicale remboursés par le régime général de l'Assurance Maladie. 2017. [Internet]. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam/biolam-2013-2015.php>
62. Bouet L. Dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA : pratique des médecins généralistes. Faculté de médecine Paris-Descartes; 2009.
63. Tuppin P, Leboucher C, Dougé M, 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. [Internet]. https://www.revuebibiologique.fr/images/Infos_bio/338_INFEBIO_BEH_CANCER-PROSTATE.pdf

64. Santé Publique France. Cancer colorectal : publication des indicateurs de participation au programme de dépistage. [Internet]. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/cancer-colorectal-publication-des-indicateurs-de-participation-au-programme-de-depistage>
65. Santé Publique France. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2017-2018. [Internet]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2017-2018>
66. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer : what happened in the last 20 years ? J Urol. 2004 Oct;172(4):1297-301.
67. Ablin RJ. Opinion P.S.A. prostate screening is inaccurate and a waste of money. The New York Times. 2010 Mar 9. [Internet]. <https://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html>
68. Ruffion A, Rebillard X, Grima F. Temps de doublement du PSA et son calcul. Prog Urol, 2005;15:1035-41.
69. Seisen T, Xylinas E. Item 123 : Hypertrophie bénigne de la prostate. Urologie 4ème édition 2018.
70. ECN.PILLY 2018. Item 157 : Infections urinaires de l'adulte. Med-Line Edit; 2017.
71. Oesterling JE. Age-Specific Reference Ranges for Serum PSA. New Engl J Med. 1996 Aug 1;335(5):345-6.
72. Santé Publique France. Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte. [Internet]. <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/etude-esteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
73. Larré S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G, et al. Impact of obesity on PSA in prostate cancer screening. Prog Urol. 2007 Jul;17(4):815-8.
74. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. New Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2239-46.
75. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing Prostate Cancer Risk : Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 19;98(8):529-34.
76. Thuillier F, Fulla Y, Eche N, Riedinger J, SFMN G. Les pratiques professionnelles en biologie lors du dépistage et du suivi thérapeutique du cancer de la prostate. Bio tribune magazine. 2010 Dec 1;37:18-24.
77. Villers A, Chautard D. PSA libre : l'utilisation en routine est prématurée pour le dépistage du cancer de prostate. Prog Urol. 2000;10:618-21.

78. Tuppin P, Leboucher C, Peyre-Lanquar G, Lamy P-J, Gabach P, Rébillard X. Analyse des prescriptions de PSA total et libre en France entre 2012 et 2014. *Presse Med.* 2017 Oct;46(10):237-47.
79. Paccaud F, Thalabard JC, Vicaut E, et al. Cancer de la prostate : du dépistage par dosage de PSA aux effets secondaires des traitements (2009-2011), [Internet]. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Cancer_de_la_prostate_-_du_depistage_par_dosage_de_PSA_aux_effets_secondaires_des_traitements__2009-2011_.pdf
80. Vers un déremboursement du PSA ? Trois questions au Dr Coloby, Président de l'AFU. [Internet]. <http://français.medscape.com/viewarticle/3587891>
81. Lemaître L, Villers A, Mouton D, Puech P. Échographie et biopsies de prostate. *J Radiol.* 2006 Feb 1;87(2, Part 2):201-9.
82. Penna RR, Brenot-Rossi I, Salomon L, Soulié M. Imagerie du cancer de la prostate : IRM et imagerie nucléaire. *Prog Urol.* 2015 Nov;25(15):933-46.
83. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr 1;22(4):746-57.
84. Villers A, Lemaitre L, Haffner J, Puech P. Current status of MRI for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer : implications for focal therapy and active surveillance. *Curr Opin Urol.* 2009 May;19(3):274-82.
85. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1767-1777.
86. Rouviere O, Puech P, Penna RR, et al. Added value of pre-biopsy prostate multiparametric MRI in biopsy-naïve patients : Preliminary results of the MRI-FIRST trial. *Eur Urol Suppl.* 2017;3(16):e863-4.
87. LBN Médical. Combien coûte un appareil d'IRM ? [Internet]. <https://fr.bimedis.com/latest-news/browse/666/combien-coute-un-appareil-dirm>
88. Legifrance.gouv. Décision du 28 mai 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. [Internet]. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037116558&categorieLien=id>
89. Statista. Nombre d'IRM en régions de France 2018 [Internet]. <https://fr.statista.com/statistiques/521100/nombre-irm-region-france/>
90. Puech P, Sufana-Iancu A, Renard B, Villers A, Lemaître L. Pourquoi et comment détecter le cancer de la prostate en IRM ? *J Radiol Diag Inter.* 2012 Apr;93(4):291-301.

91. Lecuelle D, Forzini T, De sousa P, Benichou Y, Duboureau H, Caillet K. Évolution de la démographie des urologues en France métropolitaine de 2007 à 2016. *Prog Urol*. 2017 Nov 1;27(13):779.
92. Dupagne D. Informations destinées aux hommes qui envisagent de se soumettre à un dépistage du cancer de la prostate par dosage des PSA. [Internet]. <https://www.atoute.org/n/article265.html>
93. Vallancien - Cancer de la prostate : il y a urgence ! - Le Point. [Internet]. https://www.lepoint.fr/invites-du-point/vallancien-cancer-de-la-prostate-il-y-a-urgence-05-02-2018-2192367_420.php
94. Movember France - A propos de nous - Données financières. [Internet]. <https://fr.movember.com/about/money>
95. Movember France. [Internet]. <https://fr.movember.com/about/prostate-cancer>
96. Egrot C. PSA et dépistage du cancer de la prostate : enjeux, controverses et perspectives. Le PPSAwatch® : un POC test prometteur. Université Henri Poincaré; 2010.
97. Benchikh El Fegoun A, Villers A. Les formes moléculaires du PSA. *Prog Urol*. 2007;17:165-171.
98. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2181-5.
99. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, et al. A Prospective, Multicenter, NCI EDNRN Study of [-2]proPSA: Improving Prostate Cancer Detection and Correlating with Cancer Aggressiveness. *Cancer Epidem Biomar*. 2010 May;19(5):1193-200.
100. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A Multi-Center Study of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in Combination with PSA and Free PSA for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. *J Urol*. 2011 May;185(5):1650-5.
101. Punnen S, Pavan N, Parekh DJ. Finding the Wolf in Sheep's Clothing: The 4Kscore Is a Novel Blood Test That Can Accurately Identify the Risk of Aggressive Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2015;17(1):3-13.
102. Eurofins Biomnis. PCA3 - gène - (marqueur urinaire du risque de cancer de la prostate) - détection ARN messenger - urines. [Internet]. <https://www.eurofins-biomnis.com/en/english-news/>
103. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, et al. Test urinaire PCA3 et diagnostic du cancer prostatique : étude à partir de 1015 patients. *Prog Urol*. 2015 Dec 1;25(16):1160-8.
104. Helfand BT, Catalona WJ, Xu J. A Genetic-Based Approach to Personalized Prostate Cancer Screening and Treatment. *Curr Opin Urol*. 2015 Jan;25(1):53-8.

105. Edwards SM, Evans DGR, Hope Q, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer*. 2010 Sept 7;103(6):918-24.
106. Villers A, Olivier J, Annoot A, Puech P, Leroy X. Émergence de la simple surveillance du cancer de prostate et des traitements partiels. Rôle clé de l'IRM. *B Acad Nat Med Paris*. 2008 May 1;202(5):1049-57.
107. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):272-7.
108. Thurtle D, Barrett T, Thankappan-Nair V, et al. Progression and treatment rates using an active surveillance protocol incorporating image-guided baseline biopsies and multiparametric magnetic resonance imaging monitoring for men with favourable-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2018;122(1):59-65.
109. Van Der Leest M, Israël B, Cornel EB, et al. High Diagnostic Performance of Short Magnetic Resonance Imaging Protocols for Prostate Cancer Detection in Biopsy-naïve Men: The Next Step in Magnetic Resonance Imaging Accessibility. *Eur Urol*. 2019 Jun 2;S0302-2838(19)30436-1.
110. Vincent-Jacques AS. Double lecture de l'IRM multiparamétrique pour le diagnostic du cancer cliniquement significatif de la prostate. Faculté de médecine de Lille Henri Warembourg; 2018.
111. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer : A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *Eur Urol*. 2017;71(2):267-73.
112. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Oct;74(4):422-9.
113. Ahdoot M, Lebastchi AH, Turkbey B, Wood B, Pinto PA. Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Curr Opin Oncol*. 2019 May;31(3):200-6.
114. Eggener SE, Yousuf A, Watson S, Wang S, Oto A. Phase II Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Guided Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;196(6):1670-5.
115. Van Den Bos W, Scheltema MJ, Siriwardana AR, et al. Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer. *BJU Int*. 2018;121(5):716-24.
116. Gill IS, Azzouzi A-R, Emberton M, et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *J Urol*. 2018;200(4):786-93.
117. Gordon RT, Schatz CB, Myers LJ, et al. The Use of Canines in the Detection of Human Cancers. *J Altern Complem Med*. 2008 Jan 1;14(1):61-7.

118. Cornu J-N, Cancel-Tassin G, Ondet V, Girardet C, Cussenot O. Olfactory Detection of Prostate Cancer by Dogs Sniffing Urine : A Step Forward in Early Diagnosis. *Eur Urol*. 2011 Feb 1;59(2):197-201.
119. Taverna Gianluigi, Tidu Lorenzo, Grizzi Fabio, et al. Olfactory System of Highly Trained Dogs Detects Prostate Cancer in Urine Samples. *J Urology*. 2015 Apr 1;193(4):1382-7.
120. Assistance publique Hôpitaux de Paris. L'intelligence artificielle pour l'aide au diagnostic du cancer de la prostate. 2019. [Internet]. <http://fondationrechercheaphp.fr/lintelligence-artificielle-laide-diagnostic-cancer-de-prostate/>
121. Ameli.fr - Fiches par pathologie [Internet]. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/fiches-par-pathologie/cancers-1ere-partie.php>
122. Rao K, Liang S, Cardamone M, et al. Cost implications of PSA screening differ by age. *BMC Urol*. 2018 May 9;18(1):38.
123. Sanghera S, Coast J, Martin RM, Donovan JL, Mohiuddin S. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a systematic review of decision-analytical models. *BMC Cancer*. 2018;18(1):84.
124. Lilja H, Ulmert D, Björk T, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 1;25(4):431-6.
125. Massol P. Cancer de la prostate : un médecin généraliste condamné pour retard de diagnostic. *Les Généralistes-CSMF*. 2018 Feb 21. [Internet]. <https://lesgeneralistes-csmf.fr/2018/02/21/cancer-de-prostate-medecin-generaliste-condamne-retard-de-diagnostic/>
126. Direction des affaires juridiques. Présentation de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002 Aug 19. [Internet]. <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/presentation-de-la-loi-n-2002-303-du-4-mars-2002-relative-aux-droits-des-malades-et-a-la-qualite-du-systeme-de-sante/>
127. Delassus E. Analyse critique du principisme en éthique biomédicale. 2017. hal-01486803.
128. Rat C. Dépistage par PSA dans le cancer de prostate : à prescrire ou à proscrire. 2018. [Internet]. https://www.cnge.fr/congres/congres_annuel_du_cnge_tours_2018/cnge_2018_depistage_par_psa_dans_le_cancer_de_pros/

ANNEXES

Annexe 1 : Guide d'entretien

Données sociodémographiques

Âge ? Sexe ? Lieu d'exercice ? Année d'installation ?

Formations complémentaires en oncologie et/ou urologie et/ou gériatrie et/ou MSU ?

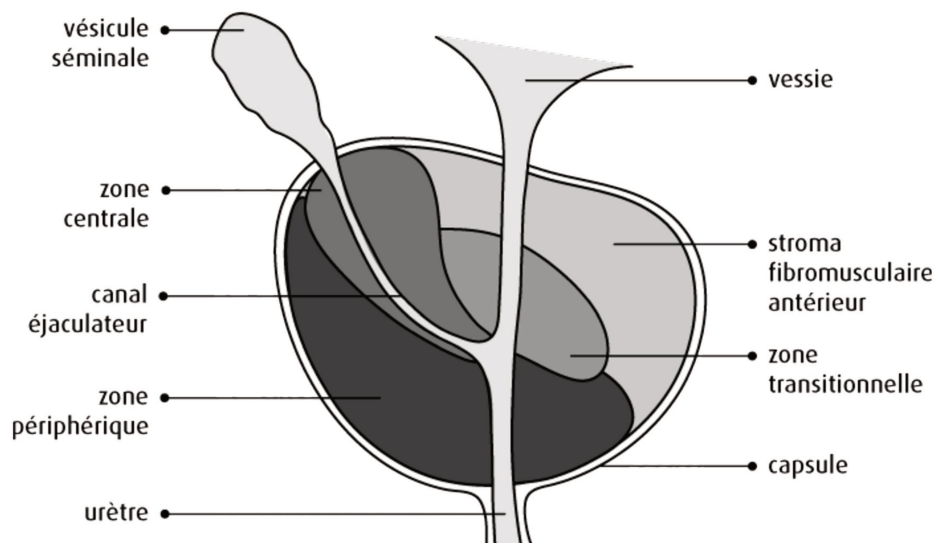
1) Comment abordez vous le sujet du dépistage du cancer de la prostate avec vos patients ?

2) Comment pratiquez vous le dépistage du cancer de la prostate ?

3) Quel est votre ressenti global face à ce dépistage ?

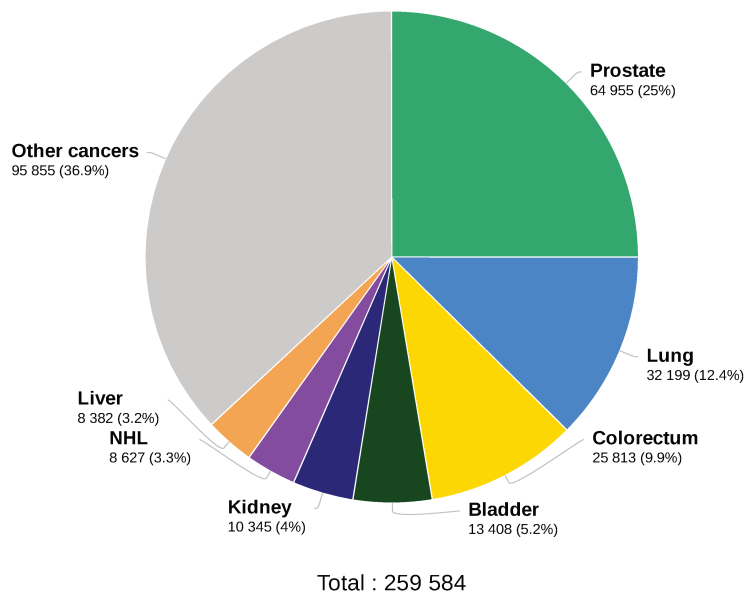
4) Comment voyez vous évoluer le dépistage du cancer de la prostate ?

Annexe 2 : Modèle anatomique de la prostate, proposé par McNeal en 1968



Annexe 3 : Graphiques illustrant l'incidence des différents cancers masculins et leur mortalité estimée en France métropolitaine en 2018 selon la Globocan

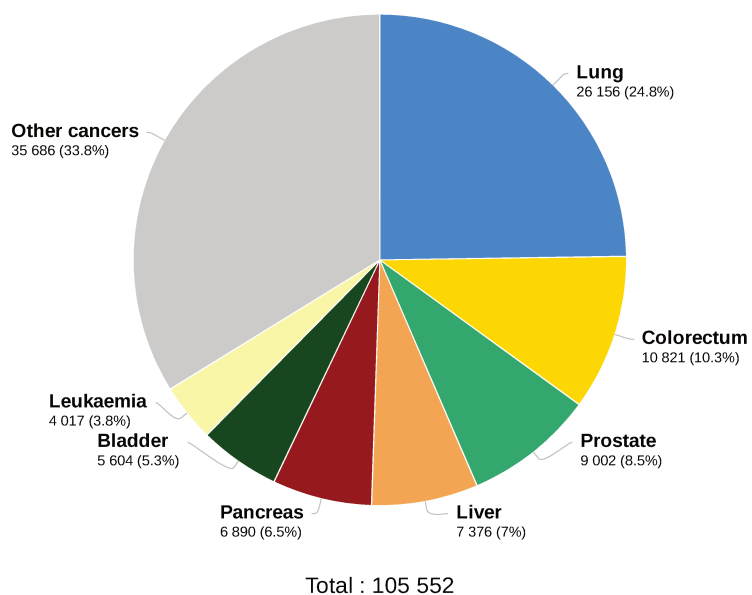
Estimated number of new cases in 2018, France, all cancers, males, all ages



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Estimated number of deaths in 2018, France, all cancers, males, all ages



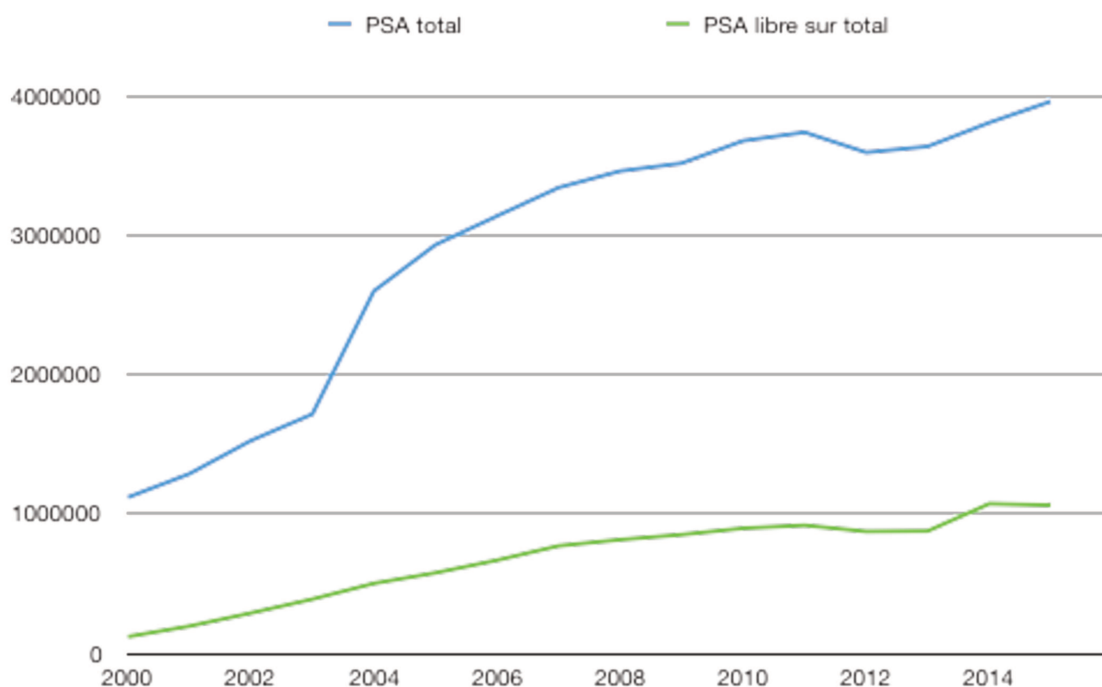
Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

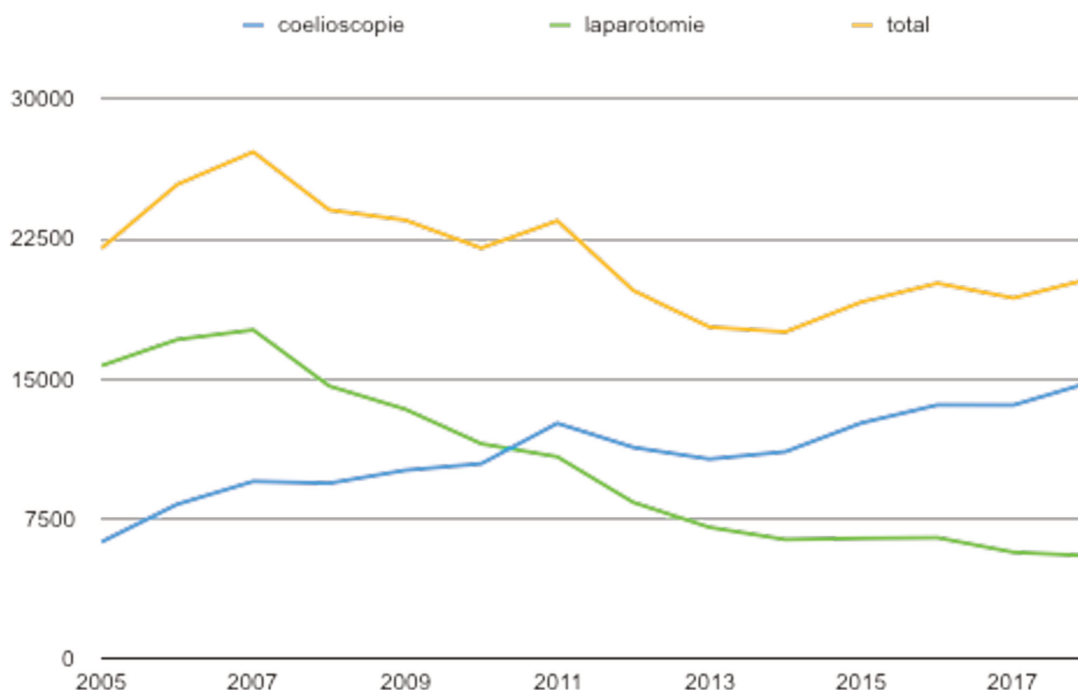
Annexe 4 : Tableau résumant les pratiques concernant le TR, le dosage du PSA total et l'imagerie des médecins généralistes de l'étude

Pratiques	Réalisation du TR	Dosage du PSA total		Prescription d'imagerie
		indications	rythme	
D1	jamais	si symptômes	si symptômes	échographie
D2	arrêt progressif	à partir de 50 ans, si symptômes	1x/an	échographie
D3	si PSA anormal ou symptômes	à partir de 50 ans, si symptômes	1x/an	IRM
D4	jamais	à partir de 50 ans, si symptômes	1x/an	jamais
D5	si PSA anormal ou symptômes	à partir de 55-60 ans, si symptômes	1x/an	IRM
D6	jamais	à partir de 50 ans, si symptômes	1x/an ou 1x/2 ans	jamais
D7	jamais	à partir de 40 ans, si symptômes	1x/5 ans	échographie
D8	jamais	à partir de 50 ans, si symptômes	1x/3 ans	IRM
D9	à la demande	à la demande	à la demande	jamais
D10	jamais	à partir de 50-60 ans, si symptômes	1x/2-3 ans	jamais
D11	jamais	si symptômes	si symptômes	jamais
D12	jamais	à partir de 50 ans, si symptômes	1x/an	IRM
D13	jamais	si symptômes	si symptômes	échographie
D14	si PSA anormal ou symptômes	si symptômes	si symptômes	échographie puis IRM

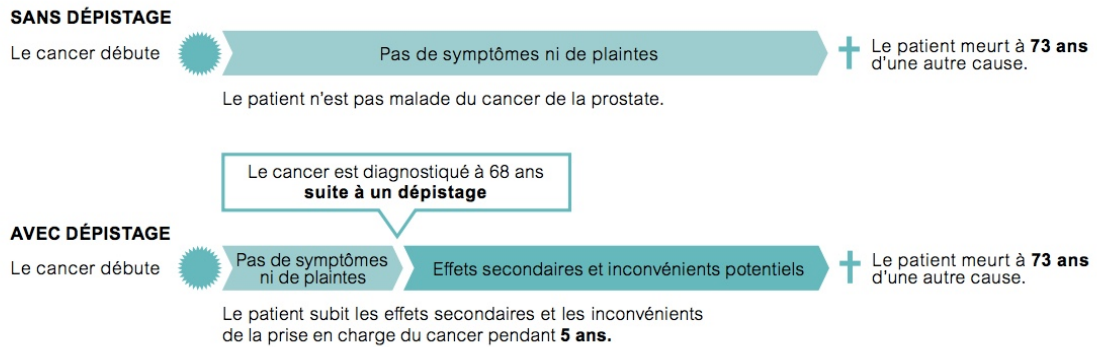
Annexe 5 : Graphique illustrant le nombre de dosage du PSA total sérique et du rapport PSA libre sur total de 2000 à 2015 en France métropolitaine selon les données BIOLAM



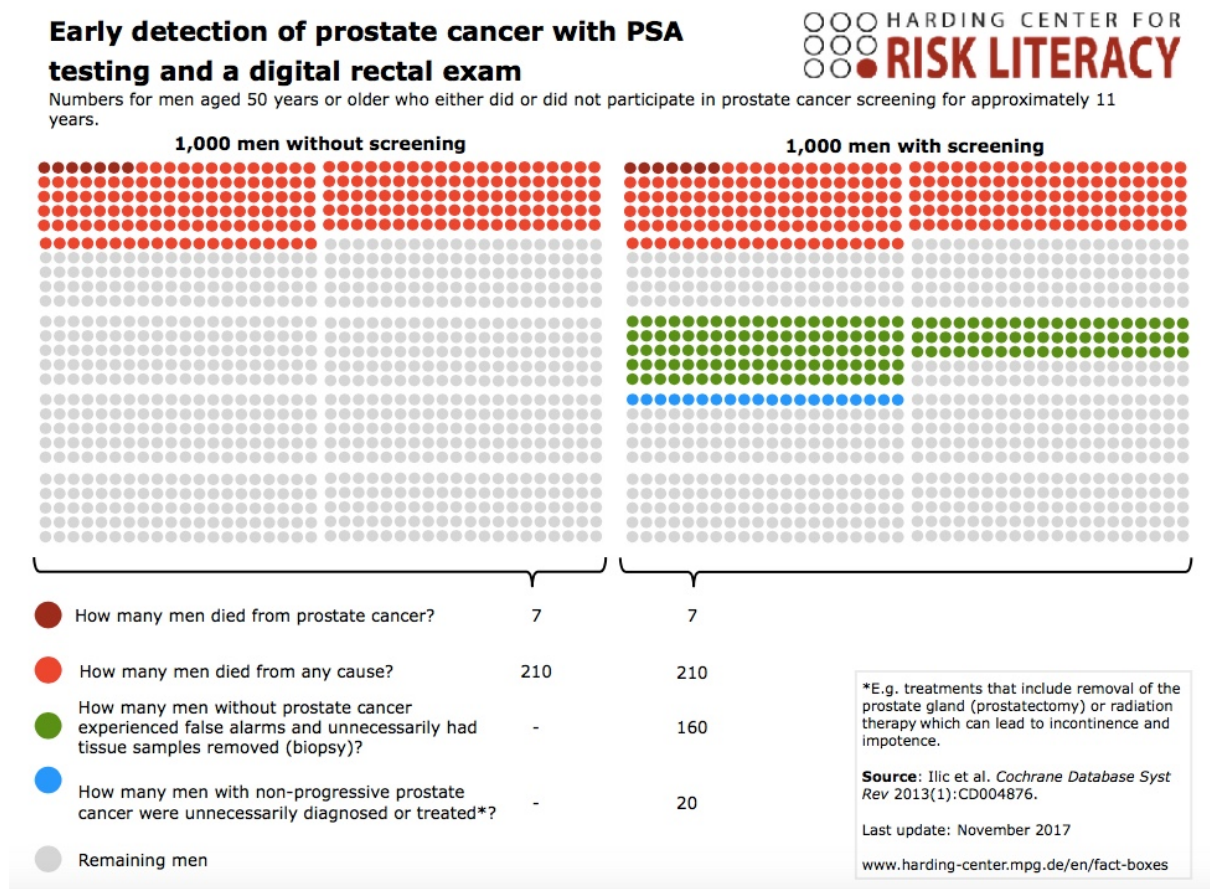
Annexe 6 : Graphique illustrant le nombre de PT par coelioscopie et par laparotomie de 2005 à 2018 en France métropolitaine selon le site de l'ATIH



Annexe 7 : Illustration théorique du surdiagnostic selon le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), Belgique, 2014



Annexe 8 : Illustration théorique du surdiagnostic et du surtraitement selon le Harding Center for Risk Literacy, Allemagne, 2017



**Annexe 9 : Brochures d'informations concernant le dépistage du CaP destinés
aux patients (à gauche) et aux médecins (à droite)**



MARS
2016

ÉLÉMENTS D'INFORMATION
DESTINÉS AUX MÉDECINS
CONCERNANT

**LA PREMIÈRE
PRESCRIPTION
DU PSA
CHEZ L'HOMME
ASYMPTOMATIQUE**

Ce document reprend les recommandations actuelles et des éléments de contexte pour vous donner une information sur les bénéfices et les risques du dépistage du cancer de la prostate chez un homme asymptomatique pour un premier dosage du PSA.

La dernière page de ce document pourra vous aider lors de la consultation si ce sujet est abordé avec un de vos patients.

Après avis de la HAS

Colège
Médecine
Générale

l'Assurance
Maladie

INSTITUT
NATIONAL
DU CANCER

Colège
Médecine
Générale

INSTITUT
NATIONAL
DU CANCER

LE DÉPISTAGE
DU CANCER
DE LA PROSTATE

S'INFORMER
AVANT
DE DÉCIDER

AUTEUR : Nom : FENART

Prénom : Alexandre

Date de Soutenance : 25 octobre 2019

Titre de la Thèse : Dépistage et diagnostic précoce du cancer de la prostate, évaluation de ses pratiques en médecine générale dans le Nord et le Pas-de-Calais

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : DES de médecine générale

Mots-clés : Cancer de prostate, Dépistage, Toucher Rectal, PSA, Échographie endorectale, IRM prostatique, Information

Résumé :

Contexte : Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer incident le plus fréquent en France métropolitaine. C'est le troisième cancer le plus meurtrier chez l'homme. Les recommandations concernant son dépistage sont divergentes. Les médecins généralistes se retrouvent dans une position délicate et doivent faire des choix.

Objectifs : L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les pratiques des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant le dépistage et le diagnostic précoce du CaP. Les objectifs secondaires étaient de recueillir leur ressenti global et de proposer des pistes d'amélioration.

Méthodes : Étude qualitative par entretiens individuels semi-dirigés de quatorze médecins généralistes installés dans le Nord et le Pas-de-Calais.

Résultats : Les pratiques étaient variées. Peu de médecin pratiquait le toucher rectal (TR). Une minorité d'entre eux délivrait une information au patient avant le dosage du PSA. La majorité des praticiens dosaient le PSA systématiquement à partir d'un âge donné. Les rythmes et les interprétations étaient spécifiques à chacun. Les médecins étaient plus vigilants en présence de facteurs de risque du CaP. Des médecins avaient recours à l'échographie endorectale en cas de PSA anormal, tandis que d'autres lui préféraient l'IRM. Le relais vers l'urologue avait lieu à des moments différents de la prise en charge.

Les médecins étaient en difficulté face au dépistage du CaP. Le sujet était difficile à aborder.

Les pistes d'amélioration sont une meilleure information du grand public, la diffusion de l'IRM prostatique et l'amélioration des thérapeutiques. Les traitements focaux sont prometteurs. La place des nouveaux marqueurs reste à définir.

Conclusion : Les pratiques des médecins généralistes sont hétérogènes. Malgré leurs divergences, l'ensemble des recommandations s'accordent sur un point : délivrer une information claire sur les enjeux du dépistage du CaP. Le médecin doit donc informer rigoureusement son patient, idéalement lors d'une consultation dédiée. Une brochure explicative pourrait lui être remis. L'échange permettrait d'aboutir à une décision médicale partagée.

Composition du Jury :

Président : Pr Nicolas PENEL

Assesseurs : Pr Emmanuel CHAZARD, Dr David PASQUIER, Dr Guillaume CARBONNELLE

Directrice de thèse : Dr Vanessa OLARIU

