

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

## FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

**FLOC'H Aurélie Paule**  
*née le 27 janvier 1983 à Quimper*

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 2012

**ANALYSE DESCRIPTIVE D'UN GROUPE DE PATIENTS AYANT EU AU MOINS UNE  
BIOPSIE PROSTATIQUE NEGATIVE DANS UN CONTEXTE D'ELEVATION  
DE L'ANTIGENE SPECIFIQUE DE LA PROSTATE**

**Jury**

**Président de Jury : Monsieur le Professeur Bertrand DORÉ**  
**Membres du jury : Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT**  
**Monsieur le Professeur Jacques IRANI**  
**Monsieur le Professeur Noël HUTEN**

## **RESUME**

**Introduction** L'association d'un antigène spécifique de la prostate (PSA) élevé et d'une biopsie prostatique (BP) négative peut relever soit d'un faux négatif de la BP qui méconnaît un cancer de la prostate (CaP) soit d'un faux positif du PSA dont l'augmentation ne serait pas en rapport avec un CaP. L'objectif de cette étude était d'analyser un groupe de patients ayant eu d'une part une 1<sup>ère</sup> BP négative pour un PSA élevé et d'autre part au moins une BP supplémentaire et de comparer ces cas à des témoins ayant eu le diagnostic de CaP dès la 1<sup>ère</sup> BP.

**Méthodes** Etude rétrospective monocentrique évaluant des patients consécutifs ayant un PSA > 4 ng/ml sans signe clinique de CaP.

**Résultats** L'évaluation a porté sur 138 patients dont 63 cas (1<sup>ère</sup> BP négative et au moins une biopsie ultérieure) comparés à 75 témoins (1<sup>ère</sup> BP d'emblée positive). Comparés aux témoins, les cas étaient plus jeunes et présentaient plus souvent un toucher rectal normal. Leur volume prostatique était plus important et leur chiffre de PSA avant la 1<sup>ère</sup> BP plus bas: ceci correspondait à une densité du PSA plus faible. Les cas avaient une proportion de PSA libre plus élevée.

Parmi les 63 cas, 17 (27%) ont eu une BP positive ultérieurement. Le CaP a été découvert lors de la 2<sup>ème</sup> (7/64), 3<sup>ème</sup> (6/31), 4<sup>ème</sup> (3/9) et 6<sup>ème</sup> (1/1) BP. Parmi ces cas avec CaP, la longueur de cancer par carotte envahie et la longueur totale de cancer sur l'ensemble de la BP étaient plus petites que chez les témoins, témoignant d'un volume tumoral moins important. Dans 76% des cas, le score de Gleason chez les cas était de 6 ou moins.

Les autres paramètres évalués n'apportaient pas d'information supplémentaire avec les réserves méthodologiques.

**Conclusion** Dans notre étude, un patient sur quatre environ ayant un PSA élevé et une 1<sup>ère</sup> BP négative s'est vu découvrir un CaP sur les biopsies itératives. Ce cancer présentait des caractéristiques de meilleur pronostic que ceux des témoins. Nous proposons un algorithme de prise en charge des patients avec PSA élevé et 1<sup>ère</sup> BP négative en fonction de notre travail et de la littérature.

## **MOTS CLEFS :**

Adénocarcinome prostatique, Prostate specific antigen, Biopsie prostatique

## **TITLE**

Descriptive analysis of a group of patients with at least one negative prostate biopsy in a context of high psa

## **ABSTRACT**

**Introduction** The combination of an elevated PSA and a negative prostate biopsy (PB) can be a false negative PB that ignores a prostate cancer (PCa) or a false positive PSA not related to PCa. The objective of this study was to analyze a group of patients who had a negative first BP for a high PSA and at least one additional PB and to compare these cases with controls who had the diagnosis PCa from the first PB.

**Methods** A retrospective study evaluating single-center consecutive patients with PSA > 4 ng / ml without clinical evidence of PCa.

**Results** 138 patients were including : 63 cases (first PB and at least one negative biopsy later) compared with 75 controls (the first PB always positive). Compared with controls, cases were younger and had more often a normal digital rectal examination. Their prostate volume was larger and their number of PSA before the first PB lower: this corresponded to a lower PSA density. Cases had a higher free PSA.

Among the 63 cases, 17 (27%) had a positive PB later. PCa was found in the second (7/64), third (6/31), fourth (3/9) and sixth (1/1) PB. Among these cases with PCa, the length of core invaded by cancer and the total length of cancer of the entire PB were smaller than controls, indicating a smaller tumor volume. In 76% of cases, the Gleason score among cases was 6 or less. The other parameters evaluated did not provide any significant additional information.

**Conclusion** In our study, a PCa on iterative biopsy was discovered in about 25% of patients with a high PSA and a negative first PB. This cancer had features of better prognosis than those of controls. We propose an algorithm for management of patients with elevated PSA and negative first PB.

## **KEYWORDS**

Prostate cancer, prostate specific antigen, prostate biopsy

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESEURS**

Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI  
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI  
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.  
LANSAC  
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.  
METMAN

J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.  
 RAYNAUD  
 Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J.  
 THARANNE  
 J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	
	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)	
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence		
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

## PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale  
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale  
MALLET Donatien Soins palliatifs  
POTIER Alain Médecine Générale

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ARBILLE Brigitte Biologie cellulaire  
M. BARON Christophe Immunologie  
Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire  
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication  
Mme BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle Biologie cellulaire  
M. BOISSINOT Eric Physiologie  
MM. BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CORTESE Samuele Pédiopsychiatrie  
Mmes DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire  
EDER Véronique Biophysique et Médecine nucléaire  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques  
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière  
M. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication  
Mme GOUILLEUX Valérie Immunologie  
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction  
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion  
M. HOARAU Cyrille Immunologie  
M. HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire  
Mme LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière  
Mmes LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique  
MACHET Marie-Christine Anatomie et Cytologie pathologiques  
MM. MARCHAND-ADAM Sylvain Pneumologie  
MEREGHETTI Laurent Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière  
M.M. PIVER Eric Biochimie et biologie moléculaire  
Mme SAINT-MARTIN Pauline Médecine légale et Droit de la santé  
M. VOURC'H Patrick Biochimie et Biologie moléculaire

### MAITRES DE CONFERENCES

Mlle BOIRON Michèle Sciences du Médicament  
ESNARD Annick Biologie cellulaire  
M. LEMOINE Maël Philosophie  
Mlle MONJAUZE Cécile Sciences du langage - Orthophonie  
M. PATIENT Romuald Biologie cellulaire

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. ROBERT Jean Médecine Générale

### **CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM**

MM. BIGOT Yves Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239  
BOUAKAZ Ayache Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930  
Mmes BRUNEAU Nicole Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930  
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM

930		
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de  
l'honneur

et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne  
servira pas

à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants

l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## **REMERCIEMENTS**

### **Monsieur le professeur Doré,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Votre accueil dans le service d'Urologie de Poitiers, votre aide et votre soutien auront été déterminants dans le déroulement de mon internat. Votre esprit scientifique exigeant et vos connaissances ont enrichies ma formation, m'incitant à partager votre intérêt pour la lithiase urinaire. Enfin, votre aisance chirurgicale et votre sérénité reste un exemple. Soyez assuré, cher Maître, du plaisir et de la fierté d'avoir pu me former à vos côtés.

### **Monsieur le professeur Haillot,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est dans votre service que j'ai effectué mon premier semestre de spécialité. Vous m'avez permis d'entrer dans la maquette de formation en Urologie. Vous m'avez permis de découvrir l'organisation et les relations inhérentes au bon fonctionnement d'un service.

### **Monsieur le professeur Irani,**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Votre aide, vos statistiques et conseils renouvelés auront permis à ce travail d'aboutir. Votre disponibilité et vos connaissances m'ont permis de progresser en urologie. Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance.

### **Monsieur le professeur Hutten,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Vous m'avez formée aux bases de la chirurgie viscérale. Vous m'avez fait partager votre grande expérience médicale et humaine.

### **Monsieur le professeur Desgrandchamps,**

Merci de m'avoir accueillie dans votre service pendant les six mois parisiens de mon internat. Votre investissement dans le service, votre dextérité chirurgicale et votre disponibilité resteront assurément un exemple pour moi.

### **Monsieur le professeur Mongiat-Artus,**

Merci d'avoir encadré ma formation durant les six mois que j'ai passés à l'hôpital Saint Louis. Je retiendrai notamment votre rigueur lors des discussions en réunions pluri-disciplinaires.

### **Monsieur le professeur Bouchard,**

Merci de m'avoir suivie tout au long de ce long cursus. Vos conseils m'auront aidée à suivre le chemin de l'urologie.

**Monsieur le Docteur Doublet,**

C'est grâce à vous que j'ai découvert lors de mon externat l'Urologie. Je vous remercie de m'avoir transmis votre passion pour cette belle spécialité. Votre aide et votre soutien tout au long de mon internat m'auront été précieux.

**Monsieur le Docteur Shah,**

Je vous remercie de m'avoir appris les bases de la consultation, la réalisation des biopsies prostatiques et les fibroscopies. Les trois mois que j'ai passés à vos côtés auront été des plus enrichissants. Je suis très touchée par votre intérêt pour mes études.

**Monsieur le docteur Pires,**

Merci de m'avoir accueillie avec gentillesse et bienveillance. L'ordre de vos dossiers est le reflet de votre prise en charge médicale : un exemple ne souffrant l'exception, un modèle.

**Madame le docteur Cortesse, Messieurs les docteurs Méria, Gaudet et Dubosq,**

Lors de mes six mois à Saint Louis, vous m'avez formée chacun à vos centres d'intérêts respectifs avec patience et pédagogie. De la découverte de la prise en charge des cœurs arrêtés à la technique princeps de la néphrolithotomie percutanée, vous m'avez transmis les différentes composantes de votre expérience.

**Messieurs les docteurs Bruyère et Boutin,**

Merci de m'avoir formée aux bases de l'urologie durant mes deux premiers semestres d'urologie, notamment à l'infectiologie urologique et aux aspects urologiques de l'insuffisance rénale.

**Messieurs les docteurs Martinez, Marchand, Mirza,**

Merci de m'avoir formée aux bases de la chirurgie vasculaire, et d'avoir particulièrement insisté sur les interactions entre les chirurgies urologiques et vasculaires.

**Mesdames et messieurs les Chefs de clinique,**

Merci de m'avoir guidé et accompagné lors de mes différents stages d'urologie. Merci aux docteurs Ploussard, Froger, Bastien, Tisserand, Dezael – qui a guidé ma première transplantation rénale-, Faivre d'Arcier, Long, Braguet, Pereira et Lapouge.

## **A mes parents,**

Eloignés géographiquement de hasards en mutations, vous êtes restés chaque jour, toujours, présents dans les déceptions et les joies. Votre amour est un soutien permanent. Je suis fière d'être votre fille.

## **A mes amis :**

**Idan**, ta sérénité et ta sagesse, ta perspicacité et ton investissement pour tes proches sont des leçons de vie et autant de raisons de t'admirer.

**Marielle**, de Brest à Paris, nos chemins se croisent; nos rencontres sont toujours un moment de complicité.

**Julien**, depuis notre lointaine P1 à Saint Antoine, ta façon d'interpréter nos quotidiens m'est chère.

**Clélie**, nos internats respectifs ne nous ont pas pour autant éloignés, nos interrogations nous rapprochent...

**Vincent**, de l'internat aux restaurants étoilés parisiens, ton amitié m'est précieuse.

**Céline**, complice d'Epicur et de l'Ecu, ton enthousiasme et ta dérision sont de toute fraîcheur.

**Pierre-Olivier**, un plaisir que de partager un deuxième semestre en ta compagnie.

# TABLE DES MATIERES

Introduction	<i>page 14</i>
Matériel et méthodes	<i>page 17</i>
Définitions utilisées dans ce travail	
Objectifs	
Critères d'inclusion	
Méthode de recherche de dossiers	
Items d'intérêts	
Technique des biopsies prostatiques	
Analyses statistiques	
Recueil des patients témoins	
Résultats	<i>page 21</i>
1 - Comparaison Cas / Témoins	
1.1. Caractéristiques des patients et données descriptives prostatiques	
1.2. Caractéristiques biologiques	
1.3. Caractéristiques des biopsies prostatiques	
1.4. Analyses multivariées:	
1.4.1 Comparaison cas -témoins	
1.4.2 Comparaison cas avec cancer-témoins	
2. Description des Cas (1 <sup>ère</sup> biopsie négative)	
2.1. PSA	
2.2. Inflammation	
2.2.1. CRP	
2.2.2. Inflammation histologique	
2.3. Test aux inhibiteurs de la 5 alpha réductase (I5AR)	
2.4. IRM	
2.5. Adénocarcinome prostatique	
Discussion	<i>page 30</i>
Conclusion	<i>page 40</i>
Bibliographie	<i>page 41</i>
Annexes	<i>page 47</i>
Annexe 1 : Questionnaire adressé aux patients perdus de vue	
Annexe 2 : Fiche d'information de l'Association Française d'Urologie	
Annexe 3 : Algorithme de prise en charge des cas	

## **INTRODUCTION**

Le cancer prostatique est la première cause de cancer chez l'homme, et la deuxième cause de décès par cancer en France: il représente un réel enjeu de santé publique<sup>1</sup>. La découverte de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA pour prostate specific antigen) en 1980 et l'utilisation répandue de ce marqueur dans les années 1990 a révolutionné la prise en charge du cancer de la prostate en permettant le suivi des patients traités mais aussi le dépistage et, par là, l'augmentation des probabilités d'un diagnostic à un stade curable. En effet, on peut dissocier de façon schématique deux phases dans l'évolution naturelle du cancer de la prostate: une phase locale pour laquelle un traitement radical peut amener la guérison, une phase métastatique pour laquelle des traitements palliatifs améliorent la survie sans espoir de guérison.

Le PSA est une glycoprotéine appartenant au groupe des kallikréines. L'expression du PSA est régulée par les androgènes. Il est sécrété quasi-exclusivement par les cellules épithéliales sécrétoires des acini de la prostate et en moindre quantité par les cellules épithéliales des glandes péri-uréthrales. Le PSA est «spécifique» de l'épithélium sécrétoire de la prostate et non d'une maladie de la prostate. Ainsi, l'hyperplasie bénigne de prostate, la prostatite, toute manœuvre endo-urétrale ou endo-rectale sont autant de facteurs pouvant amener à une majoration du taux de PSA sérique circulant.

Le PSA est normalement présent dans le sérum des hommes à un taux de l'ordre du nanogramme par millilitre. Le passage sérique du PSA serait lié soit à une augmentation de la production de cette glycoprotéine, soit à une altération des structures glandulaires et de la barrière hémoglandulaire, ce qui permettrait alors un plus grand passage du PSA dans la circulation sanguine. Son élévation sérique varie

en fonction du volume et de la nature du tissu prostatique. Cette variation dépend essentiellement de la densité de cellules épithéliales sécrétoires contenues dans le tissu.

Dans le sang, le PSA circule sous une forme libre (IPSA) (10 à 40 % du PSA total) ou complexé à des inhibiteurs des protéases, essentiellement à l'inhibiteur de sérine protéase ACT ou alpha-1 antichymotrypsine (60 à 90 % du tPSA), à l'alpha-1 antitrypsine ou API (3 à 5% du tPSA) et à l'alpha-2 macroglobuline (<1% du tPSA). D'autres formes du PSA ont été identifiées récemment dans le tissu prostatique. Certaines seraient détectables dans le sérum. Elles pourraient avoir des spécificités topographiques ou pathologiques comme le proPSA pour le cancer<sup>2</sup>.

Un dépistage individuel annuel à partir de l'âge de 50 ans et ce jusqu'à 75 ans en dehors de facteur de risque particulier est proposé par l'Association Française d'Urologie<sup>3</sup>- à l'instar d'autres sociétés savantes de différents pays. En cas d'antécédent familial ou risque ethnique, le dépistage peut débuter dès l'âge de 45 ans. Le dépistage systématique à l'échelon national n'est actuellement pas recommandé.

Ce dépistage individuel est un dépistage clinico-biologique associant les données du toucher rectal et les résultats du dosage sanguin du taux de PSA. Une anomalie d'au moins l'un de ces deux paramètres fait proposer la réalisation de biopsies prostatiques trans-rectales échoguidées pour une analyse anatomopathologique.

La concomitance de dosages de PSA élevés et d'une ou plusieurs séries de

biopsies prostatiques négative(s) est un problème auquel tout urologue est confronté. L'absence de concordance biologique et anatomopathologique place le clinicien devant un dilemme :

- ne pas sous-estimer la possibilité d'un cancer de la prostate non dépisté lors des biopsies et nécessitant un traitement ;
- envisager la possibilité d'un faux positif du PSA dont l'augmentation ne serait pas en rapport avec la présence de cellules tumorales.

De l'équilibre entre ces 2 hypothèses dépendra la prise en charge ultérieure du patient. La prise en charge revient au clinicien devant l'absence de recommandation ou même de conduite consensuelle reconnue. La décision devra être prise dans un contexte difficile d'inquiétude du patient et de son médecin généraliste qui ont souvent du mal à accepter cette situation floue.

L'objectif principal de cette étude rétrospective était de réaliser une analyse descriptive d'un groupe de patients consécutifs ayant eu au moins deux biopsies prostatiques. Les objectifs secondaires étaient de comparer les cas à des témoins ayant eu le diagnostic de cancer prostatique dès la première biopsie.

## **MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Nous avons retenu un groupe de patients consécutifs suivis dans le service d'urologie du centre hospitalo-universitaire de Poitiers pour une élévation du PSA.

### **Définitions utilisées dans ce travail**

Carotte prostatique: Unité de prélèvement biopsique, c'est-à-dire l'échantillon de tissu prostatique prélevé lors d'une ponction.

Biopsie prostatique: Intervention à but diagnostique qui comprend le prélèvement de multiples carottes en une session (6 à 32 carottes).

### **Objectifs**

- Objectif principal: Analyse descriptive exploratoire d'un groupe de patients consécutifs ayant eu une biopsie négative et au moins une deuxième biopsie ultérieure.

- Objectifs secondaires:

→ Recherche de facteurs pronostiques de PSA élevé avec biopsie négative en comparant à un groupe de patients ayant eu une première biopsie positive d'emblée.

→ Comparaison des caractéristiques du cancer prostatique retrouvé après de multiples biopsies comparé à celui retrouvé dès la première biopsie.

### **Critères d'inclusion**

Les cas comprenaient les patients ayant présenté au cours de leur suivi entre décembre 1995 et décembre 2009 toutes les conditions suivantes:

- une indication de biopsie prostatique pour suspicion de cancer ;

- une première biopsie prostatique dont les résultats anatomopathologiques ne mettaient pas en évidence d'adénocarcinome prostatique ;
- une deuxième biopsie prostatique ou plus à distance de la première.

Ce groupe de patients était comparé à un groupe de patients (témoins) ayant eu une biopsie prostatique positive pour le cancer dans la même période.

### **Méthode de recherche de dossiers**

La recherche des dossiers concernés a été réalisée par l'urologue référent des patients. Cette liste a été par la suite vérifiée et complétée lors du suivi des patients en consultation d'urologie dans le service. La première consultation dans le service d'urologie était comprise entre mai 1992 et janvier 2011. Les dossiers médicaux étaient consultés en utilisant le réseau informatisé du CHU de Poitiers mais également les observations et dossiers récupérés aux archives pour compléter les données manquantes.

### **Items d'intérêts**

La liste des items d'intérêts avait été établie préalablement au recueil des données. Ainsi, pour chaque dossier, les items recherchés étaient les suivants :

- Caractéristiques des patients : âge à la première consultation, antécédent familial direct de cancer de prostate (père, frère ou fils) ;
- Caractéristiques de la prostate : volume initial, évaluation du toucher rectal – étaient différenciées les prostates de consistance normale, ferme et celles présentant un nodule ;
- Données du suivi biologique du PSA en fonction du temps : PSA, rapports PSA libre / total le plus bas et le plus élevé, temps de doublement du PSA, évolution en dents de

scie du PSA, densité du PSA ;

- Données de l'échographie prostatique : volume prostatique, notion de zones hypo-échogènes ;

- Caractéristiques des biopsies de prostate effectuées : nombre de carottes prélevées par biopsie, résultat d'anatomopathologie pour chaque biopsie, nombre total de biopsie ;

- Valeur de la CRP ;

- Caractéristiques d'un test à la 5-alpha-réductase : molécule prescrite, durée du traitement, dosage du PSA post-test ;

- Données de l'IRM prostatique : notion de zones hypo-intenses en séquence T2 réhaussée par le gadolinium;

- Caractéristiques de l'adénocarcinome prostatique si découvert lors du suivi : score de Gleason, longueur de la carotte envahie, nombre de carottes envahies, décision thérapeutique choisie ;

- Date des dernières nouvelles et statut à cette date.

Pour les patients dont le suivi récent n'était plus assuré par le service d'urologie, il leur a été envoyé un questionnaire ( cf. Annexe 1) évaluant le suivi ultérieur à celui effectué dans le service d'urologie du CHU de Poitiers. Notamment, étaient demandés les taux de PSA plus récents et un éventuel diagnostic de cancer prostatique posé dans un autre service.

### **Technique des biopsies prostatiques**

Les biopsies prostatiques étaient réalisées sous couvert d'un examen cyto-bactériologique des urines stériles, après information des patients (fiche de

l'Association Française d'Urologie, cf. Annexe 2). Une échographie endo-rectale de repérage était systématique et permettait d'évaluer le volume prostatique ainsi que d'éventuelles zones hypo-échogènes. Une anesthésie locale par injection de 20cc de xylocaïne en péri-prostatique permettait une meilleure tolérance du geste. Le nombre de carottes réalisées par voie trans-rectale variait selon la date des biopsies de 6 à 12 en première intention.

Des biopsies de saturation, allant jusqu'au prélèvement de 32 carottes, étaient réalisées en deuxième intention. Ces dernières justifiaient souvent d'une anesthésie générale.

### **Analyses statistiques**

Les résultats des valeurs continues ont été exprimés en médianes et moyennes et les valeurs qualitatives en pourcentage. Les comparaisons cas-témoins pour les valeurs quantitatives ont été faites à l'aide des tests non paramétriques de Mann-Whitney et paramétriques de Student et pour les valeurs qualitatives à l'aide des tests du chi<sup>2</sup> et de Fisher. Les analyses multivariées ont utilisé la régression logistique.

### **Recueil des patients témoins**

Les patients témoins ont été recherchés via les bases de données annuelles du bloc opératoire d'urologie du CHU de Poitiers. Il s'agissait des patients suspects de cancer de prostate cliniquement localisé ayant eu au cours de la même période une biopsie prostatique positive d'emblée pour un adénocarcinome.

# RESULTATS

## 1 - Comparaison Cas / Témoins :

(Cas: première biopsie négative vs Témoins : première biopsie positive)

### 1.1- Caractéristiques des patients et données descriptives prostatiques

Cent trente huit patients ont été inclus dans notre étude dont 63 cas (première biopsie négative) qui ont été appariés avec 75 témoins (première biopsie positive). Les caractéristiques de ces deux populations ont été reportées dans les tableaux 1 et 2.

	Population Globale	Cas (1 <sup>ère</sup> biopsie négative)	Témoins (1 <sup>ère</sup> biopsie positive)	p
Nombre	138	63	75	-
Age à l'inclusion (ans)	64,9 (64,6)	62,2 (61,8)	67,2 (66,9)	0,01
Volume prostatique selon le Toucher rectal (mL)	40 (40,8)	40 (47,3)	30 (35,6)	0,01
Volume prostatique selon l'échographie (mL)	40 (45,5)	50 (57,3)	37 (37,7)	0,04
Suivi (mois)	59,4 (61,7)	62,3 (69,4)	55,4 (55,2)	-

**Tableau 1 :** Caractéristiques quantitatives des patients. Les résultats sont exprimés en médiane (moyenne). Les groupes cas et témoins ont été comparés à l'aide du test de Mann-Whitney.

	Population Globale	Cas (1 <sup>ère</sup> biopsie négative)	Témoins (1 <sup>ère</sup> biopsie positive)	p
Nombre	138	63	75	-
Antécédent familial de cancer de prostate n(%)	17 (12,3%)	13 (20,6%)	4 (5,3%)	0,01
Toucher rectal normal n(%)	98 (71,5%)	53 (85,5%)	45 (60%)	0,01

**Tableau 2:** Caractéristiques qualitatives des patients. Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). Les groupes cas et témoins ont été comparés à l'aide du test de Fisher.

Comparés aux témoins, les cas présentaient les caractéristiques suivantes (différence significative) :

- plus jeunes ;
- antécédent familial de cancer de prostate plus fréquent ;
- toucher rectal normal ;
- volume prostatique plus important.

## 1.2– Caractéristiques biologiques:

Le PSA et ses dérivés sont comparés dans le tableau 3.

	Population Globale	Cas (1 <sup>ère</sup> biopsie négative)	Témoins (1 <sup>ère</sup> biopsie positive)	p
Nombre	138	63	75	-
Premier PSA (ng/mL)	6,8 (12,7)	6,3 (8,5)	7,8 (16,3)	0,01
PSAL/T plus bas	13% (13%)	14% (14%)	9% (8,7%)	0,01
PSAL/T plus élevé	19% (20,3%)	20% (22,1%)	16,5% (16,3%)	0,01
Densité du PSA selon le volume du TR (ng/mL/g)	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)	0,2 (0,5)	<0,01
Densité du PSA selon le volume de l'écho (ng/mL/g)	0,2 (0,3)	0,1 (0,1)	0,2 (0,4)	<0,01
Temps de doublement du PSA (mois)	59,6 (55,4)	61,7 (52)	36 (72,9)	0,3
Vélocité du PSA (ng/mL/an)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,04 (0,1)	0,2

**Tableau 3:** Caractéristiques quantitatives des données biologiques. Les résultats sont exprimés en médiane (moyenne). Les groupes cas et témoins ont été comparés à l'aide du test de Mann-Whitney.

Comparés aux témoins, les cas présentaient les caractéristiques suivantes (différence significative) :

- premier PSA total plus bas ;
- rapport du PSA libre sur le PSA total plus élevé ;
- densité du PSA plus faible (rapportée au volume prostatique échographique ou au volume prostatique clinique).

### **1.3– Caractéristiques des biopsies prostatiques:**

Les caractéristiques des biopsies, en particulier de l'adénocarcinome chez les témoins et quand il est retrouvé chez les cas, ont été reportées dans les tableaux 4 et 5.

	Population Globale	Cas (1 <sup>ère</sup> biopsie négative)	Témoins (1 <sup>ère</sup> biopsie positive)	p
Nombre	138	63	75	-
Adénocarcinome n (%)	92 (66,7%)	17 (27%)	75 (100%)	-
Adénocarcinome: nombre de carottes positives	3 ( 3,9)	3 ( 4,5)	3 (3,8)	0,8
Score de Gleason	6 (6,2)	6 (6,4)	6 (6,2)	0,7
Adénocarcinome: plus grande longueur sur les carottes biopsiques (mm)	4 (4,9)	1,5 (3,4)	4 (5,3)	<0,01
Adénocarcinome: somme sur les carottes biopsiques (mm)	6 (13,4)	2,3 (9,9)	7 (14,2)	<0,01

***Tableau 4: Caractéristiques des biopsies prostatiques.***

Les résultats sont exprimés en médiane (moyenne) sauf si indiqué autrement.

Score de Gleason	4	5	6	7	8	9	Total
Nombre de cas (%)	0 (0 %)	1 (5,8%)	12 (70,6%)	1 (5,8%)	3 (17,6%)	0 (0%)	17
Nombre de témoins (%)	4 (5,3%)	14 (18,7%)	28 (37,3%)	11 (14,7%)	16 (21,3%)	1 (1,3%)	75

***Tableau 5: Répartition des scores de Gleason chez les cas et les témoins***

Comparés aux témoins, les cas chez qui un cancer de prostate a été découvert (27%) présentaient les caractéristiques suivantes (différence significative) :

- plus petite longueur de cancer par carotte ;
  - plus petite somme de longueurs tumorales par biopsie ;
- en faveur d'un plus faible volume tumoral chez les cas.

## 1.4 – Analyses multivariées:

### 1.4.1 – Comparaison cas -témoins:

En retenant les items significatifs en analyse univariée (tableau 6), l'analyse multivariée en régression logistique a gardé comme différence significative et indépendante l'âge ( $p = 0,018$ ) et la densité du PSA calculée sur un volume prostatique échographique ( $p=0,011$ ): comparés aux témoins, les cas étaient plus jeunes et leur densité du PSA était plus faible (tableau 7).

	p
Âge	0,02
Densité du PSA calculée à partir du volume prostatique échographique	0,01
Antécédent familial de cancer prostatique	0,1
Toucher rectal normal	0,1

**Tableau 6 :** Analyse univariée en régression logistique : items significatifs.

### 1.4.2 – Comparaison cas avec cancer-témoins:

Les cas avec cancer sont les cas ayant eu un cancer découvert à la deuxième biopsie ou ultérieurement. L'analyse en régression logistique a montré que la densité du PSA et la longueur cumulée de cancer sur les carottes d'une biopsie, reflet vraisemblable du volume tumoral étaient significatifs: la densité du PSA est plus faible chez les cas ainsi que la longueur de cancer.

	Âge	Plus grande longueur d'adénocarcinome (mm)	Somme d'adénocarcinome (mm)	Densité du PSA calculée à partir du volume prostatique échographique
p	0,7	0,7	0,03	<0,01

**Tableau 7 :** Analyse en régression logistique des items significatifs en analyse univariée, comparaison « cas avec cancer »- « témoins ».

## **2. Description des Cas : (première biopsie négative)**

Les caractéristiques suivantes concernent les cas (leur comparaison avec les témoins n'était pas appropriée).

### **2.1 – PSA**

	Cas ( n = 64)	Cas n'ayant pas présenté d'adénocarcinome ( n=46)	Cas ayant finalement présenté un adénocarcinome (n=17)	p
PSA1	6,3 (8,5)	6,2 (8,8)	6,5 (7,8)	>0,9
PSA2	7,9 (10)	7,3 (9,6)	8,5 (10,8)	0,3
PSA3	8,4 (9,9)	8 (9,9)	9 (9,8)	>0,9
PSA4	8,4 (9,9)	8 (9,6)	9,6 ( 10,6)	>0,9
PSA5	10 (10,8)	10,4 (10,7)	10 (10,9)	>0,9
PSA6	10 (12,2)	10 (11)	12,2 (16,4)	>0,9
Densité du PSA/TR	0,14 (0,19)	0,13 (0,19)	0,17 ( 0,17)	0,7
Densité du PSA/écho	0,12 (0,15)	0,12 ( 0,15)	0,13 (0,15)	>0,9
PSA L/T plus bas	14% (14%)	14% (15%)	16% (15%)	0,6
PSA L/T plus haut	20% (22%)	20% (22%)	22% (22%)	0,6

Les résultats sont exprimés en médiane (moyenne).

***Tableau 8 :*** *Caractéristiques du PSA chez les cas et dans les sous-groupes des cas ayant ou non eu le diagnostic d'adénocarcinome (à la deuxième biopsie ou ultérieurement).*

## **2.2 – Inflammation**

### **2.2.1. CRP**

Une élévation de la CRP >6mg/L a été retrouvée uniquement chez deux patients suivis pour une élévation du PSA. Dans un cas, les biopsies ont toujours été négatives et dans l'autre un adénocarcinome a été retrouvé. Ces résultats n'apportent pas d'argument en faveur de l'intérêt du dosage de la CRP dans ce contexte.

### **2.2.2. Inflammation histologique**

Chez 22 patients inclus (34%), la première biopsie prostatique a retrouvé des signes d'inflammation histologique. L'absence de consensus quant à une classification de l'inflammation histologique sub-clinique est un obstacle important à l'évaluation de cette composante dans ce contexte. Seuls 4 des 22 patients ont présenté sur des biopsies ultérieures un adénocarcinome de prostate.

## **2.3 - Test aux inhibiteurs de la 5 alpha réductase (I5AR)**

27 cas ont eu un test aux I5AR pendant 6 mois. Le PSA a en moyenne diminué de moitié. Seul un cas -ayant eu une décroissance du PSA (de 71%)- a finalement eu le diagnostic d'adénocarcinome de prostate.

## **2.4 - IRM**

36 cas ont eu une IRM :

- 14 IRM montraient un hypo-signal T2 suspect ;
- 3 cas ayant une IRM anormale ont eu secondairement le diagnostic de cancer de prostate.

## **2.5 – Adénocarcinome prostatique :**

17 des 63 cas ont eu finalement un adénocarcinome de la prostate diagnostiqué au cours de leur suivi. La répartition des cas de cancer en fonction des biopsies (rang chronologique) est reportée sur le tableau 6.

	BP1	BP2	BP3	BP4	BP5	BP6
Nombre	64	64	31	9	1	1
Nombre médian de carottes par biopsies	10	20	24	17	32	16
Biopsie positive (adénocarcinome)	0	7	6	3	0	1
Pourcentage de positivité/biopsie	0%	10,9%	19,4%	33,3%	0%	100%
n biopsie positive/ n sujets à risque restants (%)	0/64 (0%)	7/64 (10,9%)	6/57 (10,5%)	3/51 (5,9%)	0/48 (0%)	1/48 (2,1%)

***Tableau 9 :*** *Caractéristiques anatomopathologiques des biopsies chez les cas ayant finalement présenté un adénocarcinome prostatique.*

La comparaison des cas ayant eu un cancer à des biopsies ultérieures et les cas restés sans diagnostic de cancer n'a pas montré de différence significative pour les variables suivantes:

- Age ;
- ATCD familial d'adénocarcinome prostatique ;
- Volume prostatique ;
- PSA total ;
- PSA libre ;
- Densité du PSA ;
- Vitesse du PSA ;
- Temps de doublement du PSA.

## DISCUSSION

L'augmentation du PSA s'associe statistiquement à une augmentation du risque d'avoir un cancer de prostate. Cependant en pratique, les biopsies prostatiques peuvent être négatives malgré l'augmentation significative du PSA. La première hypothèse est l'absence de cancer, situation liée à la spécificité insuffisante du PSA et les faux positifs qui en découlent. La deuxième hypothèse est celle d'un cancer de prostate non détecté par la biopsie. Ceci est lié au problème de la sensibilité des biopsies prostatiques. On estime en effet à 20-25% le taux de biopsies faussement négatives<sup>4;5;6</sup>, ceci dépendant d'autres paramètres tels que le volume prostatique et le nombre de carottes réalisé. Ces faux négatifs tendent à expliquer les biopsies multiples qui peuvent être proposées à certains patients: jusqu'à six biopsies prostatiques dans notre étude. En effet, en augmentant le nombre de carottes par biopsie prostatique et en multipliant les biopsies prostatiques, on diminue statistiquement le risque d'ignorer un cancer prostatique.

Cependant, il ne faut pas oublier que chaque biopsie réalisée s'accompagne d'un risque de complications, dont certaines graves sans évoquer la tolérance du geste par lui-même. Rodriguez et Terris ont rapporté jusqu'à 63% de complications mineures, dont l'hématurie était la plus fréquente<sup>6</sup>. Les effets indésirables les plus fréquents étaient par ailleurs les douleurs per-biopsiques, les rectorragies, l'hémospemie, les rétentions urinaires, les sepsis ainsi que l'anxiété générée par l'examen et ses résultats. Une enquête a montré que 2% des patients seraient opposés à une deuxième biopsie prostatique du fait de ses effets secondaires<sup>7</sup>. Malgré ces inconvénients, la situation où le PSA reste élevé ou continue à augmenter après une première biopsie négative est psychologiquement inconfortable pour le patient et pour le praticien. Elle est source

d'inquiétude et mène régulièrement à la réalisation d'une nouvelle biopsie par crainte d'avoir omis le diagnostic d'un cancer lors de la première biopsie. Les données de la littérature apportent des arguments en faveur de cette dernière possibilité : la mise en évidence d'un adénocarcinome prostatique sur une deuxième biopsie prostatique n'est pas rare. Elle a été évaluée à 10% par Djavan et coll.<sup>8</sup> et à 31% par Akinori Satoh et coll.<sup>9</sup>. Dans notre étude, elle était évaluée à 10,9%.

Le problème épineux d'un PSA augmenté et d'une biopsie négative est peu évalué dans la littérature malgré les problèmes qu'il pose dans la pratique de l'urologue. Le manque de données solides explique l'absence de recommandations faisant le consensus pour la prise en charge des patients dans cette situation.

Dans ce travail nous avons évalué rétrospectivement un groupe de patients consécutifs relevant de cette problématique. Nous avons souhaité utiliser cette analyse ainsi qu'une revue de la littérature pour établir une proposition d'algorithme de prise en charge de ces patients en fonction de l'analyse des résultats de l'apport des biopsies itératives et des procédés diagnostiques associés (cf. Annexe 3).

### **Biopsies prostatiques itératives et procédés d'amélioration diagnostique complémentaires**

Dans notre étude, le pourcentage de positivité des biopsies prostatiques était de 5,8% à la quatrième biopsie. Les biopsies suivantes n'étaient pas interprétables du fait du faible nombre de patients concernés. Si l'apport diagnostique des biopsies itératives est à prendre en compte, il est à noter que des complications plus fréquentes semblent y être associées, notamment la rétention aiguë d'urine et l'hémospemie<sup>10</sup>. De plus, certaines études ont montré que les troisième et quatrième biopsies prostatiques ne

retrouvaient respectivement que 5 et 4% d'adénocarcinome prostatique<sup>8</sup>. Dans les cas de positivité, le volume tumoral suggéré par la biopsie est faible, souvent une carotte positive localisée en apico-dorsal<sup>8</sup>. On peut donc s'interroger sur la balance bénéfico-risque des biopsies multiples. Des procédés d'amélioration des performances diagnostiques des biopsies itératives seraient utiles.

### **Biopsies de saturation**

Les biopsies prostatiques dites de saturation (augmentation du nombre de carottes par rapport au nombre standard pratiqué lors de la première biopsie) ont été proposées pour améliorer les performances diagnostiques<sup>10</sup>. L'objectif est plus spécifiquement de limiter le risque de résultats anatomopathologiques faussement négatifs. Les biopsies de saturation sont le plus souvent réalisées sous anesthésie générale pour une meilleure tolérance du geste. Certains travaux ont montré que leur apport diagnostique pouvait être substantiel<sup>12</sup>. Ainsi, Fleshner<sup>13</sup> retrouvait une incidence d'adénocarcinome prostatique à 13%, Steward<sup>14</sup> à 34%, Walz<sup>15</sup> à 41%, Rabets<sup>16</sup> jusqu'à 41%, Rodriguez Alonso<sup>17</sup> à 40,8% et Jones<sup>18</sup> à 33-40,8%.

### **Critères standards avant une nouvelle biopsie**

Après avoir évoqué l'intérêt d'une deuxième biopsie prostatique après une première négative réalisée pour PSA élevé, la question du délai dans lequel cette deuxième biopsie devrait être réalisée se pose. Il existe des critères en faveur d'un délai court (la notion de délai court n'étant pas consensuelle et correspondrait à un délai de moins de 6 mois pour de nombreux experts). Ces critères sont essentiellement

la présence de PIN ou de glandes atypiques suspectes de carcinome et/ou un PSA qui reste  $>10$  ng/mL sans signe anatomopathologique de prostatite ou un  $4$  ng/mL  $<PSA < 10$  ng/mL avec  $PSA L/T < 10\%$  et/ou une densité du PSA  $> 0,15$  ng/mL/g et/ou une anomalie au toucher rectal. A contrario, un rapport du PSA  $L/T > 25\%$  permet de placer l'option de la surveillance en tête. La valeur diagnostique de la cinétique du PSA (vélocité du PSA ou temps de doublement) et son impact sur la décision de refaire plus rapidement une nouvelle biopsie restent débattus<sup>19;20</sup>. Cependant la valeur de ces facteurs pronostiques d'une deuxième biopsie positive reste débattue dans la littérature : pour Machal Grepl<sup>21</sup>, le PSA total et l'index L/T étaient les facteurs prédictifs majeurs de biopsies positives initiales ou répétées. Le résultat anatomopathologique dans la deuxième série de biopsies restait indépendant des résultats de la première série<sup>21</sup>. Pour, Nogushi et coll.<sup>22</sup> la densité du PSA s'avérait peu informative quant à la nécessité de rebiopsier. Seule l'élévation du PSA sur le dosage de contrôle à 6 mois et/ou la présence de PIN de haut grade restaient informatives.

### **Volume prostatique**

Dans notre étude, le volume prostatique chez les cas (première biopsie négative) était statistiquement supérieur à celui des témoins (première biopsie positive). L'étude de Zackrisson et coll.<sup>23</sup> et de Djavan et coll.<sup>24</sup> ont montré un impact significatif du volume prostatique sur le risque de retrouver un cancer à la biopsie. Ainsi, parmi les patients suivis pour une élévation du PSA avec une biopsie prostatique négative, aucun n'a eu secondairement le diagnostic de cancer de prostate s'il présentait un volume prostatique supérieur à 70cc; et inversement, parmi les patients qui n'ont jamais eu de diagnostic de cancer, le volume prostatique était toujours supérieur à 20cc. L'analyse

globale montrait une différence significative de volume prostatique entre les deux groupes ( $p < 0.0001$ ). Cependant, les paramètres PSA et volume prostatique sont statistiquement associés. On pourrait aussi relever que le risque de faux négatif de la biopsie est d'autant plus important que la prostate est volumineuse, l'échantillonnage étant moins représentatif pour un même nombre de carottes.

### **PSA et dérivés**

L'augmentation du PSA peut être en rapport avec un adénocarcinome prostatique, mais peut être également liée à l'âge<sup>25</sup>, à l'hyperplasie bénigne de prostate<sup>26</sup>, à l'inflammation secondaire à une prostatite<sup>27</sup>, à un geste iatrogène<sup>28</sup>: le PSA étant une sérine protéase spécifique de l'épithélium prostatique et non du cancer de prostate. Cette spécificité insuffisante du PSA pour le diagnostic du cancer de la prostate explique la proportion importante de faux positifs de la biopsie.

Dans notre étude, l'inflammation systémique évaluée par le taux de CRP n'était retrouvée que dans deux cas dont un a présenté ultérieurement un adénocarcinome de prostate. Le taux de CRP ne semblait pas être un bon indicateur d'inflammation prostatique. Sur le plan histologique, des lésions d'inflammation histologiques ont été retrouvées dans 20 cas lors de la première biopsie prostatique. Le problème reste l'absence de grade d'inflammation histologique validé et consensuel et donc reproductible.

Les mécanismes de l'inflammation à l'origine de l'élévation du taux de PSA sont encore mal connus. L'étiologie de l'inflammation prostatique retrouvée en analyse histologique reste à clarifier : en effet, on ne retrouve pas systématiquement un antécédent clinique de prostatite<sup>29</sup>. Par ailleurs, les études de Koichi et coll.<sup>30</sup> et d'Irani

et coll.<sup>31</sup> ont montré que l'évaluation du degré d'inflammation sur les prélèvements biopsiques peut aider à mieux comprendre l'élévation isolée du PSA, d'autant plus que le volume prostatique est faible.

Malgré sa faible spécificité, le dosage de PSA garde un rôle central dans le dépistage et le suivi des patients. La proportion de PSA libre, la densité du PSA et la densité du PSA rapportée à la zone de transition ont été associées de façon significative au statut de la deuxième biopsie suivant une première négative<sup>23</sup>. Cependant, Nogushi et coll.<sup>22</sup> retrouvait que la densité du PSA s'avérait peu informative quant à la nécessité de rebiopsier. Seules l'élévation du PSA sur le dosage de contrôle à 6 mois et/ou la présence de PIN de haut grade indiquaient une indication à rebiopsier. Enfin, le 2 proPSA serait deux fois plus spécifique que le pourcentage de PSA libre pour une même sensibilité<sup>32</sup>.

### **Inhibiteurs de la 5 alpha-réductase**

La 5 alpha-réductase est une enzyme responsable de la synthèse de dihydrotestostérone à partir de testostérone. Il est admis que la prise quotidienne d'inhibiteurs de la 5 alpha-réductase (I5AR) diminue jusqu'à 50% le taux sérique de PSA et jusqu'à 30% le volume prostatique chez les patients présentant une hyperplasie bénigne de prostate<sup>33</sup>.

Dans notre étude, le test aux I5AR n'a pas été réalisé pour tout les cas; cependant, deux cas présentant une diminution franche du PSA sous I5AR ont présenté un adénocarcinome prostatique. Nos données confirment celles de Van Leeuwen<sup>34</sup>.

De plus, une étude prospective<sup>35</sup> a déjà montré qu'après six mois de I5AR

-finastéride, la diminution du PSA était plus importante chez les patients sans adénocarcinome prostatique comparativement à ceux chez lesquels ont été retrouvés des cancers de la prostate. Kaplan<sup>36</sup> a mis en évidence une diminution significative du volume prostatique (-13,4% si cancer vs -20,6% si hypertrophie bénigne de prostate) ainsi qu'une décroissance de PSA (-28,8% si cancer versus -47,4% si hypertrophie bénigne de prostate). Un test aux I5AR pourrait donc aider à la prise en charge des patients présentant une élévation du PSA avec des biopsies prostatiques négatives.

Thomson et coll. ont montré que les I5AR amélioraient les performances diagnostiques du PSA plutôt que d'être un facteur de confusion comme craint antérieurement<sup>37</sup>. En effet, les I5AR diminueraient la part de l'hypertrophie bénigne de prostate dans la synthèse de PSA et toute augmentation du PSA chez un patient sous I5AR serait très suspect de cancer prostatique et donc une indication à des biopsies de prostate. Ce cas de figure serait similaire à celui d'un PSA ne diminuant pas de façon significative après quelques mois d'I5AR<sup>38</sup>. La valeur prédictive positive des biopsies détectant un cancer Gleason 7 à 10 est de 13,2% et de 4% chez des hommes traités par dutastéride avec et sans respectivement augmentation des PSA<sup>38</sup>. Cependant, une diminution du PSA sous inhibiteur de la 5 alpha-réductase ne peut exclure un adénocarcinome prostatique<sup>34</sup>.

### **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'évaluation locale du cancer prostatique par l'IRM s'est rapidement développée dans les vingt dernières années, que ce soit dans un cadre du dépistage ou pré-thérapeutique.

Entre des biopsies répétées (avec leurs effets indésirables et leur limite de

détection) et un suivi simple de PSA (au risque de retarder le diagnostic et d'inquiéter le patient), l'IRM prostatique peut trouver une indication: elle pourrait d'une part apporter un argument contre (IRM non suspecte) ou pour (IRM suspecte de cancer prostatique) une biopsie itérative et d'autre part en cas d'image suspecte guider la future biopsie et permettre de cibler cette région suspecte. Cibler les biopsies permettrait de limiter les biopsies de saturation et leurs morbidités<sup>39</sup>.

De nouveaux développements en radiologie sont survenus comme la puissance magnétique augmentée de 1,5 Tesla (T) à 3T, l'imagerie fonctionnelle avec la spectroscopie. Les performances diagnostiques de l'IRM restent cependant controversées et sont encore dépendantes du matériel et de l'expérience du radiologue. On évalue la sensibilité de l'IRM pour la détection de cancers prostatiques en zone périphérique à 37-96% (proche de 80% en moyenne), et sa spécificité à 50%<sup>39</sup>.

### **Biopsies itératives et cancer indolent**

La notion de cancer de prostate indolent (dont le risque de progression est très faible) a émergé récemment, résultat de la multiplication des tests de PSA et de la réalisation de biopsies prostatiques. En effet, un cancer de bas grade, de petit volume confiné à la prostate présente un faible risque d'évoluer en l'absence de traitement vers un cancer symptomatique, mettant en péril la qualité de vie et la survie du patient. Par définition, un cancer indolent ne sera cause d'aucune morbidité ni de mortalité durant la vie du patient, et ceci en l'absence de traitement. Les critères pré-thérapeutiques de cancer indolent, définis par Epstein sont les suivants: pas de Gleason 4 ou 5, moins de 3 carottes positives, aucune carotte positive sur plus de 50% de sa longueur, densité du PSA  $\leq 0,15$  ng/mL/g<sup>40</sup>.

Dans notre étude, avec ces critères, on retrouve 7 ( soit 41%) cancers indolents, 3 étaient retrouvés lors de la deuxième biopsie, 3 lors de la troisième biopsie et le dernier lors de la quatrième biopsie. Ces résultats rejoignent d'autres publiés récemment<sup>41</sup>. Il faut noter que ces critères sont insuffisants pour affirmer l'indolence du cancer et les erreurs de classification sont estimées à 30%<sup>42</sup>.

### **Perspectives d'avenir : marqueurs urinaires génétiques (PCA3, gènes de fusion)**

La découverte du PSA en 1979 a révolutionné la prise en charge du cancer de la prostate. Il reste cependant un débat quant au seuil à partir duquel devrait s'effectuer la recherche du cancer de la prostate. La diminution de ce seuil entraîne une amélioration de la sensibilité au détriment de la spécificité et inversement. Pour affiner les performances diagnostiques du PSA total, des « dérivés » du PSA, mentionnés ci-dessus, ont été développés. Cependant toutes ces mesures ont des performances diagnostiques limitées ce qui a conduit à la recherche d'autres marqueurs du cancer de la prostate, indépendants du PSA<sup>43</sup>.

PCA3 est un ARN messager non codant, utilisé en temps que marqueur diagnostique de cancer prostatique par dosage dans les urines après toucher rectal<sup>44</sup>. PCA3 est indépendant du volume de la prostate et du taux de PSA. Il est significativement plus exprimé en cas de cancer prostatique qu'en cas d'hypertrophie bénigne de prostate<sup>45</sup>. Son taux est défini par le ratio de PCA3 ARNm / PSA ARNm. La sensibilité moyenne rapportée est de 69% et sa spécificité de 79%<sup>43</sup>. Pour Roobol<sup>46</sup>, est à noter une diminution du PCA3 de 73% chez 3 des 4 patients mis sous I5AR, avec une diminution du PSA de 70%.

Les modalités d'utilisation du PCA3 ne sont pas encore clairement définies

même si plusieurs études ont établi une corrélation entre le taux de PCA3 et le risque d'obtenir des biopsies positives<sup>43</sup>. Récemment, les résultats d'une large étude prospective multicentrique confirmant les apports des tests urinaires génétiques a été communiquée<sup>47</sup>.

La facilité de réalisation de ce test diagnostique peu invasif (recueil d'urines après expression prostatique) et ses performances diagnostiques indépendantes du PSA en font un test complémentaire intéressant dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate<sup>48</sup>. Le PCA3 est à intégrer dans des nomogrammes pour son utilisation clinique<sup>49</sup>. Cependant, le bénéfice des nouveaux tests (éviter des biopsies prostatiques) est à mettre en balance avec leur coût. Il est nécessaire de rationaliser la prescription de ces tests biologiques et de cibler des sous-populations auxquelles indiquer l'examen<sup>50</sup>.

## **CONCLUSION**

Dans notre étude, les cas étaient significativement plus jeunes, sans antécédent familial de la prostate et présentaient un toucher rectal non suspect avec un volume prostatique supérieur. Leur premier PSA étaient significativement plus bas, avec un rapport libre/total plus élevé et une densité plus faible.

Dans notre étude, un patient sur quatre environ ayant un PSA élevé et une première biopsie prostatique négative s'est vu découvrir un adénocarcinome prostatique sur les biopsies itératives. Ce cancer présentait des caractéristiques de meilleur pronostic que ceux des témoins à savoir une plus petite longueur de cancer par carotte et une plus petite somme de longueurs tumorales par biopsie, l'ensemble étant en faveur d'un plus faible volume tumoral chez les cas.

Nous proposons un algorithme de prise en charge des patients avec élévation des PSA et première biopsie prostatique négative en fonction de notre travail et de la littérature (cf. Annexe 3). On propose la réalisation d'une IRM prostatique : en cas de résultat suspect ou non informatif, on peut réaliser une deuxième biopsie prostatique. Si cette dernière revient négative, on peut alors décider d'un test aux inhibiteurs de la 5 alpha- réductase. Si celui-ci s'avère négatif, une troisième série de biopsie prostatique après une deuxième IRM prostatique peuvent être proposées. Cet algorithme de prise en charge est à confronter aux résultats d'autres études avec des populations plus larges.

## REFERENCES

- 1 : Plan cancer 2009-2013, Haute Autorité de Santé
  
- 2 : Stephen D. Mikolajczyk, Kathy M. Marker, Lisa S. Millar, Abhay Kumar, Mohammad S. Saedi, Janice K. Payne, Cindy L. Evans, Carlton L. Gasior, Harry J. Linton, Philip Carpenter, and Harry G. Rittenhouse. A Truncated Precursor Form of Prostate-specific Antigen Is a More Specific Serum Marker of Prostate Cancer, *Cancer Research* ( 2001) 61, 6958–6963
  
- 3 : Villiers Arnaud, Rébillard Xavier, Soulié Michel, Davin Jean Louis, Coloby Patrick, Moreau Jean Luc, Méjean Arnaud, Irani Jacques, Coulange Christian, Mangin Philippe. Dépistage du cancer de la prostate, *Progrès en Urologie* (2003) 13, 209-214
  
- 4 : Stroumbakis N, Cookson MS, Reuter VE et coll. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. *Urology* ( 1997) 49 suppl., 113-118
  
- 5 : Norberg M, Egevad L, Holmberg L et coll. The sextant protocol for ultrasound guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* ( 1997) 50 , 562-566
  
- 6 : Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy : a prospective study and review of the literature. *J Urol* (1998) 160, 2115-2120
  
- 7 : Tuttkka Makinen, Ansi Auvinen, Matti Hakama, Ulf-Hakan Stenman, Teuvo LJ Tammela. Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice : a prospective, controlled study, *Urology* (2002) 60, 846-850
  
- 8 : Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3, 4 : when should we stop? *J Urol* ( 2001) 166, 1679-1683

9 : Akinori Satoh, Kazuhiro Matsumoto, So Nakamura. Is interval from initial biopsy a significant predictor of prostate cancer at repeat biopsies? *Int J Urol* ( 2006) 13, 224-227

10 : Pietro Pepe, Francesco Aragona. Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation, *Urology* (2007) 70 : 1131-1135

11 : Minoru Horinaga, Jun Nakashima, Midori Ishibashi, Mototsugu Oya, Takashi Ohigashi, Ken Marumo, Masaru Murai. Clinical value of prostate specific antigen based parameters for the detection of prostate cancer on repeat biopsy : the usefulness of complexed prostate specific antigen adjusted for transition zone volume, *J Urol* ( 2002) 168, 986-990

12 : Michael B Pryor, Paul F. Schellhammer. The pursuit of prostate cancer in patients with a rising prostate specific antigen and multiple negative transrectal ultrasound guided prostate biopsies, *Clinical Prostate Cancer* ( 2002) 1-3, 172-176

13 : Fleshner N, Klotz L. Rôle of saturation biopsy in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology* ( 2002) 60, 93-97

14 : Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL et coll. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* ( 2001) 166, 86-92

15 : Walz J, Graefen M, Chun FK et coll. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* (2006) 50, 498-505

16 : Rabets JC, Jones JS, Patel A et coll. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol* ( 2004) 172, 94-97

17 : Rodriguez Alonso A, Gonzalez Blanco A, Pita Fernandez S et coll. Prostate cancer diagnosis using 24 cores extended biopsy. *Acta Urol Esp* (2005) 29, 934-942

- 18 : Jones JS, Oder M, Zippe CD. Saturation prostate biopsy with periprostatic block can be performed in office. J Urol ( 2002) 168, 2108- 2110
- 19 : Busby JE, Evans CP. Determining variables for repeat prostate biopsy. Prostate cancer and prostatic disease (2004) 7, 93-98
- 20 : Soo-Jeon Park, Hideaki Miyake, Isao Hara, Hiroshi Eto. Predictors of prostate cancer on repeat transrectal ultrasound-guided systematic prostate biopsy, J Urol ( 2003) 10, 68-71
- 21 : Machal Grepl, Vladimir Student, Tomas Furst, Jana Furstova. Prostate cancer detection yield in repeated biopsy, Biomed Pap Med (2009) 153-4, 297-302
- 22 : Masanori Nogushi, Junro Yahara, Hiroshi Koga, Osamu Nakashima, Shinshi Noda. Necessity of repeat biopsies in men for suspected prostate cancer, Int J Urol( 1999) 6, 7-12
- 23 : Bjorn Zackrisson, Gunnar Aus, Hans Lilja, Par Loding, Carl Gustaf Pihl, Jonas Hugosson. Follow up of men with elevated prostate specific antigen and one set of benign biopsies at prostate cancer screening, Eur Urol ( 2003) 43, 327-332
- 24 : Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumeguere T et coll. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. Eur Urol ( 2000) 38, 218-224
- 25 : Oesterling JE, Jacobson SJ, Chute CG et coll. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men : establishment of age specific reference ranges. JAMA (1993) 270, 860-864
- 26 : Kojima M, Troncoso P and Babaian RJ. Influence of non cancerous prostatic tissue volume on prostatic specific antigen. Urology ( 1998) 51, 293-299
- 27 : Dalton DL. Elevated serum prostate specific antigen due to acute bacterial prostatitis. Urology (1993) 33, 445-449

28 : Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA et coll. The effect of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol (1992) 147, 810-814

29 : Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D et coll. Prostate specific antigen and prostatitis: Effects of prostatitis on serum PSA in the human and non-human primate. Prostate (1992) 20, 105-111

30 : Koichi Okada, Munekado Kojima, Yoshio Naya, Kazumi Kamoi, Keiichi Yokoyama, Tetsuro Takamatsu, Tsuneharu Miki. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. Urology ( 2000) 55, 892-898

31 : Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Doré B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. J Urol (1997) 157-4,1301-3

32 : Alain Houlgatte, Sébastien Vincendeau, Xavier Durand, José Ramirez. Place du 2 pro PSA comme outil diagnostique du cancer de prostate. Prog Urol FMC (2011) 21-1, F8-F10

33 : Guess HA, Gormley GJ, Stoner E et coll. The effect of the finasteride on prostate specific antigen: review of available data. J Urol ( 1996) 155, 3-9

34 : Pim J.Van Leeuwen, Konrad Kolble, Hartwig Huland, Thomas Hambrock, Jelle Barentsz, Fritz H. Schroder. Prostate cancer détection and dutastéride : utility and limitations of prostate specific antigen in men with previous negative biopsies, Eur Urol (2011) 59, 183-190

35 : Liann Nicole Handel, Saurabh Agarwal, Stephen F. Schiff, Patrick J. Kelty, Steven I. Cohen. Can effect of finasteride on prostatic specific antigen be used to decrease repeat prostate biopsy? J Urol ( 2006) 68, 1220-1223

36 : Steven A.Kaplan, Mohamed A Ghafar, Michael A. Volpe, John S. Lam, Debra Fromer, Alexis E.Te. PSA response to finasteride challenge in men with serum PSA greater than 4 ng/mL and previous negative prostate biopsy : preliminary study, Urology (2002) 60, 464-468

37 :Steven J Hudak, Javier Hernandez, and Ian M Thompson. Role of 5 alpha-reductase inhibitors in the management of prostate cancer. Clin Interv Aging (2006) 1-4, 425-431

38 : Pim J. van Leeuwen, Konrad Kolble, Hartwig Huland, Thomas Hambrock, Jelle Barentsz, Fritz H. Schroder. Prostate Cancer Detection and Dutasteride: Utility and Limitations of Prostate-Specific Antigen in Men with Previous Negative Biopsies, Eur Urol ( 2011) 59, 183-190

39 : Nathan Lawrentschuk, Neil Fleshner. The rôle of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate specific antigen levels, BJU int (2009) 103, 730-733

40 : Guillaume Ploussard, Jonathan I.Epstein, Rodolfo Montironi, Peter R.Caroll, Manfred Wirth, Marc Olivier Grimm, Anders S.Bjartell, Francesco Montorsi, Stephen J.Freedland, Andreas Erbersdobler, Theodorus H.van der Kwast. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer, Eur Urol ( 2011) 60, 291-303

41 : Resnick MJ, Lee DJ, Magerfleisch L, Vanarsdalen KN, Tomaszewski JE, Wein AJ, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Repeat prostate biopsy and the incremental risk of clinically insignificant prostate cancer. Urology (2011) 77-3, 548-52

42 : Klotz L. Active surveillance for prostate cancer : patient selection and management. Curr Oncol (2010) 17-2,:S11-7

43 : Rou Wang, Arul M. Chinnaiyan, Rodney L. Dunn, Kirk J. Wojno, John T. Wei. Rational approach to implementation of PCA3 into clinical care. Cancer (2009) 115-17,3879-3886

44 : Martijn PMQ van Gils, Hessels Daphne, W Pim Peelen, Henk Vergunst, Peter FA Mulders, Jack A Schalken. Preliminary evaluation of the effect of dutasteride on PCA3 in post-DRE urine sediments: a randomized, open-label, parallel-group pilot study, Prostate (2009) 69, 1624-34

45 : Floriano Sanchez E, Cardenas Rodriguez N, Castro Marin M, Alvarez Grave P, Lara Padilla E. DD3<sup>PCA3</sup> gene expression in cancer and prostatic hyperplasia, Clin Invest Med (2009) 32 -6, E258-264

46 : Monique J Roobol, Fritz H Schroder, Geert J.L.H. Van Leenders, Daphne Hessels, Roderick C.N. Van der Bergh, Tineke Wolters, Pim van Leeuwen. Performance of prostate cancer antigen 3 ( PCA3) and prostate specific antigen in prescreened men : reproductibility and detection characteristics for prostate cancer patients with high PCA3 scores (  $\geq 100$ ). Eur Urol (2010) 58-6, 893-899

47 : Daniel W. Lin. Urinary TMPRSS2: Use of ERG and PCA3 to predict tumor volume and Gleason grade in an active surveillance cohort-Results from the Canary/EDRN Prostate Active Surveillance Study. Oral Abstract ASCO GU (2012) Session A

48 : J Ruiz Aragon, S Marquez Pelaez. Assessment of the PCA3 test for prostate cancer diagnosis : a systematic review and meta analysis. Actas Urol Esp (2010) 34-4, 346-355

49 : Marco Auprich, Alexander Haese, Jochen Walz, Karl Pummer, Alexandre de la Taille, Markus Graefen, Theo de Reijke, Margit Fisch, Paul Kil, Paolo Gontero, Jacques Irani, Felix K.-H. Chun. External Validation of Urinary PCA3-Based Nomograms to Individually Predict Prostate Biopsy Outcome. Eur Urol (2010) 58, 727-732

50 : T. Bessede, B. Malavaud. Les nouveaux marqueurs biologiques du cancer de la prostate. Prog Urol (2011) 21-2, S63-S67

## ANNEXES

### Annexe 1 : Questionnaire adressé aux patients perdus de vue

Poitiers, le / / 2010

Monsieur,

Vous avez été suivi dans le service d'Urologie du CHU de Poitiers pour une élévation chronique du taux de PSA. Depuis votre dernière consultation dans le service, vous avez peut-être poursuivi la surveillance par l'intermédiaire de votre médecin traitant. Merci de bien vouloir remplir le questionnaire ci-dessous qui sera ajouté à votre dossier médical, et de le renvoyer dans l'enveloppe ci-jointe.

NOM :

PRENOM :

AVEZ-VOUS POURSUIVI LA SURVEILLANCE DU PSA DEPUIS LA DERNIERE CONSULTATION ?

OUI

NON

SI OUI, DERNIERS DOSAGES DU PSA AVEC DATE DU PRELEVEMENT :

- \_\_\_\_\_ : PSA =

- \_\_\_\_\_ : PSA =

- \_\_\_\_\_ : PSA =

DE NOUVELLES BIOPSIES ONT-ELLES ETE EFFECTUEES ?

OUI

NON

SI OUI, UN CANCER DE LA PROSTATE A-T-IL ETE DIAGNOSTIQUE ?

OUI

NON

## Annexe 2 : Fiche d'information de l'Association Française d'Urologie



Association  
Française  
d'Urologie  
www.afufrance.org

Cette fiche d'information, rédigée par l'Association Française d'Urologie\*, est destinée aux patients ainsi qu'aux usagers du système de santé.

Remise lors de votre consultation d'urologie avant de pratiquer un acte à visée diagnostique ou thérapeutique, elle est destinée à vous aider à mieux comprendre l'information délivrée par votre Urologue. Il vous a expliqué la pathologie dont vous souffrez ou dont il doit faire le diagnostic. Il vous a exposé les différentes modalités et alternatives de prise en charge et de traitement et les conséquences prévisibles en cas de refus de l'acte proposé.

Vous sont exposés ici les raisons de l'acte que va pratiquer votre urologue, son déroulement, les conséquences habituelles et les risques fréquents ou graves normalement prévisibles. Les conditions du suivi après examen ou intervention sont aussi précisées.

Ce document, complémentaire de l'information orale que vous avez reçue, vous permet donc le délai de réflexion nécessaire et une prise de décision partagée avec votre urologue.

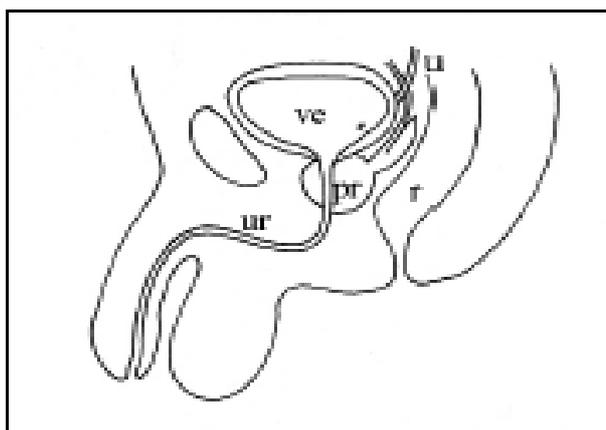
### BIOPSIES PROSTATIQUES

L'examen qui vous est proposé a pour objectif de réaliser des prélèvements de votre prostate pour en faire une analyse au microscope. S'il en résulte un diagnostic de cancer, votre urologue vous expliquera les différentes possibilités de traitement. Une biopsie négative ne peut cependant pas exclure définitivement l'existence d'un cancer.

#### LA PROSTATE

La prostate est une glande située chez l'homme sous la vessie et contre le rectum. Son rôle est de participer à la formation du sperme.

Légende : pr : prostate, r : rectum, u : uretère, ur : urètre, ve : vessie



#### POURQUOI CES BIOPSIES ?

Une anomalie de votre prostate a été détectée par le toucher rectal et / ou votre taux de PSA sanguin est considéré comme élevé. Différentes affections de la prostate peuvent correspondre à ces anomalies. L'examen au microscope du tissu prélevé est nécessaire pour établir un diagnostic exact.

L'absence de diagnostic précis et donc de traitement adapté vous exposerait au risque de laisser évoluer une lésion dangereuse, éventuellement cancéreuse ou susceptible de le devenir.

## **EXISTE-T-IL D'AUTRES POSSIBILITÉS ?**

L'examen qui vous est proposé est le moyen le plus simple de prélever des fragments de prostate et de permettre l'analyse du tissu prostatique.

## **EXPLICATION ET PRÉPARATION DU GESTE**

La biopsie consiste à prélever sous guidage échographique des fragments de la prostate à l'aide d'une aiguille en passant à travers la paroi rectale. Ces fragments sont ensuite envoyés au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse. L'inconfort lié à la sonde d'échographie passant dans l'anus est modéré et supportable. Dans la modalité habituelle, une anesthésie locale par ponction trans-rectale ou autre méthode est réalisée pour rendre les biopsies non douloureuses. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour cet examen.

Une ordonnance vous est remise pour acheter en pharmacie un traitement antibiotique en une prise à prendre avant la biopsie (antibioprophylaxie). Ce traitement a pour but de réduire le risque d'infection prostatique après l'examen. Parfois un lavement rectal, ou un suppositoire vous seront prescrits pour éviter la présence de selles dans le rectum lors de l'examen.

En cas de suspicion clinique d'infection urinaire, une analyse d'urine au laboratoire sera prescrite et réalisée avant la biopsie. S'il existe une infection urinaire, la biopsie sera différée. Si vous prenez un traitement pour fluidifier le sang ou un anticoagulant, si vous êtes porteur d'un stent cardiaque ou si vous êtes allergique vous devez en informer votre urologue. Certains traitements pourront être modifiés ou arrêtés.

## **RÉALISATION TECHNIQUE**

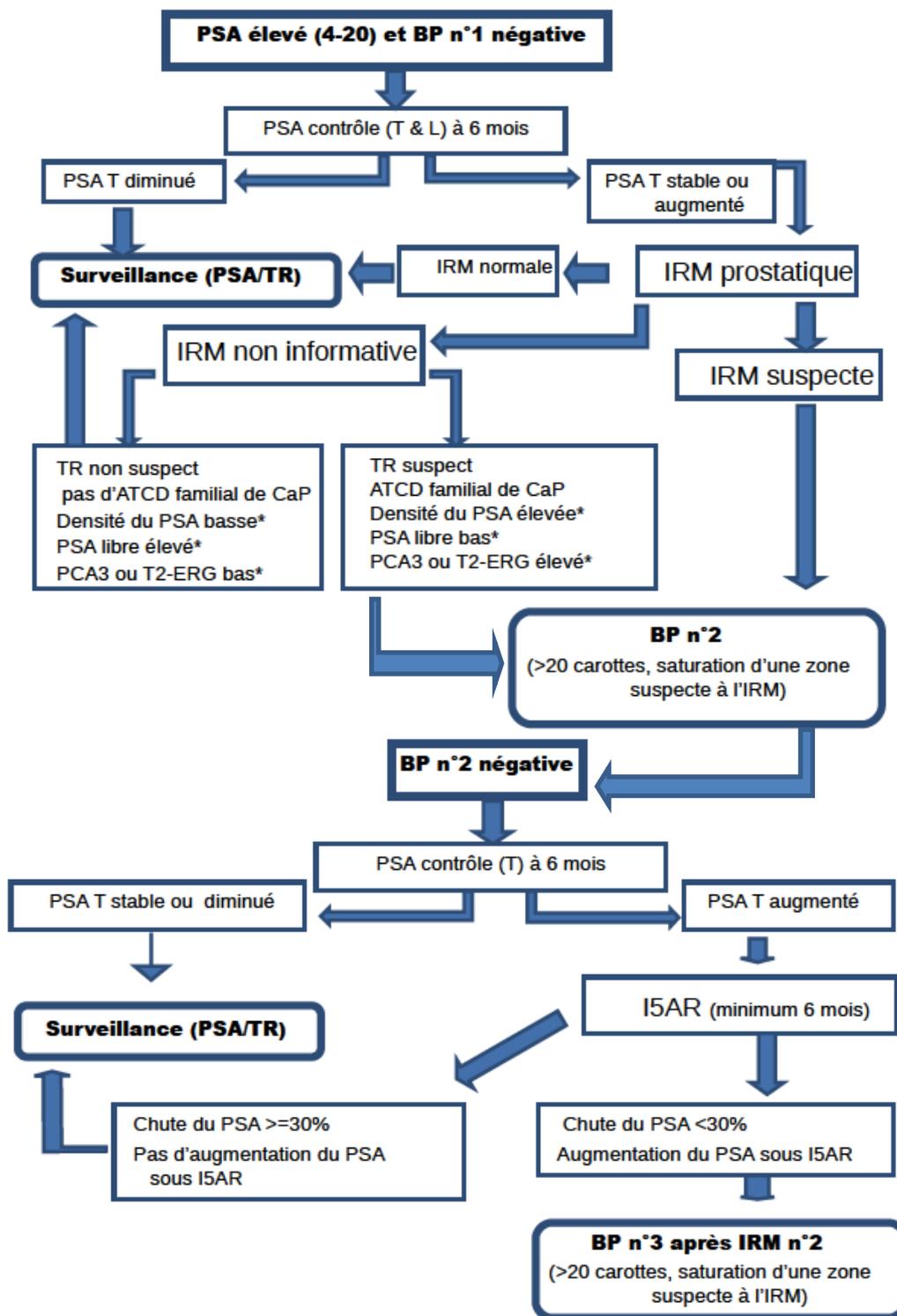
L'urologue introduit par l'anus la sonde d'échographie, protégée, lubrifiée, et équipée d'un système de visée. Il peut alors effectuer l'anesthésie locale et les biopsies (10 à 12 prélèvements habituellement). L'aiguille est actionnée par un mécanisme de déclenchement qui produit un claquement sec. Ce bruit peut vous surprendre la première fois, mais la ponction elle-même est peu douloureuse.

Lorsque la série de ponctions est terminée, il vous est recommandé de rester allongé quelques minutes encore, car un lever brutal pourrait provoquer un malaise. Le résultat des biopsies ne sera communiqué par le laboratoire à votre urologue qu'après un délai de quelques jours. Votre urologue aura convenu avec vous de la manière dont il vous fera connaître les résultats.

## **SUITES HABITUELLES**

Des saignements sont fréquents durant quelques jours dans les selles et dans l'urine, et pendant plusieurs semaines dans le sperme.

**Annexe 3 : Algorithmme de prise en charge des patients présentant une première biopsie prostatique négative dans un contexte d'élévation des PSA.**



\* : pas de valeur seuil en fonction du contexte.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. M...' with a long horizontal stroke extending to the right.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de TOURS**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

**Faculté de Médecine de TOURS**

**FLOC'H Aurélie Paule**

*53 pages – 9 tableaux*

**Thèse n°**

**Résumé :**

**Introduction** L'association d'un antigène spécifique de la prostate (PSA) élevé et d'une biopsie prostatique (BP) négative peut relever soit d'un faux négatif de la BP qui méconnaît un cancer de la prostate (CaP) soit d'un faux positif du PSA dont l'augmentation ne serait pas en rapport avec un CaP. L'objectif de cette étude était d'analyser un groupe de patients ayant eu d'une part une 1<sup>ère</sup> BP négative pour un PSA élevé et d'autre part au moins une BP supplémentaire et de comparer ces cas à des témoins ayant eu le diagnostic de CaP dès la 1<sup>ère</sup> BP. **Méthodes** Etude rétrospective monocentrique évaluant des patients consécutifs ayant un PSA > 4 ng/ml sans signe clinique de CaP. **Résultats** L'évaluation a porté sur 138 patients dont 63 cas (1<sup>ère</sup> BP négative et au moins une biopsie ultérieure) comparés à 75 témoins (1<sup>ère</sup> BP d'emblée positive). Comparés aux témoins, les cas étaient plus jeunes et présentaient plus souvent un toucher rectal normal. Leur volume prostatique était plus important et leur chiffre de PSA avant la 1<sup>ère</sup> BP plus bas: ceci correspondait à une densité du PSA plus faible. Les cas avaient une proportion de PSA libre plus élevée. Parmi les 63 cas, 17 (27%) ont eu une BP positive ultérieurement. Le CaP a été découvert lors de la 2<sup>ème</sup> (7/64), 3<sup>ème</sup> (6/31), 4<sup>ème</sup> (3/9) et 6<sup>ème</sup> (1/1) BP. Parmi ces cas avec CaP, la longueur de cancer par carotte envahie et la longueur totale de cancer sur l'ensemble de la BP étaient plus petites que chez les témoins, témoignant d'un volume tumoral moins important. Dans 76% des cas, le score de Gleason chez les cas était de 6 ou moins. Les autres paramètres évalués n'apportaient pas d'information supplémentaire avec les réserves méthodologiques. **Conclusion** Dans notre étude, un patient sur quatre environ ayant un PSA élevé et une 1<sup>ère</sup> BP négative s'est vu découvrir un CaP sur les biopsies itératives. Ce cancer présentait des caractéristiques de meilleur pronostic que ceux des témoins. Nous proposons un algorithme de prise en charge des patients avec PSA élevé et 1<sup>ère</sup> BP négative en fonction de notre travail et de la littérature.

**Mots clés** : adénocarcinome prostatique, antigène spécifique de la prostate, biopsies prostatiques.

**Jury :**

Président : Monsieur le Professeur DORÉ  
Membres : Monsieur le Professeur HAILLOT  
Monsieur le Professeur IRANI  
Monsieur le Professeur HUTEN

**Date de la soutenance** : 7 juin 2012