

FACULTE DE MEDECINE DE BOBIGNY
LEONARD DE VINCI
UNIVERSITE PARIS 13

Année 2008

N°

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT**

Par

Melle YEU Charlette

Née le 20 février 1976 à Domont

Présentée et soutenue publiquement le 11 juillet 2008

**ELEMENTS INTERVENANT DANS LA DECISION MEDICALE
EN MEDECINE GENERALE : EXEMPLE DU DEPISTAGE DU
CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DES PSA**

Président de Thèse : Professeur LAZARUS

Directeur de Thèse : Docteur GRUNBERG

Rapporteur de Thèse : Professeur DHOTE

Membre du Jury : Professeur KRIVITZKY

Membre du Jury : Docteur ABECASSIS

Monsieur le Professeur Antoine LAZARUS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Santé Publique et Médecine Sociale, Hôpital Avicenne

Directeur du département de santé publique et médecine sociale Université Paris 13

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et du temps que vous m'accordez

Merci de vos enseignements qui, tout au long de mes études, ont enrichi ma vision de la médecine.

Monsieur le Professeur Robin DHOTE
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Médecine Interne, Hôpital Avicenne

Merci d'avoir eu la gentillesse, sans me connaître, de bien vouloir être le rapporteur de cette thèse.
Merci d'avoir accepté de m'accorder de votre temps.

Monsieur le Professeur Alain KRIVITZKY
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service de Médecine Interne, Hôpital Avicenne
Endocrinologie, Hypertension artérielle, Médecine interne

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse et de m'accorder de votre temps
Ancienne externe de votre service, je vous remercie de la gentillesse et de la disponibilité dont vous avez
toujours fait preuve

Monsieur le Docteur Rémi ABECASSIS

Urologie

Ancien chef de service d'Urologie, Hôpital de Montfermeil

Merci d'avoir eu la gentillesse d'accepter sans me connaître de juger cette thèse

Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail et de m'accorder de votre temps

Monsieur le Docteur Philippe GRUNBERG

Médecine générale

Praticien attaché à la consultation d'addictologie l'Hôpital de Montfermeil

Enseignant et maître de stage

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et du temps que tu y as consacré

Merci de ta disponibilité, de tes conseils et de ta confiance

Je tiens à remercier le Docteur Philippe FOUCRAS, le Docteur Dominique DUPAGNE et le Docteur Hugues RAYBAUD, modérateurs des listes Formindep, MG Clinique et MG List, d'avoir autorisé le questionnaire sur leur liste de diffusion et ainsi permis la réalisation du sondage.

Merci à Laurent DILAIN d'avoir palié à mes faiblesses informatiques en configurant le questionnaire et sa mise en ligne sur Internet.

Merci à ma famille, mes parents, Mathieu, Ethan pour leur amour et leur soutien de chaque instant.

SOMMAIRE

ELEMENTS INTERVENANT DANS LA DECISION MEDICALE : EXEMPLE DU DEPISTAGE DU CANCER PROSTATIQUE PAR DOSAGE DES PSA

INTRODUCTION	14
I. DONNEES ACTUELLES DE LA SCIENCE	16
<u>I.1. LE CANCER DE LA PROSTATE</u>	17
<u>I.1.A EPIDÉMIOLOGIE</u>	17
	17
<u>I.1.A.1. Taux d'incidence et de mortalité en France</u>	17
> INCIDENCE	17
> MORTALITÉ	17
<u>I.1.A.2. Position mondiale</u>	18
<u>I.1.B. FACTEURS DE RISQUE</u>	19
<u>I.1.B.1. Age</u>	19
<u>I.1.B.2. Hérité</u>	19
<u>I.1.B.3. Origine ethnique et conditions socio-économiques</u>	20

I.1.B.4. Infectieux.....	20
I.1.B.5. Hormonaux.....	20
I.1.B.6. Chimiques.....	20
I.1.B.7. Autres, Sans preuve d'influence.....	21
<u>I.1.C. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE</u>	22
I.1.C.1.Cancer globalement peu agressif.....	22
I.1.C.2. Pronostic d'évolution.....	22
➤ TAUX DE PSA.....	22
➤ STADE.....	23
➤ VOLUME TUMORAL.....	23
➤ DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE.....	23
➤ TABLEAU DE PARTIN.....	25
<u>I.1.D. ATTITUDES THÉRAPEUTIQUES ET IATROGÉNIE</u>	26
I.1.D.1 Propositions thérapeutiques.....	26
➤ PROSTATECTOMIE.....	26
➤ RADIOTHÉRAPIE EXTERNE.....	26
➤ CURIETHERAPIE.....	26
➤ HORMONOTHÉRAPIE.....	27
➤ ULTRASON FOCALISÉS HAUTE INTENSITE TRANSRECTAUX.....	27
➤ AUTRES TECHNIQUES.....	28
I.1.D.2. Abstention thérapeutique et surveillance active.....	28
<u>I.2. LE DEPISTAGE : GENERALITÉS</u>	30
<u>I.2.A DÉFINITIONS</u>	30
<u>I.2.B. EVALUATION D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE</u>	31
<u>I.3. OUTILS DE DÉPISTAGE</u>	33

<u>I.3.A. TOUCHER RECTAL</u>	33
<u>I.3.B. DOSAGE SANGUIN DES PSA</u>	33
I.3.B.1. Dosage PSA sérique.....	34
➤ COMBINAISON TR ET PSA.....	35
➤ LE SEUIL.....	36
➤ LA FRÉQUENCE DE DOSAGE	36
I.3.B.2. Ajustement en fonction de l'âge.....	36
I.3.B.3. Dosage des PSA libres.....	36
I.3.B.4. Dosage de la densité de la prostate.....	37
I.3.B.5. Calcul de la vélocité des PSA.....	37
<u>I.3.C. BIOPSIES</u>	37
<u>I.3.D. AUTRES</u>	38
<u>I.4. LES RECOMMANDATIONS SUR LE DEPISTAGE DU CANCER</u>	
<u>I.4.A. LES ARGUMENTS DE LA CONTROVERSE</u>	38
I.4.A.1. Le cancer de la prostate, une priorité en santé publique ?	38
I.4.A.2. Existence d'un moyen de dépistage.....	39
I.4.A.3. Problème de la performance du dosage sanguin des PSA pour le dépistage.....	39
I.4.A.4. Problème du surdiagnostic.....	39
I.4.A.5. La question de l'efficacité des traitements.....	42
I.4.A.6. Efficacité du dépistage en terme de réduction des mortalités globale et spécifique.....	42
I.4.A.7. Introgénie et qualité de vie.....	46

<u>I.4.B RECOMMANDATIONS DE L'HAS</u>	47
<u>I.4.C. RECOMMANDATIONS DE L'AFU</u>	48
<u>I.4.D. POSITIONS INTERNATIONALES</u>	48
<u>I.4.E. AU TOTAL</u>	51
<u>II. AUTRES ELEMENTS INTERVENANT DANS LA DECISION MEDICALE</u>	53
<u>II.1. RELATION MÉDECIN-MALADE</u>	54
<u>II.1.A ANALYSE DES PRATIQUES MEDICALES CONCERNANT LE DEPISTAGE DU CANCER PROSTATIQUE</u>	54
<u>II.1.A.1. Questionnaire</u>	54
➤ OBJECTIF.....	54
➤ MÉTHODOLOGIE.....	55
➤ RÉSULTATS DU SONDAGE.....	55
<u>II.1.A.2. Discussion :</u>	57
➤ ANALYSE CRITIQUE	57
➤ PRATIQUE MÉDICALE.....	58
➤ SOURCES D'INFORMATION.....	61
➤ IMPACT DE L'INFORMATION	64
<u>II.1.B. ELEMENTS D'INFORMATION DES MEDECINS</u>	65
<u>II.1.B.1. Recommandations</u>	65
➤ QUE SONT LES RECOMMANDATIONS ?	65
➤ APPLICATION DES RECOMMANDATIONS.....	66
➤ PROBLÈME DES CONTROVERSES.....	68
<u>II.1.B.2. Pression commerciale</u>	70
➤ PRESSE MÉDICALISÉE.....	70
➤ VISITEURS MÉDICAUX.....	71
<u>II.1.B.3. Constats sur l'information des médecins :</u>	74

➤ PREMIER CONSTAT.....	74
➤ DEUXIÈME CONSTAT.....	75
➤ TROISIÈME CONSTAT.....	75
➤ QUATRIÈME CONSTAT.....	75
➤ CINQUIÈME CONSTAT.....	76
II.1.C. ELEMENTS D'INFORMATION DES PATIENTS :	76
II.1.C.1. La décision partagée.....	76
II.1.C.2. Information par les médecins généralistes.....	77
II.1.C.3. Autres sources.....	78
➤ INSTITUTIONS DE SANTÉ.....	78
➤ SITES MÉDICAUX SUR INTERNET.....	79
II.1.D DIMENSION HUMAINE :	82
II.1.D.1. Subjectivité du patient.....	
➤ REPRÉSENTATION DE LA MALADIE.....	82
➤ PORTER LA RESPONSABILITÉ.....	82
➤ FACTEUR TEMPS.....	83
II.1.D.2. Subjectivité du médecin.....	83
II. 2. LES CONTRAINTES LIÉES AU DÉPISTAGE	85
II.2.A COÛT DU DÉPISTAGE	85
II.2.B. CONTRAINTE DE TEMPS	86
II.2.C. CONTRAINTE MÉDICO-LÉGALE	87
II.2.C.1. Modification socio-culturelle.....	88
II.2.C.2. Impact sur la pratique.....	88
II.2.C.3. Impact juridique.....	88

<u>II. 3. EVOLUTION DE LA SOCIETE</u>	90
<u>II.3.A. DICTATURE DE L'ACTIVISME</u>	90
II.3.A.1. Les exigences.....	90
II.3.A.2. La désinformation.....	91
<u>II.3.B. LES CONTRE POUVOIRS</u>	91
CONCLUSION	94
Liste des abréviations	97
ANNEXES	98
Annexe 1 : Niveaux de preuves.....	99
Annexe 2 : Classification TNM.....	10
Annexe 3 : Score de Gleason.....	10
Annexe 4 : Tableaux de Partin.....	10
Annexe 5 : Tableau simplifié des stratégies de prise en charge thérapeutique.....	10
Annexe 6 : Critères de dépistage de l'OMS.....	10
Annexe 7 : Questionnaire adressé aux médecins généralistes.....	10
Annexe 8 : Audience de la presse médicale.....	10
Annexe 9 : Actions promotionnelles de l'industrie pharmaceutique en France.....	10
Annexe 10 : Règlement de la publicité pharmaceutique.....	10
Annexe 11 : Sources d'information des patients.....	11
Annexe 12 : Affiches de campagnes de l'AFU pour le dépistage.....	11
Annexe 13 : 8 Principes du HONcode.....	11
Annexe 14 : Charte du Formindep.....	11
Serment d'Hippocrate	11
BIBLIOGRAPHIE	11

INTRODUCTION

Selon l'article 8 du code de déontologie médicale : « Le médecin doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ». (1)

La décision médicale résulte de l'interaction de 3 types de facteurs :

- Les données actuelles de la science, avec leur degré de certitude et d'incertitude. Ces données sont issues de différentes études, possédant chacune un niveau de preuves variable et donnant lieu à des recommandations qui peuvent parfois être contradictoires.
- Les données de la relation médecin-patient qui font intervenir des éléments subjectifs de la part des deux acteurs de ce dialogue. Il existe une interaction entre le médecin et le patient mais aussi une influence du monde extérieur.
- Les contraintes du moment qui incluent le facteur coût, le facteur temps et le facteur médico-légal.

Il existe de nombreuses situations où la décision ne coule pas de source : Soit que les recommandations ne sont pas claires, ou peu diffusées, voire contradictoires, soit que les conditions de la relation médecin-patient ou les contraintes locales ne permettent pas de les appliquer simplement :

Citons la vaccination contre l'hépatite B, le traitement hormonal substitutif de la ménopause, le traitement de la maladie d'Alzheimer et le dépistage de certains cancers.

Nous avons choisi le problème du dépistage du cancer de la prostate car il paraît exemplaire de l'embarras dans lequel se trouve le médecin généraliste, devant la décision à prendre d'effectuer ou non le dosage des PSA.

Quels sont les arguments avancés par les institutions ?

Nous avons d'abord effectué une recherche des connaissances actuelles de la science sur le sujet : Le cancer de la prostate, les outils de dépistage, les recommandations des différentes organisations professionnelles et leurs points de désaccord.

Quelle est l'attitude pratique des médecins ? Quels sont les éléments qui peuvent influencer leur choix ?

Une revue de la littérature et un sondage auprès de médecins généralistes nous ont permis de connaître leurs pratiques de dépistage, parfois hétérogènes. Nous avons exploré l'influence de la relation médecin-malade sur la décision médicale : D'une part les éléments d'information de chacun sur lesquels interfère la pression commerciale et médiatique, et d'autre part la dimension humaine.

Nous avons ensuite évoqué les contraintes pouvant encore intervenir dans la décision : le coût du dépistage, la contrainte de temps et enfin l'aspect médico-légal.

L'objectif de cette thèse est d'explorer les divergences entre les recommandations et la pratique, et d'apporter des éléments de réflexion sur notre exercice et notre système de soins. Dans la confusion des recommandations, les médecins sont déroutés et leur position délicate. Il paraît vraisemblable que les facteurs autres que scientifiques prennent ici toute leur importance, révélant les ambiguïtés et parfois les déviances d'une société en plein développement.

I. DONNEES ACTUELLES DE LA SCIENCE

I.1. LE CANCER DE LA PROSTATE

I.1.A EPIDÉMIOLOGIE

Le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans et représente la 2^{ème} cause de mortalité par cancer chez l'homme après cancer pulmonaire. (2 p 10, 3 p 917, 4 et 5).

1 homme sur 8 (près de 13%) est concerné par le cancer de la prostate au cours de sa vie (3 p 917, 6) en France. L'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans (3 p 917), et 85% cancers sont diagnostiqués après 65 ans.

Rare avant 50 ans (0,3%), il touche 292/100 000 hommes entre 60 et 64 ans et 1196/100 000 hommes entre 80 et 84 ans (6)

Ce cancer est responsable de 3,4% des décès masculins (7) et se place au 4^e rang (soit 11%) des causes de décès par cancer de la population française et mondiale après les cancers pulmonaire, des voies digestives, du sein. 75% des décès surviennent au-delà de 75 ans et moins de 10% sont observés avant 65 ans. En terme d'années perdues il est moins agressif que les cancers pulmonaire et colo-rectal : Perte de 3,8 à 5,2 ans pour un patient présentant un cancer localisé par rapport à un individu sain (8) et négligeable (de l'ordre de 0,8%) avant 75 ans (3, 9,10).

I.1.A.1. Taux d'incidence et de mortalité en France

➤ INCIDENCE

Forte augmentation du taux d'incidence sur 20 ans (10 000 nouveaux cas en 1980, 40 000 en 2000) à raison de 5,33 % par an en moyenne (2). Augmentation de 7,9 % par an entre 1995 et 2000 (3) et 8,5 % entre 2000 et 2005 (11)

Phénomène expliqué par le vieillissement de la population et le diagnostic accru (élargissement de la pratique de dépistage, analyse anatomo-pathologique des adénomes de prostate réséqués)

En 2000 :

On impute au cancer de la prostate 40 000 nouveaux cas/an soit 25% des nouveaux cas de cancers masculins. Le taux brut est de 141,4/100 000 hommes

Le taux d'incidence standardisé à la population Européenne est de 118,11/100 000 hommes

Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale correspond à 75,3/100 000 hommes (12)

➤ MORTALITÉ

En 2000, le taux brut est de 35,1/100 000 hommes avec 10 000 décès/an soit 10% des décès par cancers chez l'homme (2 p 10, 3 p 917, 5)

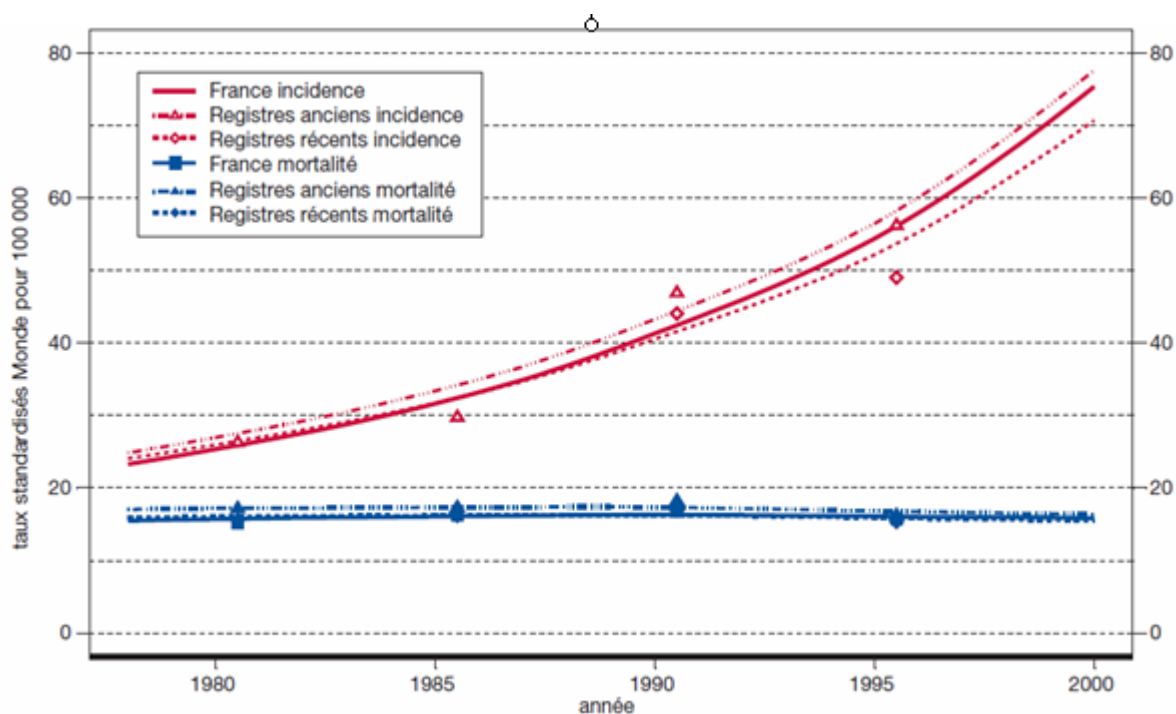
Le taux de mortalité standardisé à la population Européenne est de 27,8/100 000 hommes (12).

Le taux de mortalité standardisé à la population mondiale est de 15,9/100 000 hommes

Faible augmentation de la mortalité spécifique, de 0,17 % sur 20 ans (1980-2000) (2, 3, 5), expliquée par le vieillissement de la population (augmentation de l'incidence mais relative stabilité de la mortalité corrélée à l'âge)

En réalité, le taux de mortalité accuse une diminution depuis 1990 (2, 4, 5, 12) : Passage du taux de mortalité standardisé à la population mondiale de 16,3/100 000 hommes en 1990 à 15,9/100 000 en 2000 selon les données du CépiDC (2, 4, 5)

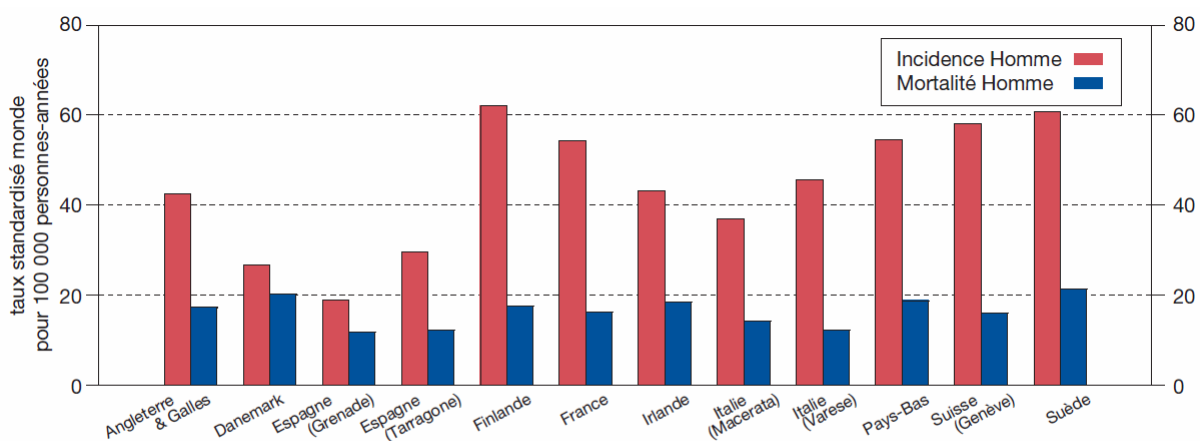
Figure 1 : TENDANCE CHRONOLOGIQUE DE L'INCIDENCE ET LA MORTALITE DU CANCER DE LA PROSTATE EN FRANCE ENTRE 1980 ET 2000 (12)



Entre 2000 et 2005, le taux d'incidence standardisé est passé de **75,3/100 000** hommes à **121,2/100 000** avec 62 245 nouveaux cas et le taux de mortalité standardisé de **15,3/100 000** à **13,5/100 000** avec 9 202 décès (11)

1.1.A.2. Position mondiale

Figure 2 : INCIDENCE ET MORTALITE DU CANCER DE LA PROSTATE EN 1995 EN EUROPE (12)



La France fait partie des pays d'Europe où l'incidence est la plus élevée.

En 1999 (chiffres de la DGS), l'incidence est la plus forte en Finlande (101/100 000 hommes), en Suède et aux USA (Avant les Pays bas, la Belgique, l'Irlande, l'Allemagne, l'Autriche, la France)

Le Danemark présente une incidence 3 fois plus faible qu'en France, ainsi que la Grèce (24/100 000 hommes).

Les taux de mortalité sont relativement homogènes dans tous ces pays (Le plus élevé en Suède avec 36/100 000 hommes, le plus faible en Grèce avec 17/100 000 hommes en 1999) et ont diminué aux USA, au Royaume-Uni, au Canada, en Italie et en Autriche.

I.1.B. FACTEURS DE RISQUE

Validité des affirmations évaluée par grade de niveaux de preuve scientifique (**Annexe 1**)

I.1.B.1. Age

L'âge est le facteur de risque le plus important. Des cellules pré-néoplasiques sont retrouvées dès l'âge de 30 ans sur des pièces d'autopsie. Rarement diagnostiqués avant 50 ans, l'incidence des cancers de la prostate augmente pour atteindre la moitié des hommes de 80 ans, même si la plupart sont infra-cliniques. (2)

I.1.B.2. Héritéité (2 p82-89):

Il n'y a pas un gène identifié mais plusieurs gènes qui n'expliquent pas à eux seuls les formes familiales. La forme précoce (≤ 55 ans) serait autosomique dominante et la forme tardive (> 55 ans) autosomique récessive ou liée à l'X. Il existerait un lien possible entre cancer du sein et cancer de la prostate sur le gène BRCA2. (2)

L'exposition à un risque de cancer prostatique familial dépendrait du nombre de parents atteints (**niveau de preuve 3**) et du lien de parenté :

- Les formes sporadiques représentent 70 à 80% des cancers de la prostate
- Les formes familiales (existence d'1 ATCD familial ou plus) représentent 5 à 25% des cancers de la prostate (**niveau de preuve 2**)
- Les formes héréditaires = 3 cas au 1^{er} ou 2^{ème} degré, existence d'un cancer dans 3 générations ou 2 cas survenus avant 55 ans. Cette forme représente 5 à 10% des cancers de la prostate et 30 à 40% des cancers précoces.

Pour les formes familiales, le risque relatif est de 1,7 à 2,7 en cas d'atteinte d'un parent au second degré. Le risque se trouve multiplié par 2 à 3,5 en cas d'atteinte au premier degré (**niveau de preuve 2**) selon l'HAS et par 5 selon l'AFU.

La majorité des études s'accordent pour dire qu'il est plus important encore s'il s'agit d'un ou plusieurs frère(s) (1,4 à 6,5) que du père (1,2 à 3,8).

Pour les formes héréditaires, le risque relatif est multiplié par 10 (**niveau de preuve 3**) selon l'HAS et par 10 à 20 selon AFU, mais aucun des deux organismes ne citent de références.

Si la fréquence d'apparition est clairement plus importante en cas d'antécédents familiaux (formes familiale ou héréditaire), la gravité (différentiation histologique comme stade clinique et taux de survie globale et spécifique) est similaire à celle des cas sporadiques (**niveau de preuve 2**).

Même si quelques études semblent montrer une apparition légèrement antérieure à la moyenne de 2 à 5 ans, le développement du cancer de la prostate dans les formes familiales n'est pas de façon significative plus précoce (**niveau de preuve 3**)

I.1.B.3. Origines ethniques et conditions socio-économiques (2 p89-93, 3):

Sont concernés par le cancer de la prostate 1,8 chinois de Taïwan pour 50 européens et 90 noirs américains.

L'ethnie Africaine est la plus exposée, non seulement en fréquence (incidence x 2 selon AFU) mais aussi en précocité (âge plus précoce de 1 à 4,5 ans) et en gravité au moment du diagnostic (stade plus avancé mis en évidence pour score de Gleason > 7) (**niveau de preuve 3**)

D'après les registres SEER : Cancers plus fréquents, plus précoces et plus graves, possiblement en relation outre des facteurs génétiques avec les conditions socio-économiques

Chez l'ethnie asiatique, la moins touchée, une étude comparative de la population Japonaise locale et immigrée a mis en évidence une incidence 3 fois plus élevée chez les Japonais vivant aux Etats-Unis. Leurs conditions de vie seraient donc à priori plus en cause que leur origine ethnique (2 p.90).

I.1.B.4. Infectieux (2 p94)

Les ATCD bactériens comme la syphilis (RR 2,3) et gonococcies (RR 1,3) sont mis en évidence comme étant des facteurs de risque (**niveau de preuve 2**)

Les études n'ont pas permis de conclure d'un lien éventuel entre cancer et exposition aux prostatites (**niveau de preuve 2**), malgré un risque relatif de 1,6, en raison d'un défaut d'homogénéité des études de la méta-analyse.

I.1.B.5. Hormonaux (2 p95)

Un taux de testostérone élevé multiplie par 2,3 le risque de cancer prostatique (**niveau de preuve 2**) (contrairement à la dihydrotestostérone, l'estradiol et sex hormone-binding globulin).

L'IGF (Insulin-like growth factor) semble jouer un rôle dans le développement de ce cancer et pourrait amener à des ouvertures diagnostiques ou thérapeutiques (13)

I.1.B.6. Chimiques

Les pesticides ont été mis en cause : Une étude Américaine sur 4 ans indique un risque de 1,4, petit mais considéré comme significatif, de développement de cancer de la prostate chez les fermiers manipulant du bromure de méthyle (trouvé dans les insecticides et fongicides).

Concernant les autres pesticides étudiés, une augmentation significative du risque est apparue uniquement en cas d'ATCD familiaux, ne permettant pas de conclure. (14)

L'impact du tabac est controversé, Il semblerait que le taux de stades métastatiques, la précocité de l'apparition du cancer (avant 60 ans) et le taux de mortalité spécifique des malades porteurs d'un cancer de la prostate soient plus élevés en cas de tabagisme. En cause l'amointrissement des signes prostatiques entraînant un retard diagnostique, une action anti-oestrogénique du tabac et une diminution des défenses immunitaires favorisant le développement du cancer (15)

Agressivité du cancer corrélée au nombre d'années de tabagisme (Association Américaine d'urologie)

Tabac augmenterait de 30% le risque du cancer de la prostate (16)

Le finastéride d'après l'étude PCPT (prostate cancer prevention trial) diminuer les risques de prévalence du cancer prostatique de 25 % sur 7 ans. D'autres études d'évaluation sont en cours (REDUCE). Il existe tout de même un doute sur l'innocuité du finastéride puisque si la prévalence est moindre (18,4 % vs 24,4 %), la proportion de grade indifférencié est plus élevée (6,4 % vs 5,1 %) (17). Par ailleurs, cette classe pharmaceutique n'est pas une bonne candidate en tant que facteur préventif, car non dénuée d'effets indésirables : effets cardio-vasculaires, ostéoporose, troubles sexuels, effets vaso-moteurs...

I.1.B.7. Autres, sans preuve d'influence : (2, 3)

- Le régime alimentaire :

L'action préventive des lycopènes (tomates, pamplemousse, pastèque...) (2), des phytoestrogènes (isoflavones du soja) et des vitamines A C D (13), n'est pas prouvée (**niveau de preuve 2**).

Celle de la vitamine E (α tocophérol) et du sélénium, malgré des résultats prometteurs (18) (études en cours), n'est pas confirmée par les études, faute de temps de recul.

De même pour qui seraient protecteurs alors que le calcium (13) favoriserait la survenue de ce cancer.

Le rôle du calcium (13) et des graisses animales dans la favorisation de la survenue ou de l'évolution de la maladie n'ont eux non plus pas été prouvés (2 p95 96) (**niveau de preuve 3**). On peut seulement dire que l'obésité entraîne une mauvaise détection clinique des cancers par augmentation de la taille de la prostate.

L'alcool n'a jamais fait preuve d'une influence dans un sens comme dans un autre.

- L'activité sexuelle (2 p93 96) (**niveau de preuve 2**)

- Le sport

- La vasectomie (1 p93 96) (méta analyse de 22 études semblait montrer l'inverse mais biaisée par hétérogénéité des études et la non prise en compte d'autres facteurs de risque) (**niveau de preuve 2**)

- L'hypertrophie bénigne de la prostate

- L'exposition aux champs magnétiques (19) : Une étude sur 7 ans montre un risque multiplié par 2 chez les travailleurs électriciens exposés sur une longue durée, multiplié par 1,47 chez les exposés au PCB (biphényle polychlorés = isolant électrique) mais l'exposition conjointe retrouvant un risque nul rendant toute conclusion impossible)

I.1.C. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

I.1.C.1. Cancer globalement peu agressif

Il s'agit d'un adénocarcinome dans 99% des cas rarement d'un sarcome.

70% des cancers se développent en zone périphérique, 10% en zone centrale et 20% en zone transitionnelle de la prostate. Il est inhabituel qu'ils soient symptomatiques au stade localisé et les manifestations cliniques apparaissent souvent secondairement au retentissement extraprostatique. L'extension se fait vers la capsule prostatique, les vésicules séminales et la vessie, puis par les chaînes lymphatiques iliaques externes, obturatrices et lombo-aortiques, avant de gagner les os, le foie, les poumons et le cerveau.

Si 16,7% de la population masculine générale est confronté à un cancer de la prostate, il semble que les statistiques soient en réalité encore plus élevées. Une étude menée par autopsie sur des hommes décédés d'autres causes (sont exclus les cas où un cancer de la prostate est avéré ou suspecté) révèle la présence d'anomalies anatomo-pathologiques prostatiques chez 12% des hommes entre 40 et 49 ans, 15% entre 50 et 59 ans, 22% entre 60 et 69 ans et 43% au-delà de 80 ans, soit presque 1 homme sur 2. (2)

Ainsi, si 30 à 40% des hommes de plus de 50 ans sont en réalité porteurs d'un cancer prostatique, seuls 8% vont voir un cancer se révéler et moins de 5% sont susceptibles d'en décéder (6, 10, 45).

Avec et sans traitements confondus :

A 10 ans de suivi, 1 patient sur 5 présente des métastases (délai moyen entre 5 et 10 ans), le décès survient dans les 2 à 3 ans après apparition métastatique et en moyenne à 13,5 ans du diagnostic (2, 20).

Pour les cancers localisés, le taux de survie spécifique est supérieur à 90% entre 5 et 10 ans, de 80% à 15 ans et de 55% à 20 ans (variation en fonction du PSA, le degré de différenciation) (2)

I.1.C.2. Pronostic d'évolution en fonction de plusieurs éléments

➤ TAUX DE PSA

Inférieur à 4 ng/ml, le taux de PSA est utilisé comme facteur pronostic d'évolutivité (déterminant le délai de contrôle par dosage sanguin).

Au-delà de ce seuil, il est entendu que, bien qu'il n'existe aucune affirmation à ce sujet (2), le taux de

PSA puisse être un élément pronostic, **son élévation étant en rapport avec l'importance du volume tumoral et la sévérité du stade**. Un lien éventuel entre taux de PSA et degré de différenciation histologique est controversé.

On estime ainsi que 50% des patients dont le temps de doublement des PSA est inférieur à 18 mois présentent une progression clinique dans les 6 mois (21) et que 50% des patients présentant un PSA initial > 7 ng/ml (22) se situent à un stade non curable :

Valeur du PSA ng/ml	Risque de cancer	Stade du cancer
3 à 7	25%	Très précoce et curable dans + de 8 cas/10
7 à 30	65%	Précoce, mais curable dans – de 5 cas/10
30 à 100	90%	Avancé non curable présence de métas ganglionnaires
100 à 1000	100%	Tardif non curable présence de métas osseuses

Tableau de risque de cancer, stade et pronostic du cancer de la prostate en fonction des valeurs de PSA (22).

- LE STADE (**Annexe 2** : classification TNM) :

Corrélation entre la cinétique du taux de PSA (mis en évidence pour les PSA > 4ng/ml) et le stade :

Médiane de doublement se situe :

- entre 2,5 ans et 4,2 ans pour les stades intracapsulaires T0, T1 et T2

- entre 6 mois à 2 ans pour les stades extra capsulaires T3 et T4

Progression métastatique à 2 ans : 40% T1 et 51% T2

Ainsi plus le stade est élevé, plus le taux de doublement des PSA est court et plus la progression du cancer est rapide (2).

Taux de survie à 10 ans :

STADES	T0 T1 T2	T3	N	M
TAUX DE SURVIE	96 %	78 %	55 %	?

Plus le stade est avancé, plus le taux de survie diminue

- LE VOLUME TUMORAL :

La tumeur est d'autant plus grande que l'extension tumorale (stade) est élevée et la différenciation cellulaire moindre.

- LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE :

L'examen anatomo-pathologique permet de classer le type de cancer en 5 grades de Gleason, fonction de certains critères histologiques. La somme des 2 grades les plus représentés permet de calculer le score de Gleason côté de 2 à 10. (**Annexe 3** : score de Gleason)

Evolution en quelques chiffres du cancer de la prostate en fonction de degré de différenciation (2) (abstention thérapeutique-surveillance initiale):

	GRADE 1 (différencié)	GRADE 2 (modérément différencié)	GRADE 3 (peu différencié)
Extension métastatique en 15 ans (13% tous grades confondus) (20)	8%	18%	67%
Extension locorégionale et métastatique à 15 ans (23)	44%	71.2%	84.4%
Extension locorégionale et métastatique 20 ans (23)	54%	75.7%	100%
Taux de mortalité sur 15 ans (20)	6%	17%	56%
Taux de mortalité sur 20 ans (23)	28,2%	77,9%	100%

Les degrés de différenciation ont été classés selon les grades de l'OMS et non ceux de Gleason

Grade 1 : tumeurs les plus différenciées = Score de Gleason entre 2 et 4

Grade 2 : tumeurs moyennement différenciées = Score de Gleason entre 5 et 7

Grade 3 : tumeurs les moins différenciées = Score de Gleason \geq 8

Vitesse d'apparition des métastases en fonction de la différenciation des cellules malignes :

	Score de Gleason									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Médiane d'apparition de métastases	15 ans				13 ans			5 ans		

Les tumeurs peu différenciées (hauts grades) progressent plus rapidement vers un stade métastatique.

- Les cellules peu différenciées progressent plus rapidement.

Tumeur grade 3 a un risque d'évolution locale à 20 ans 3,3 fois plus élevé qu'un grade 1 (1p. 77, 20,23)

- Le taux de survie spécifique du cancer prostatique de 80% à 15 ans, corrélé au degré de différenciation : 90% pour les grades 1 à < 50% pour les grades 3 (20)

Tumeur grade 3 a un risque d'évolution fatale sur 20 ans 46,6 fois plus élevé qu'un grade 1 (1p. 79, 23) et de 4,5 fois plus élevé pour les cancers localisés (1p.79, 24)

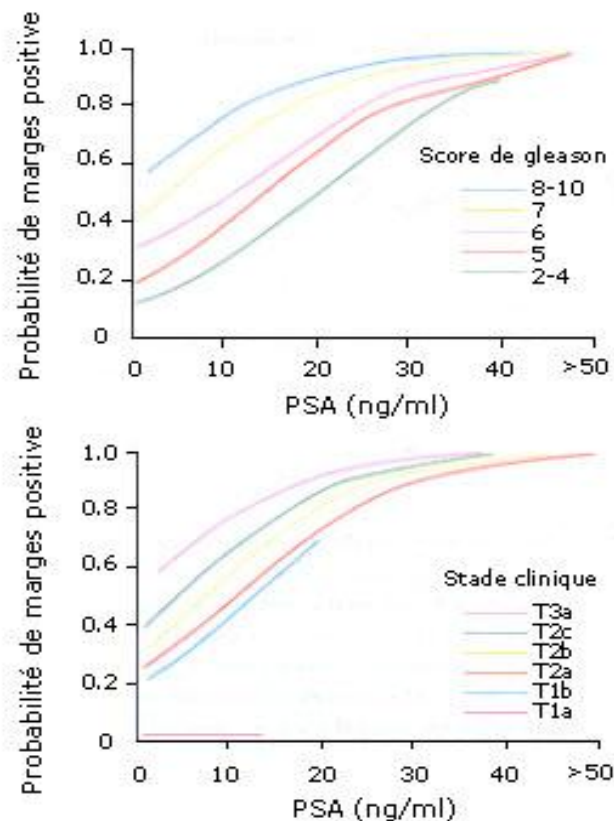
Meilleur est le pronostic quand le patient est jeune et la tumeur peu volumineuse, différenciée ou étendue (et taux de PSA faible)

➤ TABLEAUX DE PARTIN : (Annexe 4)

Les tables de Partin ont été mises au point afin de déterminer le risque spécifique d'un patient d'atteinte extra-capsulaire en fonction du stade, de la différenciation et du taux de PSA pré-opératoire :

(Etablis dans des institutions Américaines chez des patients Caucasiens, leur applicabilité à un grand nombre de patient reste à démontrer).

Courbes de risque d'extension extra-capsulaire d'après les tableaux de Partin (25) :



D'après Uropage, site du Pr Flam

Les patients les plus à risque de présenter une extension extension loco-régionale et

métastatique sont ceux qui ont des PSA > 15ng/ml, un stade > T2b et un grade entre 7 et 10.

I.1.D. ATTITUDES THÉRAPEUTIQUES ET IATROGÉNIE (2)

I.1.D.1. Propositions thérapeutiques (Annexe 5 : Tableau simplifié des stratégies de prise en charge thérapeutique)

Proposition d'un traitement curatif (prostatectomie/curage ganglionnaire, radiothérapie externe et curiethérapie) si l'espérance de vie est > 10 ans : Pour indication, âge seuil de 75 ans, à évaluer en tenant compte des co-morbidités, des ATCD familiaux de longévité, de la différenciation tumorale.

➤ PROSTATECTOMIE

La mortalité est de 0,3 à 1%

Taux de survie spécifique à 10 ans baisse avec l'importance du stade : 90% pour les tumeurs intracapsulaires, moindre pour les tumeurs extracapsulaires.

Le risque de métastase à 10 ans augmente inversement avec le degré de différenciation : 13% pour les grades 3, 32% pour les grades 2 et 48% pour les grades 1.

➤ RADIOTHERAPIE EXTERNE

70 à 75 Gy en moyenne

Survie spécifique à 10 ans 70%, meilleure pour les stades intracapsulaires et bien différenciés.

Survie globale à 10 ans entre 20 et 70% pour de petites tumeurs palpables.

Le taux de survie à 10 ans est semblable à celui de la chirurgie mais est inférieur à 10 et 15 ans.

➤ CURIETHERAPIE

Introduction en 1998 de la curiethérapie ou brachythérapie : implantation de grains d'iode radioactif dans la prostate pour cancer localisé pour des patients ayant plus de 10 ans d'espérance de vie.

On utilise de l'iridium 192 pour les implantations temporaires, des grains d'iode 125 (en moyenne 100 grains délivrant chacun 0,4 millicurie (140Gy)), ou de palladium (125 Gy) pour les implantations permanentes.

La curiethérapie peut être associée, à moindre dose, à la radiothérapie.

Elle est réservée aux cas présentant un faible risque d'évolutivité (stades intracapsulaires ≤ T2a , PSA initial < à 10 ng/ml, score de Gleason ≤ 7, volume < 50 cc et absence de syndrome obstructif) compte tenu de la difficulté majeure de pratiquer une intervention chirurgicale par la suite si celle-ci s'avère nécessaire

La survie à 5 ans est de 90%, de 44 à de 84% à 10 ans.

LES EFFETS SECONDAIRES :

Principaux effets secondaires des traitements curatifs des cancers localisés de la prostate 1 an après traitement (à partir des différentes études publiées) (2)

Traitement	Incontinence urinaire *	Autres troubles urinaires **	Troubles de l'érection ***	Absence d'éjaculation	Troubles digestifs ****
Prostatectomie totale	4 – 39%		20 – 80%	100%	
Radiothérapie externe	0 – 13%	3 – 36%	4 – 55%		1 – 36%
Curiethérapie	6 – 15%	0 – 18%	0 – 18%		5 – 19%

* : la définition dépend de l'âge. L'intensité et les circonstances de survenue (à l'effort, régulière, occasionnelle, totale [0 à 7 %]) en sont variables.

** : complications urinaires tardives ou persistantes (irritatives : envies impérieuses).

*** : la définition dépend de l'âge au moment du traitement.

**** : diarrhées, rectorragies.

La chirurgie entraîne des troubles sexuels et à type d'incontinence urinaire (**niveau de preuve 1**)

La radiothérapie entraîne des troubles sexuels et digestifs (**niveau de preuve 2**)

La radiothérapie conformationnelle présente moins de complications urinaires et digestives que la radiothérapie externe (**niveau de preuve 2**).

La curiethérapie entraîne des troubles urinaires, digestifs et sexuels (**niveau de preuve 2**)

Réduction des complications de l'irradiation, quel'elles soient, (**Niveau de preuve 2**) par radiothérapie externe par rapport à la curiethérapie.

Les complications post radiques observées vésicales/rectales sont de 15% mais moindres (35 %) que la chirurgie en terme d'impuissance (9)

- HORMONOTHÉRAPIE (antagonistes LH-RH et antiandrogènes (stéroïdiens, non stéroïdiens).

Elle est donnée en monothérapie ou en association aux autres traitements.

Son efficacité est de l'ordre de 18 mois avant le développement d'une hormonorésistance.

L'association avec la radiothérapie potentialise la toxicité urinaire et digestive.

- ULTRASONS FOCALISÉS HAUTE INTENSITE TRANSRECTAUX (HIFU)

Destruction thermique sous rachianesthésie en 2 étapes (lobe droit et gauche à 1 mois d'intervalle) pour les patients de plus de 67 ans, ne pouvant être opérés ou en complément d'une résection transurétrale (afin d'éviter les rétentions urinaires)

Réalisé si $T2 \text{ PSA} < 15 \text{ ng/ml}$, score de Gleason ≤ 7 , $\leq T2a$ volume prostatique $< 50 \text{ ml}$ ou en seconde intention si échec thérapeutique.

➤ AUTRES TECHNIQUES: (3 p 938-940)

Chimiothérapie : En cas de formes hormono-résistantes

Cryochirurgie percutanée à -196° (lésions rectales et urétrales)

Anticorps monoclonal humanisé

Vaccination anti-tumorale

En attente de preuve de bénéfices sur la survie : Biphosphonates, rétinoïdes, antagoniste de récepteur à l'endotéline, en association avec le docétaxel : calcitriol, thalidomide, anti-inflammatoire...

Il n'y a pas de supériorité démontrée d'un traitement sur un autre, la comparaison n'ayant pas été évaluée par des études randomisées.

Il est nécessaire de continuer à développer des thérapeutiques alternatives moins délétères. Le bénéfice du dépistage sera d'autant plus défendable que les traitements seront moins invalidants.

I.1.D.2. Abstention thérapeutique et surveillance active

Taux de survie spécifique à 10 ans selon le grade histologique en fonction des différents traitements :

	GRADE 1 (différencié)	GRADE 2 (modérément différencié)	GRADE 3 (peu différencié)
PROSTATECTOMIE	PAS DE DIFFERENCE 90 à 94%	87%	67%
RADIOTHERAPIE		75%	53 %
ABSTENTION SURVEILLANCE		77 %	45 %

Le pronostic à 10 ans des tumeurs bien différenciées est le même qu'elles soient traitées ou pas d'après les registres SEER (1p.104 et 107, 26)

Taux de survie spécifique pour les cancers localisés en cas d'abstention thérapeutique :

En Europe, le taux de survie à 10 ans est de 85 %

En France, le taux de survie spécifique :

Suivi	A 5 ans	A 10 ans	A 15 ans	A 20 ans
Taux de survie	> 90 %	> 80 %	80 %	55 %

Le pronostic des tumeurs localisées (T1 et T2) reste le même qu'elles soient traitées ou pas (1p.79, 24)

Une étude randomisée comparative entre prostatectomie et abstention-surveillance avec traitement différé met en évidence une différence en terme de mortalité spécifique (7,1% pour la prostatectomie contre 13,6% pour l'A/S) et d'évolution métastatique (13,4% pour la prostatectomie contre 27,3% pour l'A/S) mais pas de différence significative en terme de mortalité globale à 6 ans (1p. 107, 27)

A 8 ans on observe en faveur de la prostatectomie une réduction du risque relatif de 44 % pour la mortalité spécifique (9,6 % vs 14,6 %), de 26 % pour la mortalité globale (27 % vs 32 %), de 40 % pour les métastases (15,2 % vs 25,4 %) et de 67 % pour la progression locale (19,2 % vs 44,3 %) (28)

La prostatectomie semble donc présenter un intérêt dans la diminution de l'extension de la maladie. Ce bénéfice est plus important chez les patients de moins de 65 ans. Au-delà, les taux de mortalité à 10 ans sont similaires.

Le gain en terme de mortalité existe mais reste modeste (29).

La limite de cette étude réside dans le stade majoritairement T2 des patients, sélectionnés par TR plus que par dosage des PSA (10 % seulement), ne permettant pas de conclure pour le diagnostic précoce (1, 29).

Par ailleurs, aucun traitement n'a été proposé aux patients du groupe « surveillance » jusqu'en 2003.

L'ABSTENTION-SURVEILLANCE ACTIVE :

Approche apparue dans le but d'éviter les traitements inutiles, l'abstention thérapeutique avec surveillance active n'était appliquée qu'aux patients ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans : (3) :

- pour les tumeurs localisées (stades T1c, T2), et un grade faible à modéré (< 3), une tumeur de la prostate de faible volume (estimée selon les critères pronostiques de biopsies et la valeur du PSA)

Niveau de preuve III

- Au stade T3 pour les patients asymptomatiques ou refusant les effets secondaires des autres traitements, d'autant plus que le risque évolutif est faible (Grade de Gleason < 4) **Niveau de preuve IV-2**

Elle s'adresse à présent selon les recommandations de l'AFU aux hommes ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans à certaines conditions :

- porteurs d'une tumeur localisée T1 ou T2a

- avec PSA < 10ng/ml (faible volume tumoral)
- temps de doublement des PSA > 18 mois
- un score de Gleason ≤ 6
- moins de 3 biopsies positives
- avec un taux d'envahissements inférieur à 50%
- accord éclairé du patient

Cette surveillance active consiste en un suivi du dosage des PSA tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois. Le TR doit être effectué tous les 6 mois. Des biopsies sont réalisées à 1 an, puis tous les 3 ans jusqu'à 80 ans.

Les traitements sont entrepris en cas de :

Modification au TR, temps de doublement des PSA inférieur à 2-3 ans, PSA supérieures à 10ng/ml
Score de Gleason > 7, plus de 2 biopsies positives ou à la demande du patient.

La proportion de patients à qui l'on pourrait proposer ce type de prise en charge est estimée à 15 %.

Depuis novembre 2007 une étude Française thérapeutique prospective multicentrique SURACAP (Surveillance active du cancer de la prostate) pour évaluer la validité de cette prise en charge. L'inclusion des patients durera 3 ans, la surveillance 10 ans par TR, dosage PSA (au rythme décrit précédemment) et biopsies (à 3 mois, puis annuellement pendant 2 ans et tous les 2 ans pendant 8 ans).

I.2. LE DEPISTAGE : GENERALITÉS

Dans le cadre d'un débat sur la meilleure prise en charge en terme de dépistage du cancer de la prostate dans une tranche d'âge de la population masculine, il est essentiel de préciser les objectifs définis en santé publique (2):

I.2.A DÉFINITIONS

Définition de la prévention :

Ensemble d'actions destinées à éviter ou à réduire le nombre et la gravité des maladies, des anomalies ou des facteurs de risque

Prévention primaire : Tout acte destiné à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population en réduisant le risque d'apparition de cas nouveaux

Prévention secondaire : Tout acte destiné à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population, en réduisant l'évolution et la durée

Prévention tertiaire : Tout acte destiné à diminuer la prévalence des incapacités chroniques dans une population en réduisant au minimum les invalidités fonctionnelles consécutives à la maladie.

Prévention quaternaire : Action menée pour identifier un patient (ou une population) à risque de surmédicalisation, le protéger d'interventions médicales invasives, et lui proposer des procédures de soins scientifiquement et médicalement acceptables

Objectifs de prévention :

Amélioration de prise en charge et de la santé d'une population par un plan de santé, des démarches politiques (information, éducation (programmes scolaires, associations), répartition des compétences entre professionnels de santé, dépistage) afin de renforcer le système de santé avec une gestion optimum des investissements en santé

Le dépistage, tel qu'il est défini dans l'ouvrage Dictionary of Epidemiology, «permet de distinguer les personnes apparemment en bonne santé qui sont probablement atteintes d'une maladie de celles qui ne le sont probablement pas ».

Un test de dépistage n'est pas destiné à avoir une fin diagnostique mais à accroître les chances de guérison.

Définition du dépistage : Action de santé publique qui consiste à identifier dans une population apparemment saine, une maladie (déficience ou facteur de risque), non reconnue ou asymptomatique, en utilisant des tests qui répondent à des critères de sécurité, de simplicité, d'acceptabilité, de validité et de coût satisfaisants. Le dépistage ne contribue pas à la décision thérapeutique.

Etape avant le diagnostic de certitude effectuée chez des individus à priori en bonne santé, ne présentant aucuns signes de maladie. La sélection entre des sujets sains et ceux potentiellement porteurs de la pathologie dépistée permet après d'autres investigations d'infirmier ou d'affirmer le diagnostic de la maladie. Les moyens de ce tri présentent une marge d'erreur devant être acceptable et doivent pouvoir être appliqués à une large population à un coût unitaire faible.

Définition d'un dépistage de masse ou systématique ou organisé : Dépistage sans sélection de recrutement de la population (s'il existe un critère d'âge, le dépistage est généralisé à l'ensemble de la tranche d'âge considérée).

Définition d'un dépistage individuel, sélectif ou ciblé ou diagnostic précoce : Dépistage chez une population sélectionnée dans la communauté selon des critères préalablement définis (Facteurs de risque mis en évidence par des études contrôlées).

Définition du bénéfice attendu : Diminution d'un risque à définir (mortalité ? morbidité ? aspects psychologiques ?)

I.2.B. EVALUATION D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE

Les objectifs d'un programme de dépistage sont d'agir sur la morbi-mortalité d'une population. Par sa précocité, la prise en charge des patients améliore le taux de survie ainsi que la qualité de vie (réduction de durée des traitements, de leur agressivité et leur iatrogénie, réduction des mesures de surveillance et

de l'anxiété en cas de dépistage négatif)

Font partie des objectifs la favorisation de l'accès aux soins pour tous et au total la réduction pour la société du coût total de la prise en charge.

Une évaluation est nécessaire afin de répondre aux questions scientifiques, éthiques, économiques, organisationnelles et de valider le bien fondé d'un dépistage

8 critères d'évaluation de l'opportunité d'un dépistage de masse, déterminés par l'ANAES s'inspirant de ceux de l'OMS (**Annexe 6** : Critères de dépistage de l'OMS) et de travaux Canadiens et Américains (30):

1. Evaluation de la maladie par épidémiologie, histoire de la maladie, répercussion sur la morbi-mortalité et impact socio-économique : l'affection dépistée doit représenter un problème majeur de santé publique en terme de morbidité et de mortalité. L'histoire naturelle doit être connue, notamment le passage de la phase latente à la phase symptomatique.

2. Test : il doit être simple fiable, reproductible, disponible, acceptable par la population (simple facile et peu invasif) et si possible peu onéreux. Sa validité estimée par comparaison en double aveugle avec un test de référence effectué sur tous les patients (afin d'éviter le biais de vérification), la sensibilité et la spécificité indiquées.

3. Evaluation des modalités de diagnostic : selon les caractéristiques d'accessibilité, de disponibilité, de technicité.

4. Evaluation des modalités d'intervention : information, mesures préventives et thérapeutiques. Les effets secondaires provoqués par le programme de dépistage doivent être inférieurs aux bénéfices attendus.

5. Estimation de l'efficacité par le taux de participation et l'impact sur la morbi-mortalité. Les résultats du traitement de la maladie décelée en terme d'espérance et de qualité de vie doivent être supérieurs à ceux obtenus à un stade plus avancé de la maladie

En effet le taux de survie présente certains biais :

- L'allongement de la durée de la maladie diagnostiquée plus tôt et non le recul de la mortalité (Lead time ou avance au diagnostic)

- La sélection de maladie d'évolution lente (donc possibilité de faire un diagnostic précoce plus important)

- Le surdiagnostic par prise en compte de pathologies non évolutives

- Le dépistage se fait par définition sur une base de volontariat (Etat général et compliance non extensibles à la population générale)

6. Implication économique : Le coût économique doit être compensé par les bénéfices attendus.

Intérêt de cibler un dépistage car la VPP (valeur prédictive positive ou probabilité qu'un patient positif au test soit un vrai positif) décroît avec l'extension du dépistage sur une population plus large pour une sensibilité et une spécificité égales ;

Justification du dépistage quand coût marginal nécessaire pour détecter 1 cas supplémentaire est inférieur ou égal au bénéfice marginal représenté par 1 année de vie gagnée, 1 vie épargnée, 1 complication évitée (analyse du coût résultat par amélioration de la morbi-mortalité).

Le coût imputable au dépistage recouvre les coûts indirects : comme la mise en place d'un programme de dépistage, l'invitation au dépistage, et les coûts directs : ceux de la formation du personnel, des consultations, des tests, des examens diagnostics, de la prise en charge et suivi.

7. Organisation du dépistage

8. Suivi et évaluation du programme : faisabilité, coût et résultats

Ce sont sur ces critères que se sont appuyées les évaluations du dépistage du cancer de la prostate dont sont issues les recommandations des diverses organisations (détaillées au chapitre I.4)

I.3. OUTILS DE DÉPISTAGE

La fiabilité des tests de dépistage

Un test de dépistage doit être simple, fiable, reproductible faisable (disponible, acceptable par la population et idéalement peu onéreux)

Rappel :

	MALADES	NON MALADES
TEST +	VP	FP
TEST -	FN	FP

Valeurs intrinsèques du test de dépistage, en milieu expérimental :

Sensibilité : Probabilité que le test soit + si patient porteur de la maladie = $VP/Nb \text{ malades} : VP + FN$

Elle est d'autant plus élevée qu'il y a peu de faux négatifs

Spécificité : Probabilité que le test soit – si patient indemne de la maladie = $VN/Nb \text{ total de patients indemnes} : VN + FP$. Elle est d'autant plus élevée qu'il y a peu de faux positifs.

VPP est la valeur extrinsèque du test, en situation de dépistage, dépendante des caractéristiques d'une population donnée (ex prévalence) : probabilité que le sujet soit atteint lors de la présence du signe étudié = $VP/Nb \text{ total de positifs} : VP + FP$

VPN : probabilité que le sujet soit indemne lorsque le signe étudié fait défaut = $VN/Nb \text{ total de négatifs} : VN + FN$

COURBE ROC (Receiver Operating Characteristic) : Permet de tenir compte de l'effet seuil et de la corrélation négative entre la sensibilité et la spécificité, autrement dit lorsque la sensibilité baisse (et vice versa). L'aire sous la courbe montre la précision globale du test. Plus elle est proche de 1, plus elle est importante.

I.3.A. TOUCHER RECTAL (2 P13 P 58-60)

Le toucher rectal est un examen opérateur dépendant et ne permet que de détecter des tumeurs de taille respectable (envahissement extra-prostatique dans 50 à 70% des tumeurs détectées).

La sensibilité de cet examen reste donc médiocre avec 59% (26)

La spécificité de cet examen est supérieure à 90%.

la VPP est faible aux alentours de 30%

Le taux de détection par utilisation du TR seul est inférieur à celui du dosage par PSA seul. D'après une étude sur plus de 10 000 hommes entre 54 et 76 ans en Finlande, il est estimé à 2,5% contre 4,5% combiné au dosage PSA et écho prostatique.

I.3.B. DOSAGE SANGUIN DES PSA (2 P 60-71)

Le PSA ou antigène spécifique de prostate est une glycoprotéine de 28,4 KDa présente physiologiquement dans le liquide séminal et 10 puissance 6 fois moins dans le sang. Sécrété par les cellules épithéliales de la prostate et en très faible quantité par celles des glandes péri-urétrales, il jouerait un rôle dans la fertilité (améliorerait la migration des spermatozoïdes par le fractionnement des protéines présentes dans le sperme)

Variation en fonction de l'âge et du volume de la prostate. Outre le cancer de prostate, le PSA peut être élevé en cas de prostatite, HBP ou geste technique sur la prostate. En effet, un gramme de tissu sain sécrète 0,3 ng/ml de PSA, et le tissu cancéreux 10 fois plus. L'impact du TR sur le taux de PSA est controversé. L'activité sexuelle n'entraîne pas de variations significatives du taux de PSA mais les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase réduisent le taux de PSA de 50% environ. Il convient avant de doser les PSA d'attendre quelques jours après un geste endorectal et 2 mois après une infection urinaire.

Les cellules peu différenciées sécrèteraient moins de PSA que les cellules différenciées (notion contredite récemment par une étude du *prostate cancer prevention trial*).

I.3.B.1. Dosage du PSA sérique total (seuil 4ng/ml)

10 % des hommes de 50 à 75 ans auront un dosage > 4ng/ml

Pour ce seuil, la **sensibilité** du dosage des PSA total est modeste, estimée à **75%** et la **spécificité** à **90%** selon l'ANAES

Aire sous la courbe ROC est de 0,68

Le taux de détection est de 0,9 à 3,4 %

La **VPN** est de **90%** (si PSA < 4ng/ml, absence de cancer réelle 9 fois sur 10)

La **VPP** est médiocre, de l'ordre de **25 à 30%** (Pour un taux de PSA > 4ng/ml, il y a un cancer avéré cancer 3 fois sur 10)

Une étude Canadienne indique que la VPP varie de 8 à 33%, ce qui signifie que dans le meilleur des cas, 67% des biopsies sont en réalité inutiles (31).

La précision est en effet moins bonne chez les hommes porteurs d'HBP :

Selon le Professeur d'urologie Thomas Stamey, de la Stanford University in California (32, 33), le taux élevé de PSA serait le plus souvent en rapport avec une hypertrophie bénigne de la prostate (étude de

1300 prostates réévaluées sur 20 ans, publiée dans Journal of Urology Oct 2004) : Sur les 5 dernières années, 2% des cancers de la prostate seulement présentaient un lien entre leur taille avec le taux de PSA.

Les PSA sont de très bons marqueurs de la prostate, plus que du cancer de la prostate.

➤ COMBINAISON TR ET PSA

Son intérêt réside dans la complémentarité du TR avec le dosage PSA quand celui-ci est inférieur au seuil des 4ng/ml puisque au-delà, quelque soit le résultat du TR, une biopsie sera proposée.

En deçà une induration détectée au TR orientera vers la poursuite d'examen plus invasifs : 10 % des cancers de la prostate sont cliniquement palpables et dépistés par le toucher rectal alors que taux de PSA est normal. Il est nécessaire d'associer ces deux examens (**niveau de preuve III**) (3)

La valeur prédictive positive est médiocre et se situe, suivant les études, entre 15 et 21% pour un des deux tests anormal, et entre **38 et 50%** pour les deux. (29)

Si tous les hommes de 50 ans devaient être dépistés par cette méthode, ils seraient 15 à 40 % à devoir subir une biopsie. (29)

La sensibilité du TR combiné au dosage des PSA total est de **87%** (34)

L'étude de Thompson I et coll (35, 36) met en évidence l'importance de la proportion des faux négatifs : n = 18 882 hommes de plus de 55 ans (divisé en 2 groupes (1 sous finastéride, l'autre sous placebo) suivis pendant 7 ans avec TR, dosages PSA réguliers puis biopsie prostatique :

Au total seront étudiés les hommes du groupe **placebo** dits à faible risque de présenter un cancer de la prostate au vu des examens cliniques et paracliniques (n = 2950 ayant TR nl et PSA < 4ng/ml) : 449 soit **15,2 %** ont présenté une biopsie positive, et 67 (2,3 %) d'entre eux avec un Gleason > ou égal à 7.

Cette étude amenait à la conclusion d'une **mauvaise valeur prédictive négative du dépistage par TR + PSA.**

Une autre étude (Hakama, Finlande 2001) estimait le taux de faux négatifs pour des PSA entre 2 et 4 ng/ml à 20 %. Avec cette proportion de faux négatifs, la sensibilité devient inférieure à **50 %**

Proportion de faux négatifs chez des patients ayant un TR normal en fonction du taux de PSA : (38)

Taux de PSA en ng/ml	< 0,5	0,6<PSA<1	1<PSA<2	2,1<PSA<3	3,1<PSA<4
Prévalence de faux négatifs	6,6 %	10,1 %	17 %	23,9 %	26,9 %

La combinaison dosage PSA/TR ou le dosage PSA présente encore beaucoup de faux négatifs, en nombre plus important plus on se rapproche de la valeur seuil

Un dosage PSA et/ou TR normal n'exclut pas totalement un cancer de la prostate, de même que des résultats anormaux de l'un et/ou de l'autre examen ne signifient pas qu'il y ait obligatoirement cancer.

Remarque : Le finastéride permettrait d'améliorer le dépistage par PSA chez les patients porteurs d'une HBP. La diminution du volume de tissu prostatique normal induit améliore la sensibilité des PSA comme celle de la biopsie notamment pour les lésions de haut grade. (39). Il est nécessaire d'étudier les avantages et inconvénients de ce traitement.

➤ LE SEUIL :

En moyenne, le seuil de détection est fixé à 4ng/ml, en deçà duquel la sensibilité serait améliorée (entre 3 et 4 ng/ml, le taux de faux négatifs est de 27%, entre 0,6 et 1 ng/ml de 10%) mais la spécificité serait fortement diminuée par la proportion plus importante de faux positifs. (38, 40)

➤ LA FRÉQUENCE DE DOSAGE :

Si le taux de PSA est compris entre 2 et 4 ng/ml, le délai de contrôle est à adapter à chaque patient en fonction de l'âge et des co-morbidités mais il n'est pas nécessaire de reconstrôler avant 1 an (risque de développer un cancer entre 1 et 5% à 1 an)

Si le taux de PSA est inférieur à 2 ng/ml (risque entre 0,01 et 1% à 1 an), un contrôle doit être effectué à moins de 3 ans (une étude sur plus de 36 000 hommes ne montrerait pas de bénéfice à contrôler à plus de 3 ans que de ne pas dépister du tout, même pour PSA < 2 ng/ml. Cohorte importante mais suivi sur 4 ans seulement)

Certaines techniques adjuvantes n'ont pas prouvé amener de bénéfice par leur utilisation en première intention mais peuvent présenter un argument pour décider d'une biopsie (**accord professionnel**) :

I.3.B.2. Ajustement en fonction de l'âge :

La sensibilité augmente mais la spécificité diminue d'où nécessité d'un ajustement du seuil de PSA

< 2.5 ng/ml avant 50 ans

< 3,5 ng/ml entre 50 et 59 ans

< 4,5ng/ml entre 60 et 69 ans

< 6,5 ng/ml entre 70 et 79 ans.

I.3.B.3. Dosage PSA libres

Le taux de PSA libres est plus élevé en cas d'HBP que de cancer prostatique.

Son dosage peut être effectué en deuxième intention en complément du PSA Total entre 4 et 10 ng/ml

pour augmenter la précision diagnostique et mieux cibler les candidats à la biopsie prostatique (**accord professionnel ANAES (2) et niveau de preuve 3 AFU (3)**)

Le rapport PSA L / PSA T est plus bas en cas de cancer que d'HBP mais aucune valeur n'est validée :

Au-delà de 25%, 20% de biopsies inutiles peuvent être évitées mais le risque de ne pas déceler un cancer est de 5 à 10%. On gagne donc en spécificité mais on perd en sensibilité.

En dessous de 10 et 15%, son intérêt véritable réside dans l'orientation vers une deuxième série de biopsies initialement négatives. (2, 3)

I.3.B.4. Dosage de la densité de la prostate :

Le risque est augmenté pour une densité (PSA/volume prostatique) > 0,15ng/ml

I.3.B.5. Calcul de la vélocité du PSA :

Risque augmenté faisant discuter une biopsie (3) si élévation PSA > 0,75 ng/ml/an (même si PSA < seuil) ou de 20 % pour d'autres (40)

3 dosages à intervalle de 6 mois à 1 an sur 18 mois chez tous les patients pour évaluer la cinétique sont recommandés par l'académie nationale de médecine

I.3.C. BIOPSIES (2 P 72-74)

120 000 à 150 000 biopsies sont pratiquées par an en France.

Elles sont réalisées par échographie transrectale dont c'est la seule indication reconnue.

La sensibilité de la biopsie est mauvaise et la VPP est de 10%.

Une biopsie négative n'écarte pas un cancer : Le taux de faux négatifs peut atteindre 20% même avec un minimum de 6 prélèvements (38, 40)

Une deuxième série de biopsies à 3 mois de la première si elle est négative peut être proposée si les PSA sont supérieures à 10ng/ml ou comprises entre 4 et 10 ng/ml avec un rapport PSA L / PSA T < 10%.

La valeur prédictive positive de la biopsie, seul examen permettant de poser le diagnostic histologique de cancer, est difficile à évaluer : Certains cancers sont significatifs par leurs critères histologiques, taille et stade, mais ne se développeront peut être jamais, remettant en cause la définition actuelle de la maladie. (cf problématique de l'évolutivité et du surdiagnostic I.4.A 4)

La biopsie entraîne 3 à 23 % de morbidité (hématurie, hémospérme, rectorragies, rétention aiguë d'urines, prostatite, septicémie) et la mortalité est exceptionnelle, tout comme, jusqu'à présent, les risques de dissémination.

Le degré de différenciation histologique (score de Gleason) et l'atteinte extra capsulaire ou nerveuse donnés par la biopsie (**Annexe 3** : Score de Gleason) sont autant de facteurs pronostics, même si la spécificité pourrait encore être améliorée en couplant les informations apportées par d'autres examens. (38)

1.3. D. AUTRES

MARQUEURS PRONOSTICS :

Le dosage des proPSA et kallikréine-2 (élevés en cas de cancer), BPCA (élevé en cas d'HBP) peuvent améliorer la spécificité des PSA.

L'utilisation d'autres marqueurs permettraient d'aider à la reconnaissance de cellules cancéreuses (AMACR, P504S, p63) sur les biopsies

Certains marqueurs pourraient apporter une valeur pronostique à l'évolutivité (PIM-1, Hepsine, E-Cadherine, EZHE-37, Récepteur aux androgènes, Bcl-2, Chromogranin A, Fatty Acid synthase, HER2/neu, MIB1, MUC-1, PAP, P27, p53, récepteurs à la somatostatine, thymosine B-15...)

TEST URINAIRE EXPÉRIMENTAL mesurant l'expression de quatre biomarqueurs génétiques spécifiques des cellules cancéreuses prostatiques : PCA3, GOLPH2, SPINK1 ET TMPRSS2 :ERG.

Seuls, déjà, chacun d'entre eux présente une supériorité de performance par rapport au PSA (4,5 fois plus spécifique pour le PCA3).

Ensemble, la spécificité de ce test atteindrait **76%**, la sensibilité **66%**, la **VPP 80 %** et la **VPN 61 %** (41)

I.4. LES RECOMMANDATIONS SUR LE DEPISTAGE DU CANCER PROSTATIQUE :

I.4.A. LES ARGUMENTS DE LA CONTROVERSE :

I.4.A.1. Le cancer de la prostate, un problème de santé publique majeur ?

On serait tenté de l'affirmer quand on sait que c'est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans, la 2^e cause de mortalité masculine par cancer et que l'incidence augmente de 5,3% par an.

Pourtant, même s'il est reconnu que ce cancer constitue un problème de santé publique, il convient de nuancer ces notions :

L'augmentation d'incidence (26/100 000 hommes en 1980 contre 121,2/100 000 hommes en 2000) (11) est en partie la conséquence logique :

- de l'élévation de l'espérance de vie (en particulier des progrès sur la mortalité cardio-vasculaire)
- de la réalisation accrue du dépistage ces dernières années
- des examens anatomo-pathologiques systématiques des résections d'adénomes prostatiques révélant des cancers dont certains ne se seraient jamais manifestés.

Si l'incidence est élevée (x 6 en 25 ans), le taux de mortalité reste donc faible (et relativement stable). (29)

En comparaison, le cancer pulmonaire, première cause de mortalité par cancer chez l'homme, tue 130 fois plus que le cancer de la prostate (33)

La mortalité prématurée (avant 65 ans) est de 7 % pour le cancer de la prostate, 40 % pour le cancer pulmonaire et 52 % pour les VAS chez l'homme. (10)

Le nombre d'années de vie perdues reste peu important (0,8 % avant 75 ans) L'âge moyen du décès par cette cause est de 78 ans, soit quasiment l'espérance de vie.

Pour idée, le cancer de la cavité buccale entraîne plus d'années de vie perdues que le cancer de la prostate (89 905 versus 81 195) : Il tue deux fois moins que le cancer de la prostate, mais 11 ans plus tôt en moyenne : (43)

« A l'échelle de la population quelques années de vie chez un petit pourcentage de la population ne permettent pas d'emporter la conviction dans un contexte d'allocations de ressources limitées » (7)

I.4.A.2. Existence d'un moyen de dépistage

Le dépistage par dosage sérique des PSA est un moyen facilement réalisable, peu invasif, acceptable par la population et peu onéreux à l'unité. Il permet potentiellement d'améliorer le pronostic vital des patients pour qui existent des facteurs de risque déterminés ou dans le cas de diagnostic précoce de cancers peu évolués et facilement traitables.

I.4.A.3. Problème de la performance du dosage sanguin des PSA pour le dépistage :

Les études de Thompson (35) et de Stamey (32, 33), comme dit précédemment, mettent en évidence respectivement que les faiblesses du dosage du taux de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate. La VPP est médiocre, la VPN et la spécificité faible. Le rapport de vraisemblance de ce test, qui correspond au risque d'un sujet positif d'avoir la maladie recherchée par rapport à un sujet non soumis au dépistage, est loin des 10 % admis pour valider un test de dépistage (7).

Il existe donc un moyen de dépistage, mais sa fiabilité ne le rend pas le satisfaisant. Il semble nécessaire de trouver un marqueur plus pertinent

I.4.A.4. Problème du surdiagnostic :

Le décalage entre l'augmentation d'incidence et la stabilité relative de la mortalité laisse penser que, malgré les facteurs pronostics existants, le devenir de la maladie reste difficilement prévisible par les moyens existants actuellement : Le terme de cancer se définit histologiquement, mais l'analyse anatomopathologique ne détermine pas le plus important, à savoir son évolutivité réelle.

De nombreux auteurs (Franks en 1954, Kabalin en 1989, Montie, Scardino en 1989, Welch et Black en 1997, Montironi en 2005) soulèvent par le problème de surdiagnostic. (29, 44, 45). La prévalence retrouvée dans différentes études se situe autour de 30 à 40 % versus les 16,7 % officiellement déclarés.

Si l'on reprend l'étude de Thompson (29, 45), 24,4 % de cancers de la prostate étaient diagnostiqués

dans le groupe placebo (tous TR et taux de PSA confondus), ce qui confirme encore la prévalence importante de ce cancer, ainsi que sa part de non expression biologique et clinique. Au total, la moitié des cancers était diagnostiquée sans présenter les indications classiques d'une biopsie (anomalie TR et/ou PSA > 4 ng/ml). Ceci souligne la mauvaise sensibilité des moyens de dépistage actuels, mais aussi l'existence de cancers cliniquement non significatifs, « indolents », qu'on trouvera d'autant plus qu'on dépistera.

Des lésions pré-néoplasiques prostatiques, nommées PIN (Prostatic In situ ou intraépithélial Néoplasia) de bas grade ou haut grade ont été mises en évidence. Elles sont présentes chez 40% des hommes de plus de 40 ans. (46) Les lésions de haut grade ne nécessitent pas de traitement mais une surveillance par biopsies et PSA tous les 6 mois car elles sont susceptibles d'évoluer dans les 5 à 10 ans en un cancer. Ceci est vrai seulement pour 10% d'entre elles. (18)

Il existerait donc des « pseudo cancers » ou cancers histologiques mais non évolutifs : La sortie de la phase d'indolence de certaines cellules cancéreuses est imprévisible : Il s'agit donc de vrais positifs à la biopsie mais de faux positifs en terme d'évolutivité clinique.

Ce défaut de spécificité mène à des erreurs non de diagnostic mais d'indication à un traitement.

Certains membres de L'AFU, qui en 1997 réfutaient le risque important de surdiagnostic, se montrent aujourd'hui plus prudents (2005) (7).

Le surdiagnostic est difficile à estimer, allant de 15 à 50% en fonction des études. (45)

L'étude ERSPC : « Le surdiagnostic est de 50% (51 patients pour mille patients dépistés) si l'on considère les patients avec un dépistage positif (103 pour mille patients dépistés) mais 80% si l'on considère les patients à qui l'on rend réellement service, soit les 64 patients chez qui auraient été diagnostiqué un cancer clinique en l'absence de dépistage ». Pour conclure : « Le risque du surdiagnostic, non négligeable, doit être évalué plus précisément, entre les modèles mathématiques des épidémiologistes et les constatations histologiques des chirurgiens »

Une étude menée entre 2000 et 2002 par Wei et coll sur plus de 71 000 patients atteints d'un cancer prostatique aux USA retrouve 55% de surtraitement (chez des patients présentant un faible risque de mortalité puisque auraient pu se voir proposer une abstention thérapeutique – surveillance). (47)

Le bénéfice supposé du traitement curatif des stades précoces pourrait être biaisé par la présence de cancers non évolutifs, cliniquement non significatifs dont la progression serait négligeable.

La définition du cancer est donc remise en question par certains auteurs. Des travaux sont menés en partenariat entre l'école nationale de la santé publique et l'institut national du cancer pour remettre en question la définition classique histologique du cancer, avec pour projet d'étudier la validité des diagnostics anatomo-pathologiques (48)

Le cancer de la prostate n'est pas le seul à poser la question de la limite du diagnostic histologique, et les exemples sont nombreux :

Autre étude sur le dépistage du cancer pulmonaire : Sur 4000 volontaires par scanner spiralé suivant d'examen complémentaires en cas de découverte d'une tumeur : 19 diagnostics confirmés histologiquement (5 chez 948 fumeurs et 14 chez 3000 non fumeurs)

Statistiquement on s'attendait à 2 histologies positives pour 4000 personnes

La fréquence de l'incidence des tumeurs chez non fumeurs (0,46%), proche de celles des fumeurs (0,52%) alors que ce cancer est 10 à 20 fois moins fréquent, est mise en rapport avec l'existence de ce surdiagnostic.

Le problème est le même pour le dépistage du cancer du sein : En 2000 le Lancet avance que ce dépistage ne serait pas justifié d'après une étude randomisée danoise. (44)

Les chiffres avancés d'une diminution de la mortalité de 25 à 30% mise sur le compte du dépistage depuis 1985 sont à l'heure actuelle controversés. La politique de dépistage reposerait depuis 20 ans sur des données fausses. L'explosion de l'incidence (x 1,6) et la faible diminution de létalité sur cette même période conforte cette hypothèse : Le taux de mortalité était de 29 femmes sur 100 000 en 1993, 27,4 en 2000, 26,5 en 2001 et 2002.

D'autres études retrouvent les mêmes discordances :

L'incidence chez les femmes de plus de 60 ans est de 8 pour 1000 et l'incidence observée à l'autopsie de femmes décédées de causes sans rapport avec un cancer mammaire de 24 pour 1000 (44).

Les autopsies de femmes de 40 à 50 ans décédées d'autres causes présentent un carcinome in situ pour 30% d'entre elles, pour un risque de cancer mammaire de 1% seulement (49).

Une étude rétrospective de l'évolution des carcinomes in situ non traités (car non diagnostiqués à l'époque) par relecture de biopsies mammaires des années 50 fait état de 25% d'évolution vers un cancer dans les 10 ans. (49)

Un défaut de spécificité de 1,2 % des l'ensemble des procédures diagnostic expliquerait la prévalence de 30 000 FP en 2000. 2 études rétrospectives sur le pronostic vital à long terme mettent en évidence des erreurs de la classification histologique actuelle des cellules cancéreuses mammaires. (50)

Alors que 3 cancers sur 4 n'évolueraient pas, le traitement agressif systématique de ces cancers entraîne non seulement effets secondaires sévères, voire même mortalité comme le souligne un article sur le cancer mammaire publié par le Journal Européen du cancer en 2005 (48)

Les carcinomes in situ de la thyroïde présentent des caractéristiques semblables, retrouvés chez la majorité des individus de 50 à 70 ans pour une fréquence des cancers à cet âge de 0,1%. (49)

Le surdiagnostic augmente artificiellement l'incidence des cancers, ce qui fausse l'évaluation de l'efficacité du diagnostic précoce et des traitements par le dépistage.

Ces réflexions remettent en cause l'idée de traiter à tout prix un cancer, le plus tôt possible, la plupart des carcinomes in situ restant au stade indolent.

Même si un marqueur de meilleure qualité est trouvé pour le dépistage, la question de l'évolutivité inconnue de ces cellules en cancer manifeste restera un problème.

I.4.A.5. La question de l'efficacité des traitements :

Elle est difficile à apprécier. On ne dispose que de peu d'études évaluant l'efficacité des traitements sur la mortalité et d'aucunes comparant les traitements. Il est éthiquement délicat en effet de mettre en place des études randomisées évaluant le gain de survie d'un groupe traité et l'autre pas.

L'étude de Holmberg (28) met en évidence un gain modeste de la prostatectomie sur le taux de survie des cancers localisés, un bénéfice net sur l'extension de la maladie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données, compte tenu des biais. (cf I.1.D.2)

Dans le cadre d'un dépistage, l'efficacité des traitements sur le taux de survie spécifique est biaisée par le phénomène de devancement au diagnostic : Le temps de survie est plus long chez la population dépistée que chez les non dépistés alors qu'il peut en réalité ne pas y avoir de modification de date de décès.

L'hypothèse d'un surtraitement de cancers peu impliqués dans le taux de mortalité spécifique est évoquée. Si l'on suspecte l'existence de cancers indolents, les moyens actuels ne permettent pas de les distinguer : Leur surdiagnostic joue en faveur de l'efficacité (factice ?) des traitements.

Le concept de surveillance active a émergé dans le but d'adapter les traitements à l'évolutivité de la maladie et d'éviter le traitement systématique de cancers ne nécessitant pas de prise en charge thérapeutique agressive.

I.4.A.7. Efficacité du dépistage en terme de réduction de la mortalité :

➤ MORTALITÉ GLOBALE

Aucun bénéfice significatif sur la réduction de la mortalité globale n'a été observé suite au dépistage du cancer de la prostate par toucher rectal et dosage des PSA.

➤ MORTALITÉ SPÉCIFIQUE

En France, sur 20 ans, le taux spécifique de mortalité diminue (de 16,3 en 1990 à 15,9 pour 100 000 hommes en 2000)

La question est de savoir si ces modifications sont en lien avec le dépistage.

Plusieurs études ont été retrouvées dans la littérature concernant la mesure de l'impact d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage PSA sanguins + TR sur la mortalité spécifique (2) :

2 études longitudinales (51, 52), 1 étude prospective (53) et 4 études contrôlées randomisées (54, 55)

- Etude longitudinale américaine

(1987-1997) chez hommes de plus de 65 ans (51) :

2 cohortes dont l'une (G1) subissait plus de pression de dépistage que l'autre (G2) : Au final 2,7% (G1) de prostatectomie contre 0,5% (G2) et 3,9% (G1) de RX externe contre 3,1% (G2) :

Conclusion : Pas de différence de mortalité spécifique sur 11 ans mais réduction dans les 2 cohortes de

cette mortalité spécifique (amélioration prise en charge curative et non préventive) : On meurt moins en 10 ans du cancer de la prostate, dépistés ou pas.

- Etude longitudinale Québécoise de Perron et al. (52)

Le suivi de 2 cohortes d'hommes de plus de 50 ans retrouve une augmentation de 47% de l'incidence du cancer de la prostate entre 1989 et 1993 par dépistage et une diminution de la mortalité spécifique de 15% entre 1995 et 1999. (Etude peu contributive du fait du faible intervalle d'années)

Conclusion : L'étude ne mettait pas en évidence de lien entre le dépistage et la réduction de la mortalité spécifique

- Etude rétrospective en Colombie-Britannique (53) sur 14 ans (1985-1999) et 88 régions

Même conclusion pour cette étude concernant la pression de dépistage par dosage PSA : L'augmentation significative de l'incidence des cancers de la prostate et la diminution de la mortalité spécifique observées ne sont pas corrélées pour une même région et ne sont donc pas statistiquement liées au dépistage.

- Etude Québécoise (Labrie (54) : seul essai randomisé contrôlé achevé

Cette étude Canadienne, mettait en évidence une différence significative de mortalité spécifique entre des patients dépistés et le groupe témoin.

Compte tenu des biais diminuant mécaniquement le nombre de décès spécifiques survenus parmi les patients dépistés, il n'y a pas de bénéfice démontré sur la mortalité spécifique à effectuer un dépistage de masse systématique par PSA. Les études sont insuffisantes pour prouver l'intérêt d'un dépistage individuel (2) (niveau de preuve 4).

Toujours en terme de diminution de la mortalité spécifique, le diagnostic précoce de cancers peu évolués plus facilement curables a été mis en avant dans les intérêts potentiels d'un dépistage systématisé. (3). En effet, les cancers diagnostiqués se font pour beaucoup à un stade avancé de la maladie du fait de leur pauci-symptomatologie avant le retentissement rénal et métastatique:

- Une étude Autrichienne (Tyrol) de Reissigl et al. (55) :

Elle conclue que l'introduction du dépistage par dosage des PSA n'a pas d'incidence significative sur la proportion de cancers décelés (stabilité autour de 11%) mais sur celle des stades précoces (T1a grade 1-2) qui passait de 3,1% à 4,6% et celle des stades plus avancés (T1a grade 3 et T1b) de 3,1% à 1,03%.

Le dosage des PSA serait selon cette étude un bon moyen de dépistage des cancers précoces et pourrait avoir un impact sur le taux de mortalité spécifique bien que le peu de données ne permette pas de conclure sur ce dernier point. La modification de la prise en charge représente un biais et pourrait encore une fois expliquer une baisse de la mortalité spécifique.

L'amélioration de la survie spécifique retrouvée dans la revue de littérature n'est pas nécessairement en rapport avec l'efficacité du dépistage mais potentiellement avec d'autres

facteurs telle l'évolution de la prise en charge thérapeutique. Par exemple la diminution de la mortalité spécifique ces 10 dernières années est observée dans des pays comme le Royaume Uni où le dépistage n'est pas mis en œuvre. (2)

Le lien de causalité entre la réduction du taux de mortalité spécifique et usage d'un dépistage de masse n'est à ce jour pas prouvé.

Le risque est dans le cadre d'une recherche systématisée celui d'un surdiagnostic de cas faiblement évolutifs, ce dépistage impliquant inévitablement la découverte de cellules histologiquement cancéreuses mais dont la lente évolution n'aurait sans doute pas mis en jeu le pronostic vital des patients.

Ces cancers faiblement évolutifs vont une fois dépistés, être traités dans l'incertitude de leur devenir.

Il en ressort que bien que le taux de mortalité spécifique par cancer prostatique soit en baisse ces dernières années, aucune étude validée n'a démontré l'impact d'un dépistage systématisé sur la morbi-mortalité globale.

Les deux autres études contrôlées randomisées sur le dépistage de masse sont actuellement en cours en Europe et aux USA (La France y participe dans le Tarn et l'Hérault (100 000 hommes inclus depuis 2002 entre 55 et 70 ans). La base des données combinées permettra de comparer le taux de survie dans les 2 groupes et de déduire l'impact du dépistage par PSA + TR sur la mortalité et la qualité de vie liées au cancer.

L'objectif serait de réduire par le dépistage la mortalité spécifique à 10 ans de 20 %.

Les résultats sont attendus pour 2008.

- ERSPC: European Randomized Screening for Prostate Cancer.

Etude randomisée contrôlée multicentrique en Europe (Belgique, Finlande, Italie, Portugal, Espagne, Suède et Pays-Bas rejoints depuis par d'autres pays dont la France) :

Tirage au sort en 2 groupes dépisté/non dépisté chez volontaires entre 50 et 74 ans suivis depuis 1994 (en 2001 plus de 160 000 participants étaient comptabilisés) : Seuil PSA = 4 ng/ml ou 3 ng/ml selon les pays + TR selon PSA (dans 5/7 pays)

Les résultats de cette étude porteront sur la faisabilité du dépistage, la validité des tests PSA, les facteurs pronostiques, l'impact du dépistage sur la mortalité spécifique et permettront de comparer la qualité de vie des 2 groupes.

Les limites seront les variations dans le temps et entre les pays des seuils/modes de dépistage et stratégies politiques en santé publique

Modélisation sur les données de l'ERSPC : Quelques résultats intermédiaires

- Sur le TR :

Des cancers indifférenciés sont plus souvent trouvés par un dépistage associant au dosage PSA (entre 3 et 3,9ng/ml) le TR (44 % vs 18 %) mais si on rapporte le nombre de cancers indifférenciés au nombre de

patients dont les PSA sont < 4 ng/ml, le taux de détection n'est que de 0,75 % vs 0,78 %. Ne pas pratiquer de TR ne modifie pas le taux de cancers agressifs découverts à 4 ans. (45).

Pour des PSA < 2,5 ng/ml, les anomalies découvertes au TR sont rares. S'il le TR est réalisé seulement pour un taux de PSA > 1,5 ng/ml (plutôt que d'être systématique), il évite 29 % de biopsies inutiles en conservant une sensibilité de 90 %. (18)

- Sur les PSA :

Les études semblent confirmer la VPP de 20 % des PSA et le taux de détection autour de 3,8 % du dépistage cités dans la littérature. Les résultats du nombre de cancers indifférenciés parmi les faux négatifs sont similaires à l'étude PCPT de Thompson (taux de détection 14,3 % et 14,9 %)

En revanche un taux de PSA élevé n'est plus un facteur prédictif d'un cancer prostatique quand une première série de biopsies a déjà été réalisée. Il est corrélé à une augmentation de volume de la prostate qui est un facteur pronostic négatif de cancer prostatique.

Un taux de PSA élevé est donc un mauvais indicateur pour une indication à une répétition de biopsie. (45)

- Sur le taux de mortalité spécifique :

Une analyse intermédiaire conclut que le dépistage augmente le taux de cancers de bon pronostic mais ne peut prouver l'efficacité du dépistage sur la mortalité spécifique (56, 57)

L'observation d'une baisse de la mortalité spécifique de 1,2 % par an aurait été faite (dans plusieurs études ERSPC et PLCO) (57, 58).

Le taux de survie spécifique à 5 ans de 97,6 % augmente depuis plusieurs années sans que l'on puisse déterminer si la raison en est l'amélioration de la prise en charge thérapeutique ou le dépistage.

Ce taux de survie à 5 ans est biaisé par le surdiagnostic (50 %) et l'avance au diagnostic de 9 ans (59)

L'âge au diagnostic du cancer est avancé de 12,3 ans pour les hommes de 55 ans et de 6 ans chez les plus de 75 ans. Le surdiagnostic est estimé entre 27 et 56% en fonction de l'âge (2) et à 53 % pour PSA > 3 ng/ml (45)

Pas de différence de mortalité spécifique à 10 ans dans l'étude espagnole : Sur 4278 patients, 3 décès par mortalité spécifique sur 82 décès (dans le groupe dépisté) vs 0 décès spécifiques sur 69 décès totaux dans le groupe témoin (60)

- Sur le taux de mortalité globale :

Comparable aux chiffres de Holmberg, la survie à 5 ans est de 83,3 % (59)

Pas d'impact du dépistage sur la mortalité globale à 10 ans prouvé (57)

- PLCO 2001 : Américan Prostate, Colorectal Lung and Ovary cancer Trial : Etude contrôlée randomisée multicentrique

Tirage au sort en 2 groupes dépisté/non dépisté chez des volontaires (recueil de données dans 10 centres) entre 55 et 74 ans suivis depuis 1996 ; Seuil PSA = 4 ng/ml + TR avec PSA

Une analyse conjointe de ces deux études est prévue dans le cadre de l'IPSTEG (International Prostate Screening Trial Evaluation Group)

I.4.A.7. Iatrogénie et qualité de vie :

L'anxiété engendrée par la mise en place d'un dépistage doit être prise en compte, sachant que le dosage sérique des PSA peut donner lieu à une inquiétude inutile au vu de résultats faussement positifs et qu'un résultat dit négatif ne peut rassurer complètement.

Aucune preuve sur un risque de dissémination des cellules cancéreuses au cours de biopsies prostatiques n'existe. Néanmoins pour certains auteurs, cette éventualité ne peut être écartée, s'appuyant sur les résultats de l'étude Canadienne menée en 1988 où le risque relatif de décès par mortalité spécifique serait plus élevé chez les patients invités au dépistage (et subissant une biopsie) que chez les patients non invités au dépistage. Ce risque relatif de 1,085 n'est néanmoins pas significatif. (61) Un article du *European Journal of Cancer* réalisé par 4 auteurs soulève l'hypothèse de l'accélération des métastases par les interventions chirurgicales. Le suivi sur 3 ans de cohorte de femmes opérées de cancers du sein met en évidence un lien statistiquement significatif entre activité chirurgicale en 1999 et mortalité en 2002, et ce, seulement dans les départements où on a intensifié le dépistage. (48)

Il existe un petit risque de décès prématurés par les traitements (0,3 à 1% pour la prostatectomie) et des conséquences lourdes en terme d'effets secondaires.

Les traitements curatifs proposés sont mutilants et les effets secondaires tels que troubles de la fonction érectile, urinaires et digestifs fréquents pour un bénéfice en terme de survie spécifique (et encore moins globale) qui n'est toujours pas démontré formellement.

95% patients acceptent le risque de mortalité à court terme et 100% les effets secondaires du traitement pour une meilleure chance de survie à 5 ans. Dans une autre étude préférence de 68% des hommes d'échanger 10% de la médiane de survie à 5 ans pour conserver une fonction érectile. Dans le suivi des patients traités, selon les études les patients sont partagés entre la qualité et la quantité de vie, entre satisfaction et regrets (choix du traitement, effets secondaires). (2)

Incontinence et impuissance sont plus fréquentes chez les patients opérés qu'en cas de surveillance active. 40 % des opérés et 45 % des patients surveillés jugent leur qualité de vie moyenne ou mauvaise (29).

« Il faudrait une balance bénéfices/risques très favorable pour justifier d'exposer tous les hommes de plus de 50 ans car pour chaque million d'entre eux, le dépistage va trouver 110 000 dosages de PSA élevés, provoquer 90 000 séries de biopsies, diagnostiquer au total 20 000 cancers. Sur les 10 000 patients qui vont arriver à la chirurgie, 10 mourront de l'opération, 300 développeront une incontinence urinaire sévère, et même dans les meilleures mains, 4 000 resteront impuissants. Alors que nous ne savons pas combien seraient morts de leur cancer ». (62)

I.4.B RECOMMANDATIONS DE L'HAS (2)

Recommandations sept 2004 de l'ANAES d'après revue de la littérature des sources suivantes : AFU, Sociétés françaises du cancer, de cancérologie privée, de radiologie et d'imagerie médicale, de radiothérapie oncologie, de santé publique, de médecine générale, de biologie clinique, InVS, Afssaps, Ligue nationale contre le cancer, Société de formation thérapeutique du généraliste, Collège national des généralistes enseignants, Centre de documentation et de recherche en médecine générale : Analyse des articles côtés en niveau de preuve A (preuve scientifique établie) B (présomption scientifique) et C (faible niveau de preuves)

Le dosage des PSA semble permettre de dépister des patients plus jeunes et des cancers moins évolués, mais les études sur la morbi-mortalité ne sont pas assez nombreuses pour pouvoir tirer des conclusions sur l'impact du dépistage. Tout porte à croire que l'amélioration de la prise en charge thérapeutique explique plus cette diminution du taux de mortalité spécifique que le dépistage en lui-même.

Outre cet argument, d'autres études observent une réduction du taux de mortalité par cancer de la prostate sur les 5 à 10 dernières années, mais dans des pays utilisant faiblement le dépistage comme par exemple le Royaume Uni.

Le dépistage de masse par dosage des PSA n'est pas recommandé par l'HAS, aucune corrélation entre dépistage et réduction de la mortalité globale n'ayant pu être établie par les études portant sur l'impact de la pression de dépistage (**niveau de preuve 4**).

Concernant le dépistage individuel, les études trop peu contributives de part leur nombre et leurs conclusions laissent une incertitude sur son bénéfice éventuel. Il n'y a à ce jour pas de preuve de bénéfices d'un dépistage individuel en terme de mortalité spécifique (**niveau de preuve 4**).

Bien que la VPP du test de dépistage reste modérée et qu'un bénéfice sur la mortalité globale d'un traitement précoce invasif par rapport à une surveillance simple n'ai pas été prouvé, il existe néanmoins des facteurs de risque certains (Ethnie Afro américaine, ATCD familiaux, âge, ATCD infectieux prostatiques ou hormonaux) et un test de dépistage relativement accessible.

L'avantage d'un dépistage personnalisé en fonction des facteurs de risque par amélioration de la survie spécifique reste une possibilité à ne pas exclure.

Le diagnostic précoce ne présente pas de bénéfices pour les patients asymptomatiques de plus de 75 ans (**accord professionnel**).

La décision de dépistage individuel doit être prise au cas par cas et avec le patient concerné. Orale et écrite, l'information doit être claire et hiérarchisée, porter sur l'évolution naturelle de la maladie, présenter les bénéfices envisagés avant les désagréments, sans omettre les complications éventuelles et ses conséquences (**niveau de preuve 4, accord professionnel**).

Adaptée à chaque patient en fonction de ses connaissances, de son rythme et du contenu des informations délivrées, elle doit tenir compte de ses ATCD familiaux, son âge et son état général.

Selon l'HAS, si l'intérêt du dosage des PSA selon les études n'est pas démontré dans le cadre d'un dépistage de masse, l'impossibilité de conclure dans celui d'un dépistage individuel, de part l'absence de résultats contributifs, rend la possibilité d'un bénéfice individuel non négligeable. Dans l'attente des conclusions des études PLOC (prostate, lung, ovary and colorectal cancer trial) aux Etats-Unis et ERSPC (Européen randomized screening for prostate cancer) en Europe, le libre choix revient au patient de se faire dépister ou pas, après information personnalisée et discussion avec le praticien.

I.4.C. RECOMMANDATIONS DE L'AFU (2)

Sources : UROFRANCE: Recommandations AFU 2004 sur le Cancer de la prostate (comité de cancérologie rassemblant oncologues, urologues, radiothérapeutes, radiologues, pathologistes) :

Il existe chez le sujet jeune des formes agressives de cancers à évolution rapide qu'il convient de traiter précocement (stade asymptomatique) pour obtenir la guérison.

Le dépistage permet la découverte de tumeurs encore localisées et de meilleur pronostic (**niveau de preuve 2**). La stabilisation voire la baisse du taux de mortalité dans plusieurs pays (**niveau de preuve 2**) peut expliquée par les techniques thérapeutiques actuelles ou par l'action du dépistage précoce.

Le seuil de détection est retenu à 4 ng/ml pour la biopsie mais un taux inférieur de 3 ng/ml est proposé aux patients de moins de 70 ans ou appartenant aux groupes à risques dans les protocoles de dépistage (**niveau de preuve 3**). En effet, 22 à 24% de cancers sont retrouvés pour des valeurs entre 2,6 et 4 ng/ml dont 15% avec atteinte extracapsulaire (même volume, même différenciation)

Si taux < 0,6ng/ml à 45 ans : dosage tous les 5 ans

Si taux < 1ng/ml après 50 ans : dosage tous les 2 ans (**niveau de preuve 3**)

L'AFU ne préconise pas de dépistage de masse ou organisé en l'absence de données épidémiologiques suffisantes et validées. Elle recommande d'informer le patient des bénéfices et risques et de procéder à un dépistage individuel annuel par TR et dosage PSA chez les hommes de 50 ans à 75 ans dont l'espérance de vie dépasse 10 ans. En cas de risque familial (≥ 2 parents proches) ou ethnique (Afrique, Antilles), il convient de débiter le dépistage à partir de 45 ans. Niveau de preuve IV

Les indications de dépistage sont à poser en fonction selon âge, l'espérance de vie, les comorbidités, l'ethnie et les ATCD familiaux, les taux antérieurs de PSA

I.4.D. POSITION DES AUTRES ORGANISMES DE SANTÉ (NATIONAUX ET INTERNATIONAUX)

Agences d'évaluation en santé:

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (63) = Inahta (mondial) 1999:
 « Le dépistage de masse du cancer de prostate n'est pas recommandé ».

Ministry of Health Singapore (64) 2000:

« Le dépistage du cancer de prostate n'est pas recommandé dans les populations asiatiques ».

Institute for Clinical Evaluative Sciences Canada (65) 2002:

« Le dosage du PSA sérique n'est pas remboursé dans le cadre du dépistage du cancer de prostate. Cependant l'absence de preuve d'efficacité du dépistage ne prouve pas l'absence d'efficacité du dépistage ».

US Preventive Services Task Force USA (66) 2002:

« Les bénéfices du dépistage du cancer prostatique ne sont pas prouvés. S'ils le deviennent, les patients le plus à même d'en bénéficier seraient les hommes âgés de 50 à 70 ans dans les cas suivants :

- afro-américain

- un ou plusieurs parents de premier degré atteints.

Les hommes plus âgés ou ayant une espérance de vie de moins de 10 ans ont peu de chance de bénéficier du dépistage ».

Le dépistage systématique n'est pas recommandé pour le moment

Sociétés savantes :

Groupe d'étude Canadien sur l'examen médical périodique (31) 1994 :

« Pas de preuves suffisantes pour recommander l'utilisation généralisée du dépistage précoce du cancer de prostate. Le dosage du PSA exclu de l'examen médical périodique ».

American College of Physicians USA (67) 1997 :

« Le dosage du PSA sérique est le test non invasif le plus sensible pour le diagnostic du cancer de prostate ; le TR permet un certain nombre de diagnostics qui n'auraient pas été faits par le dosage de PSA. La valeur prédictive négative de ces tests est mal connue ». Le dépistage systématique n'est pas indiqué mais une information éclairée doit être donnée au patient et la décision prise au cas par cas, en attendant d'autres investigations.

Collège des médecins du Québec (34) 1998 :

« Il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement le dosage du PSA et/ou le TR seuls ou combinés comme méthode de dépistage, quel que soit l'âge du patient. Les données actuelles ne permettent pas d'affirmer que le dépistage est plus efficace chez les sujets à risque ».

American College of Preventive Medicine (68) 1998

« Le dépistage systématique du cancer de prostate n'est pas recommandé. Les hommes de plus de 50 ans ayant 10 ans ou plus d'espérance de vie doivent pouvoir être informés sur les avantages, les inconvénients et les incertitudes pour prendre leur décision ».

Alberta Medical Association (69) (Canada) 1999

« Le dosage du PSA permet le diagnostic du cancer prostatique à un stade plus précoce. Le bénéfice du dépistage n'est cependant pas prouvé. Le dosage du PSA doit être discuté avec les patients à risque (Afro-Américains et risque familial) ».

Société scientifique de médecine générale Belgique (70) 2000

« Le dosage systématique du PSA et/ou le TR ne sont pas recommandés pour le dépistage ».

American Urological Association USA (71) 2000

« Le diagnostic précoce du cancer de prostate devrait être proposé aux hommes de plus de 50 ans ayant une espérance de vie d'au moins 10 ans. Il est raisonnable de proposer ce diagnostic plus tôt aux patients à risque ».

American Cancer Society USA (72) 2001

« Les hommes de plus de 50 ans et ayant plus de 10 ans d'espérance de vie devraient avoir l'opportunité de prendre une décision bien informée quant à un dosage de PSA en vue du dépistage du cancer de prostate (PSA + TR annuel à partir de 50 ans) ».

Autres Institutions : (liste non exhaustive)

Agence de santé publique du Canada (73) 1995

Chez les hommes entre 50 et 70 ans, le dépistage entraîne une faible réduction de la mortalité spécifique par le dépistage, mais surtout une diminution de l'espérance de vie sans invalidité. Le dépistage entraîne plus de nuisance que d'amélioration de la santé. « Le dépistage n'est pas retenu comme une stratégie de santé rationnelle ».

Académie nationale de Médecine (8) 2003

Considérant l'opportunité de détection de la maladie à un stade pré clinique et la faisabilité technique et pécuniaire des tests de dépistage, le dépistage systématique par TR et dosage PSA a sa place chez des hommes entre 50 et 75 ans, voire 45 ans en fonction des ATCD familiaux. Ceci dans l'attente de nouvelles données (nouveaux marqueurs, résultats études...), la fiabilité des test de dépistage restant insuffisante et le bénéfice en terme d'espérance de vie globale et de qualité de vie en cas de traitement n'étant pas démontré.

Direction générale de la santé Française (9) : 2003

L'expertise demandée en juillet 2001 par le ministère de la santé en arrivait aux conclusions suivantes :

Le dépistage de masse n'est pas recommandé tant qu'aucun bénéfice n'était démontré.

Le dépistage individuel des hommes asymptomatiques de plus de 75 ans n'est pas recommandé après accord professionnel

Le comité consultatif sur la prévention du cancer dans l'Union Européenne (Vienne nov 1999), soutenu par la Européan Association of urology, la direction générale « santé et protection des consommateurs » de l'union Européenne ne recommandent pas de dépistage systématique de masse tant qu'aucun bénéfice en terme d'espérance de vie ou de qualité de vie n'était démontré par des études randomisées contrôlées.

Pratiques internationales :

L'Allemagne préconise un contrôle annuel par toucher rectal mais pas par PSA.

Les Etats-Unis, la France et la Suisse ont une position similaire : Les associations d'urologie recommandent un contrôle régulier de la prostate et des PSA, alors que les autorités officielles ne recommandent pas le dépistage de masse. En pratique, le dépistage est réalisé presque systématiquement aux USA.

Le Canada ne préconise pas un dépistage de masse mais une adaptation au cas par cas en fonction des facteurs de risque et souhaits des patients (et le dépistage largement pratiqué).

En s'inspirant des critères d'évaluation cités précédemment, plusieurs pays ont étudié le bien fondé d'un dépistage de masse du cancer de la prostate par dosage des PSA et TR. Leurs conclusions ont été qu'en l'état actuel des connaissances il n'y avait pas d'indication à une action de santé publique allant dans ce sens. A ce jour aucun pays hormis le Tyrol en Autriche ne propose un dépistage de masse validé (9).

I.4.E. AU TOTAL :

Le dépistage systématique des hommes par toucher rectal et dosage des PSA annuels est :

- habilité par 4 organisations professionnelles : l'AFU, l'Américan Urological Association, l'American Cancer Society et l'Académie Nationale de Médecine
- récusé par ANAES et 15 agences d'évaluation en santé (International network of agencies for health technology assessment : Inahta = réseau international des agences d'évaluation en santé pour 10 pays), ainsi que par la plupart des organisations professionnelles. Pas de distinctions hormis par ANAES et Inahta entre dépistages de masse et individuel.

Après analyse des études, il ressort qu'en terme de bénéfice sur la mortalité globale il n'y a pas d'indication à un dépistage de masse.

Concernant le dépistage individuel, la majorité des recommandations s'accordent pour dire qu'il existe probablement un intérêt au dépistage personnalisé, notamment en fonction de facteurs de

risque bien déterminés.

Mais l'absence de conclusions possibles des études portant sur son efficacité et la multiplicité des recommandations ajoutent à la confusion. La prise de décision pour sa réalisation en partenariat avec un patient informé et éclairé, sur laquelle se rejoignent globalement les agences de santé, semble être issue d'une hésitation certaine : Les médecins généralistes sont peu aidés par ces recommandations divergentes et peu précises qui laissent le champ libre à la responsabilité du patient.

II. AUTRES ELEMENTS INTERVENANT DANS LA DECISION MEDICALE

II.1. RELATION MÉDECIN-MALADE

II.1.A ANALYSE DES PRATIQUES MÉDICALES CONCERNANT LE DÉPISTAGE DU CANCER PROSTATIQUE

Après recherche bibliographique sur l'état actuel des connaissances concernant le cancer prostatique, nous avons voulu savoir quelles sont les pratiques des médecins face à ces recommandations, en utilisant un questionnaire en ligne sur des forums de discussion de médecins généralistes (sites professionnels). Nous avons confronté ses résultats avec une revue de la littérature et les statistiques de la CNAM sur la réalisation du dosage des PSA

II.1.A.1. Questionnaire

➤ OBJECTIF

Nous avons réalisé un sondage auprès de médecins généralistes sur leurs sources d'information et leurs pratiques de dépistage.

Le but de cette enquête est de savoir s'il peut exister un lien entre les pratiques médicales adoptées et l'origine de l'information.

Accessoirement, nous avons voulu vérifier si l'information délivrée modifiait la demande initiale des patients.

➤ MÉTHODOLOGIE (**Annexe 7** : Questionnaire)

Le sondage a été réalisé par support informatique entre septembre et décembre 2006 auprès de médecins généralistes sur 4 forums de discussion : Collège des maîtres de stage de Bobigny (50 médecins), Liste Formindep (200 inscrits), MGclinique (130 inscrits), MG liste (106 inscrits)

Nous avons envoyé un e-mail aux membres des associations après autorisation du webmaster, pour expliquer l'objectif de l'enquête et demander aux adhérents leur participation, soit à un échantillon estimé d'environ 300 personnes, considérant que certains médecins sont inscrits sur plusieurs de ces listes.

Nous avons ensuite créé un lien qui renvoie les participants à un questionnaire et interprété les résultats.

- Présentation des Groupes de discussion (forums) :

Le collectif FORMINDEP (www.formindep.org) :

« Ce collectif « pour une formation médicale indépendante au service des seuls professionnels de santé et des patients » a été lancé en mars 2004 à l'initiative de Philippe FOUCRAS, à l'époque médecin généraliste dans le Nord et formateur en médecine générale, pour soutenir l'appel lancé aux Conseils nationaux de formation médicale continue à déclarer leurs conflits d'intérêts. (Appel du Formindep).

Il regroupe des professionnels de santé et des patients soucieux de favoriser une formation professionnelle indépendante, dégagée de toute influence d'organismes pouvant avoir d'autres finalités que l'intérêt seul des patients.

Chaque signataire de l'Appel du Formindep peut, s'il le souhaite, devenir membre du Formindep en s'inscrivant sur la liste de diffusion du collectif.

Cette liste regroupe actuellement près de 200 membres, des patients, des médecins (majoritairement généralistes) et d'autres professionnels de santé. Nombre de médecins membres du collectif ont des responsabilités dans la formation initiale ou continue de leurs confrères ».

La Liste « MGCLINIQUE » (<http://fr.groups.yahoo.com/group/mgclinique>)

Liste créée par le Dr Dominique DUPAGNE, membre actif du Formindep, également webmaster d'un site médical ouvert au public (www.atoute.fr)

« Cette liste est destinée à abriter des discussions cliniques pour médecins généralistes. Sur cette liste, on ne parle que de problèmes cliniques, et si elle est destinée aux médecins généralistes, les spécialistes intéressés sont les bienvenus pour apporter leur éclairage éventuel sur les cas présentés. Ce groupe est francophone et ouvert aux confrères de tous les pays.

La modération sera intraitable sur l'objet de la liste : toutes les discussions philosophiques, syndicales ou de comptoir seront refusées et ont vocation à être postées sur d'autres listes de discussion.

Ce groupe est réservé aux médecins. Tout message de patient demandant un avis médical sera refusé »

La liste « MGLIST » (<http://sympa.medicalistes.org/wws/info/mglist>)

Liste créée par le Dr Hugues RAYBAUD, également animateur d'un site de médecine général (www.esculape.fr)

« Cette liste est ouverte à **tous les professionnels de la Santé** (Généraliste, Spécialiste, Infirmier(e), Biologiste, Pharmacien, Kinésithérapeute, etc...) quelle que soit leur nationalité.

Les journalistes, les informaticiens et autres intervenants de la Santé sont également les bienvenus.

Les messages doivent avoir un rapport avec la pratique de la Médecine Générale au sens large du terme c'est à dire clinique, traitement, gestion, informatique, opinions, etc.... »

➤ RÉSULTATS DU SONDAGE

- Présentation des médecins généralistes participants :

Taux de participation : 84 réponses pour une estimation de 300 médecins : **28 %**

66 hommes : **79 %**

18 femmes : **21 %**

Entre 31 et 67 ans moyenne d'âge **50 ans**

Entre 1 an à 41 ans d'installation (moyenne de **20** années d'installation)

- Leur mode d'information :

Nous avons interrogés les médecins sur leur adhésion à 3 modes d'information : Abonnement à une presse médicalisée sans publicité, refus ou pas de recevoir des visiteurs médicaux et occupation d'une fonction d'enseignant.

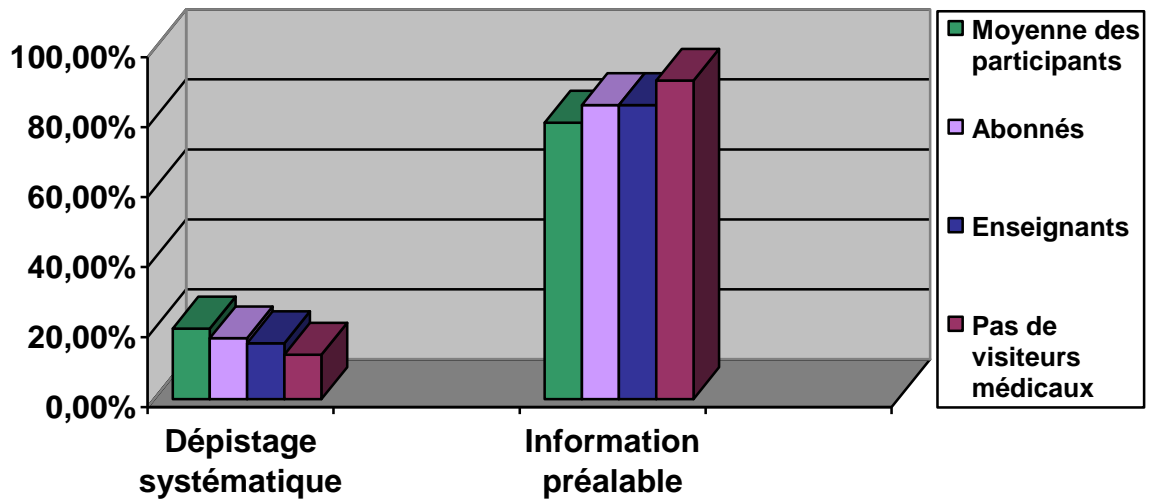
TABLEAU 1 : PROPORTION DE MÉDECINS EN FONCTION DE LEUR SOURCES D'INFORMATION :

REVUES SANS PUBLICITÉ	PAS DE VISITEURS MÉDICAUX	FONCTION D'ENSEIGNEMENT
69/84 = 82 %	47/84 = 56%	31/84 = 40 %

- Leur pratique médicale :

En fonction de ces caractéristiques de formation, les habitudes de dépistage ont été étudiées : la proposition systématique ou pas au patient d'un dépistage et la délivrance d'une information (recommandée par les différentes institutions) ou non avant le dépistage.

Diagramme 1 : Pratique médicale en fonction des sources d'information des médecins du sondage :



Les médecins sont 20 % à proposer systématiquement un dépistage mais sont

- 1,2 fois moins nombreux (17,4 % vs 20 %) à le faire quand sont abonnés
- 1,5 fois moins nombreux (12,7 % vs 20 %) à le faire quand ne reçoivent pas de visiteurs médicaux
- 1,3 fois moins nombreux (16 % vs 20%) à le faire quand occupent une fonction d'enseignant.

Les médecins dépistent systématiquement d'autant moins qu'ils ne reçoivent pas de visiteurs médicaux, sont enseignants et abonnés à une presse médicale sans publicité.

Les médecins sont 79 % à informer leurs patients sur les avantages et inconvénients du dépistage et sont :

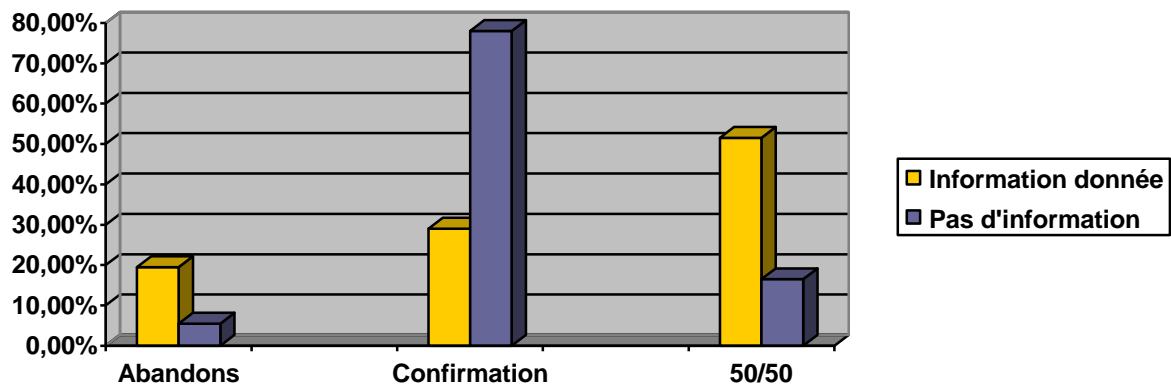
- 1,06 fois plus nombreux à le faire quand sont enseignants (84 % vs 79 %)
- 1,3 fois plus nombreux à le faire quand ne reçoivent pas de visiteurs médicaux (91 % vs 79 %).

Les médecins informent d'autant plus qu'ils ne reçoivent pas de visiteurs médicaux, sont abonnés à une revue sans publicité et occupent une fonction d'enseignant (même si la différence est faible).

- L'impact de l'information :

Nous avons questionné les médecins sur l'impact de leurs explications sur la décision de patients demandeurs d'un dépistage

Diagramme 2 : Impact de l'information sur la décision du patient :



Quand les médecins informent le patient sur les avantages et inconvénients du dépistage, on note 19,5 % de majorité d'abandons, 29 % de majorité de confirmation et 51,5 % d'absence de majorité.

Les patients demandeurs d'un dépistage confirment souvent leur demande, mais moins quand ils sont informés (2,5 fois moins).

Lorsqu'une information est délivrée, les patients abandonnent plus souvent leur demande que quand il n'y en a pas. (3,5 fois plus)

A noter que les médecins ne délivrant pas d'information signalent quand même un changement de position de leurs patients : 1 médecin sur les 18 qui délivrent un discours non informatif convainc le patient d'abandonner sa demande de dépistage (5,5 %).

II.1.A.2. Discussion :

- ANALYSE CRITIQUE :

Biais du traitement des résultats :

- Erreurs de réponses ambiguës ou incohérentes ayant nécessité une correction :
6 réponses sur 84 où il est évident qu'il y a eu confusion entre « le nombre d'années d'installation » et « l'année d'installation », et que nous nous sommes permis de rectifier.
- La faible proportion de médecins (au nombre de 5) proposant systématiquement un dépistage et une information (suivent les recommandations de l'AFU) permet difficilement de se faire une opinion pour cette catégorie...
- L'attitude du 50/50 concernant la décision du patient d'abandon ou de confirmation de sa demande de dépistage après information reflète la majorité des pratiques mais elle ne permet pas vraiment d'exploiter un résultat. C'est l'interaction entre le médecin et le patient qui fait que parfois il sera convaincu et parfois non.
- Cette étude suggère une influence des sources d'information des médecins sur leurs pratiques médicales (et donc le suivi de recommandations) mais ne peut en apporter la preuve. Un travail ultérieur pourrait donner des indications supplémentaires en comparant les pratiques d'1 groupe recevant une formation déterminée et d'1 groupe témoin n'en recevant pas. (ex acceptant les visiteurs médicaux ou pas)

➤ PRATIQUE MÉDICALE

- Données de l'assurance maladie

Augmentation des prescriptions de 16,4% entre 2002 et 2003 et de 18% entre 2003 et 2004 (77, 78 ,10).

En 2002, le dosage des PSA est le 14^{ème} bilan biologique prescrit (2,3 millions de dosages)

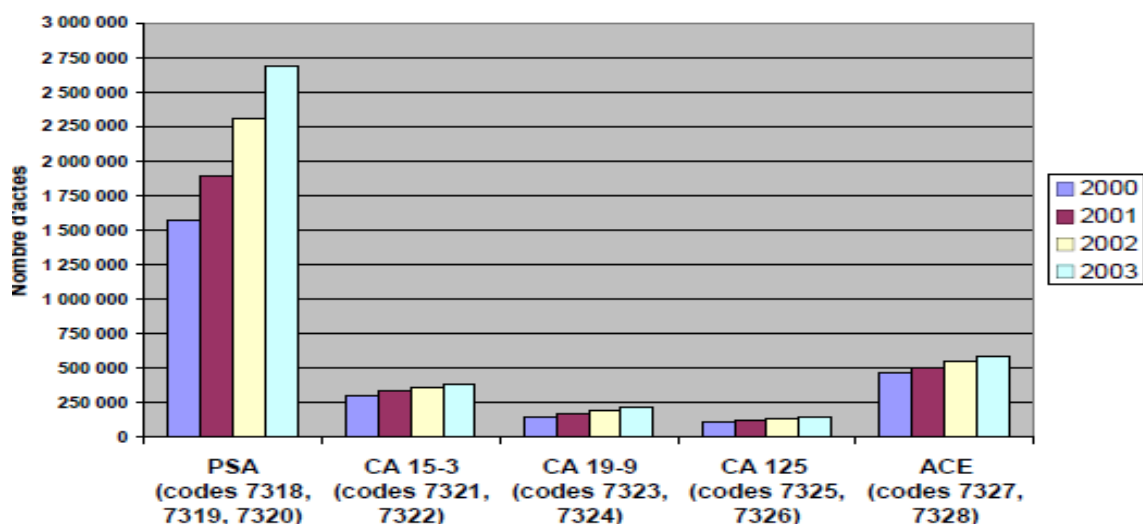
En 2003, le PSA est en 13^{ème} position des bilans sanguins prescrits par les médecins généralistes avec 2,7 millions de dosages. 0,5 % par oncologues et 85 % par généralistes ce qui suggère l'importante proportion de dépistage par rapport au suivi de cancer. (10)

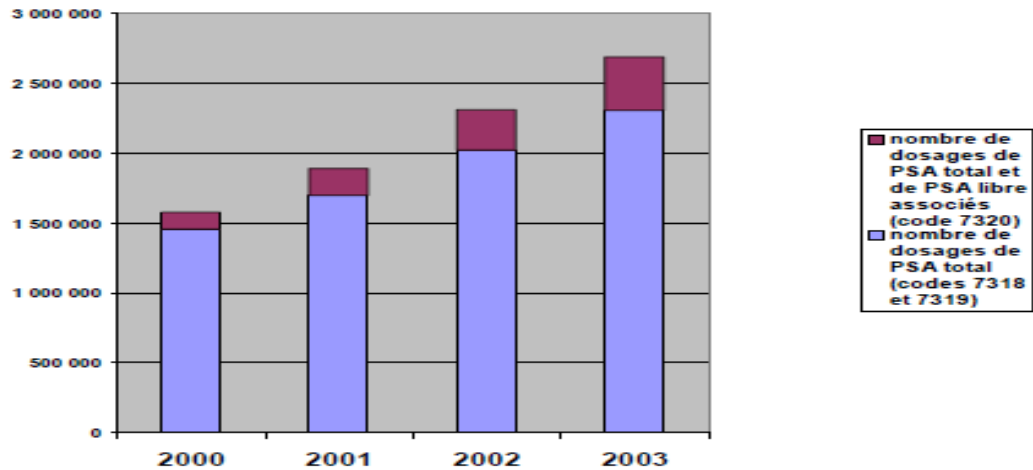
En 2004, 3,2 millions de dosages PSA ont été réalisés selon l'assurance maladie, soit un montant de plus de 60 millions d'euros, comprenant dépistage et suivi des adénocarcinomes prostatiques.

Les dosages de PSA représentent 65,2% des examens des marqueurs tumoraux (78)

Evolution des prescriptions de dosages des PSA entre 2000 et 2003 :

Diagrammes d'après la CNAMTS (77)





- Revue de la littérature :

* La pratique de ce dosage est en France largement répandue : En 2005, 45% des hommes de plus de 50 ans et 60% des hommes de 70 à 75 ans ont eu un dosage des PSA au cours de leur vie.

Dans 1/3 des cas, ce sont les hommes qui sont demandeurs de ce test. Au-delà de 75 ans, la demande vient essentiellement du médecin. (79)

* En Bretagne, en 1996, sur 250 médecins **34%** (1/3) des généralistes dépistaient systématiquement par TR et PSA annuellement (80)

* Sur 78 généralistes interrogés en 2002, **3/5** proposent systématiquement un dépistage et $\frac{3}{4}$ prescrivent à la demande du patient quelque soit son espérance de vie (81).

* Dans la région centre, en 2005, **61,5%** généralistes proposent systématiquement le dépistage par dosage PSA (56% pour les patients de plus de 50 ans, 19% aux plus de 60 ans).

27 % des dosages concernent des patients de plus de 75 ans ou moins de 50 ans une mauvaise utilisation du dosage des PSA libres était mise en évidence : 40 % de prescription sans PSA total de référence et 60 % en dehors des indications quand le PSA total existe (107)

* En 2005, une étude menée en Ile et Vilaine sur 13 médecins généralistes indique une prise de position majoritairement pour un dépistage systématique à l'encontre des recommandations de l'ANAES et une application partielle des recommandations de l'AFU : (82)

Plus de la moitié d'entre eux estiment que le dosage PSA + TR est un bon dépistage.

Ceux qui dépistent le font en cas d'ATCD familiaux, en test diagnostique (anomalies cliniques retrouvées à l'interrogatoire ou à l'examen), à la demande des patients ou sur conseil de leurs confrères urologues. Certains avancent le rôle anxiolytique du dépistage sur le patient.

Parmi ces 9 médecins, 6 appliqueraient le dépistage pour eux même, 1 non, 2 ne savent pas.

Quant aux sources d'information utilisées, 48% font des recherches spontanées (auprès de confrères, de l'ANAES, du centre de prévention et de dépistage)

Les limites d'âge et la fréquence de dépistage sont appliquées de façon aléatoire et seul 1/3 procède systématiquement à un TR.

Même si 5 d'entre eux pensent que le dépistage amène plus d'effets délétères que de bénéfiques, 9

praticiens sur 13 (près de **70%**) dépistent systématiquement, 4/13 dépistent non systématiquement dont seulement 2 accèdent à la demande des patients.

Enfin seulement 3/13 (**23 %**) informent les patients des limites et désavantages du dépistage

* Selon une enquête en 2005 : **58 %** des 600 médecins généralistes interrogés dépistent systématiquement. Les patients réalisant ce dépistage le font à l'initiative du médecin généraliste à 60 %, de l'urologue à 5 % et de la leur à 18 %. Ainsi 36 % des patients de 50 à 75 ans sont dépistés contre 20 % des patients pour le cancer colo-rectal dans les départements où le dépistage n'est pas organisé. (83)

* En 2006, en Auvergne, enquête auprès de plus de 650 médecins généralistes : **80,8 %** d'entre eux proposent le dépistage à tous les hommes de 50 à 75 ans, et **4,6 %** seulement fournissent une information préalable (84).

* En Loire Atlantique, en 2006, **98%** des médecins généralistes des 51 participants disent procéder à un dépistage individuel. Globalement leur attitude est homogène et proche des recommandations de l'AFU : *Le TR est effectué en association au dosage des PSA dans 84% des cas, et 76% adoptent une fréquence de dépistage une fois pas an.*

Le dépistage annuel par TR et dosage des PSA est réalisé par 63% des médecins mais seuls 27% ont respecté les limites d'âge du dépistage.

Seuls **4%** des médecins déclaraient ne dépister qu'à la demande du patient en en expliquant les conséquences. (85)

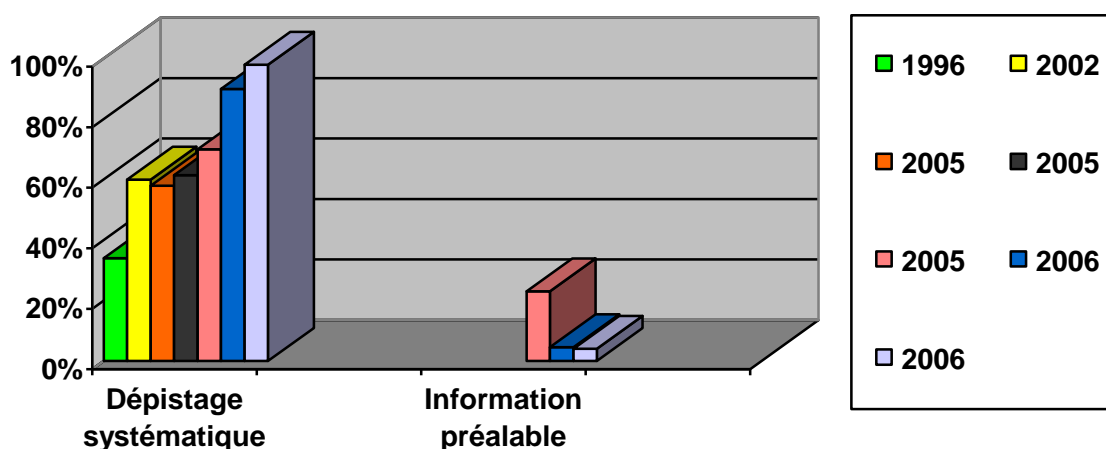
*Une enquête d'une association de consommateurs en Belgique (2008) a révélé que pour une demande d'information sur le dépistage de ce cancer émanant d'individus sans facteurs de risque :

- $\frac{3}{4}$ des praticiens n'informaient pas du manque de fiabilité du test, de l'absence de preuve sur la réduction de la mortalité, et encore moins des inconvénients du dépistage et des traitements.

- Au final, 84 % des généralistes (et 98 % des urologues) consultés conseillaient de faire le dépistage.

* Aux USA, en 1999, 714 médecins, **68%** des médecins appliquaient le dépistage annuel par PSA. (86)

Diagramme 3 : Evolution de la pratique de dépistage (proposition systématique et information) du cancer de la prostate en France :



Dépistage systématique : 34 % en 1996, 68 % en 1999, 61 % et 70 % en 2005, 81 % en 2006 :

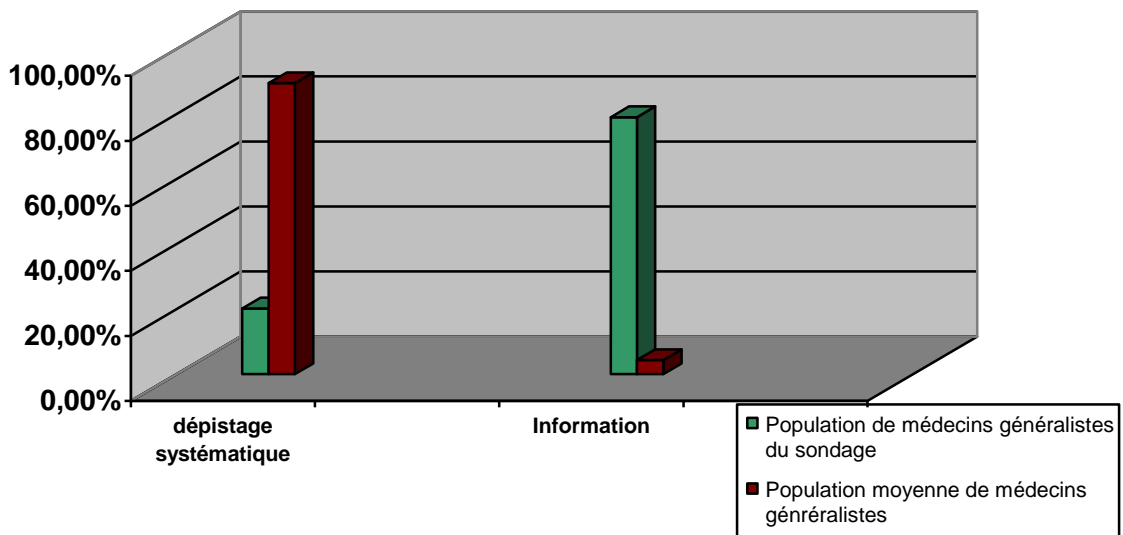
Plus de 3 médecins sur 5 dépistent systématiquement. La proportion de dépistage systématique augmente avec le temps, résultats corrélés avec les données de la CNAM

Information préalable : 4 %, 4,6 % et 23 % seulement des médecins dans les enquêtes retrouvées dans la littérature délivrent une information

On remarque aussi la mauvaise utilisation du dépistage (limites d'âge non respectées, absence du TR, utilisation des PSA libres hors indication...)

- Comparaison avec les résultats du sondage :

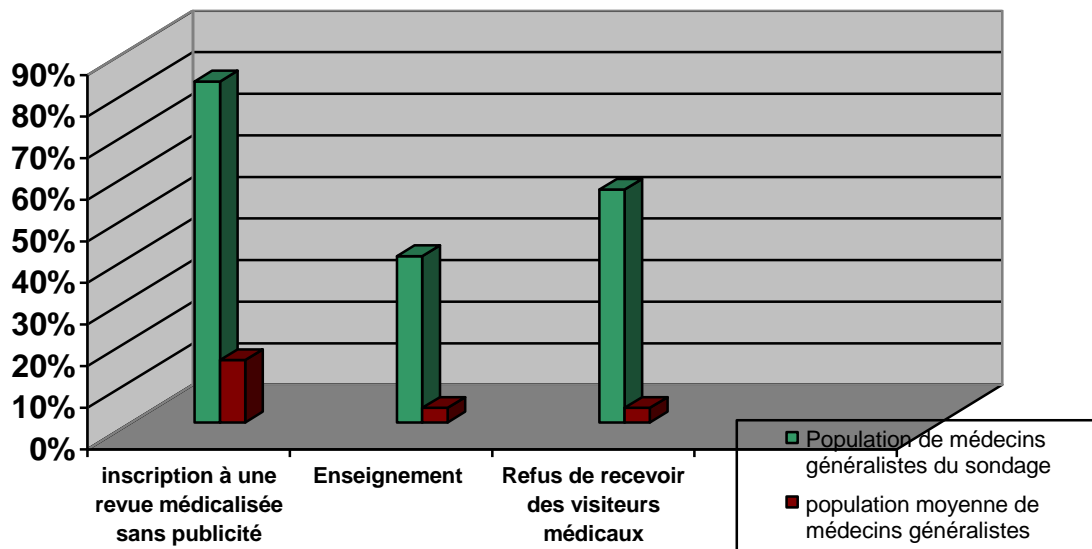
Diagramme 4 : Comparaison entre les pratiques médicales (dépistage et information) des médecins du sondage et la moyenne des données compulsées de la littérature pour l'année 2006



Selon les données de l'assurance maladie et les conclusions de toutes les études sur le sujet :
Le dépistage est largement et de plus en plus pratiqué, tandis que l'information auprès des malades n'est qu'encore peu diffusée, malgré les recommandations de l'ANAES,
Les médecins du sondage sont 4,5 fois moins nombreux à dépister et 18,5 fois plus à informer que la moyenne.

- SOURCES D'INFORMATION

Diagramme 5 : Comparaison entre les sources d'information des praticiens sélectionnés dans l'enquête et la moyenne des médecins généralistes :



- Presse médicale :

C'est la source d'information majoritairement employée

D'après IPSOS et IMS, 93% des médecins utilisent largement cette source d'information et 45% la jugent très utile ou indispensable. (87)

Selon les études 1/3 à 2/3 des MG lisent plusieurs revues médicalisées sans qu'il soit spécifié si elles nécessitent un abonnement ou si elles sont sponsorisées par de la publicité. (87)

La presse médicalisée est en effet distribuée la plupart du temps gratuitement sans qu'un effort de recherche ou de paiement soit demandé aux médecins. La recherche d'une information « objective », moins facilement accessible, est donc une démarche volontaire du médecin.

Nous avons considéré que les revues sans publicité correspondent aux revues indépendantes, comprenant une absence de publicité, un comité de lecture, et un abonnement. Le nombre d'inscrits à cette presse se monte à 18 000 environ (« Prescrire » « Pratiques » « Médecine », revues étrangères non prises en compte), soit **entre 15 et 18 %** de la population nationale de médecins généralistes (probables inscriptions multiples à cette presse pour un même praticien) vs **82 %** des médecins du sondage

- Visiteurs médicaux :

75% des médecins en général les considèrent comme source d'information, très utile à 23%.

Les laboratoires fournissent directement aux professionnels de santé, sans que ceux-ci en aient fait la demande, une information gratuite, adaptée à la pratique, d'accès facile et répétitive. Recevoir des visiteurs médicaux contribue au phénomène d'acceptation passive d'une information bien souvent orientée et incomplète.

L'entretien avec des représentants pharmaceutiques fait partie des habitudes de 96 à 97 % de la moyenne des médecins généralistes. Seulement **3 à 4%** des médecins nationaux refusent leur visite contre **56 %** des médecins du sondage. (87).

- Enseignement :

D'après le CNGE, les enseignants cliniciens sont au nombre de 3 500 à 4 000

40 % participants du sondage sont enseignants contre **3,5 %** de la moyenne nationale.

Le caractère actif de la recherche d'information distingue les médecins du sondage de la moyenne. Ils sont 5 fois plus nombreux à être abonnés à une presse indépendante, 11,5 fois plus nombreux à enseigner et 16 fois moins nombreux à recevoir des représentants pharmaceutiques que la moyenne.

Tableau 1 : Suivi des recommandations par les médecins de l'étude en fonction de leurs sources d'information :

	ETUDE	RECOMMANDATIONS ANAES	RECOMMANDATIONS AFU	AUTRES
TOTAL MEDECINS	100 %	72,5 %	6 %	21,5 %
ABONNES	82 %	78 %	6 %	16 %
PAS DE VISITEURS MEDICAUX	56 %	68 %	6,5 %	25,5 %
FONCTION D ENSEIGNANT	40 %	77,5 %	9,5%	13 %

La revue de littérature a mis en évidence que les médecins suivaient majoritairement les recommandations de l'AFU (dépistage systématique), souvent partiellement (information peu délivrée aux patients dans l'ensemble).

Dans le sondage les recommandations de l'ANAES sont au contraire plus suivies.

Hypothèse : La pratique médicale et le suivi des recommandations pourrait être modifiée par les sources d'information des médecins généralistes.

Pour qu'une étude puisse mettre une évidence une différence de comportement des médecins qui par exemple reçoivent la visite et ceux qui ne la reçoivent pas, il aurait fallu prendre deux groupes homogènes dont la seule différence était de recevoir des visiteurs médicaux ou pas. Donc ce sondage ne prouve rien mais donne des indications pour un éventuel travail ultérieur.

➤ IMPACT DE L'INFORMATION

Il existe peu d'articles dans la littérature sur l'impact de l'information sur la décision du patient :

* Un essai contrôlé randomisé en 1996 aux USA portant sur 250 patients indiquait que l'information donnée pour le consentement éclairé désintéressait globalement du dépistage. (88)

* La synthèse des données faite par l'ANAES en 1999 indiquait également que l'information amenait les patient à décider de ne pas se faire dépister ou à une l'incapacité de faire un choix.

* Selon la revue médicale Suisse, (2, 89), globalement la diffusion de l'information fait renoncer une partie des hommes au dépistage **(niveau de preuve 2)** :

Etude de Frosch et coll sur 176 patients : Plus l'information est complète et scientifiquement reconnue, moins les patients sont favorables au dépistage :

- Sans information, 98% des patients se font dépister. Après entretien et/ou visionnage d'une vidéo, ils ne sont plus que 50 à 82 % suivant le support d'information.

- Plus la quantité d'information est importante sur les bénéfices et risques encourus par le dépistage moins la population masculine semble encline à y participer **niveau de preuve 2**

- Les hommes recevant une information scientifiquement reconnue se font moins dépister que ceux alertés par l'intermédiaire de leurs proches ou des médias (contrairement au choix du traitement où l'influence du médecin se fait plus sentir).

- Les hommes qui renoncent au dépistage sont ceux pour qui les contraintes des investigations et des traitements potentiels l'emportent sur le bénéfice escompté.

- Dans la décision à intégrer le dépistage, joue la présence d'antécédents familiaux **(niveau de preuve 4)**, et prime le bénéfice thérapeutique et psychologique potentiel : la possibilité de traiter un cancer précoce et être rassuré sur une absence de cancer **(niveau de preuve 4)**

L'information sur les bénéfices et inconvénients du dépistage réduit la proportion de demandes de dépistage des patients.

Les données de la CNAM sont sans équivoque : les dosages ne cessent d'augmenter alors que l'information du patient est pourtant préconisée par les recommandations depuis plusieurs années.

La première explication à ce phénomène est que l'information n'est pas délivrée : Bien qu'il y ait peu d'évaluation à ce sujet, la littérature semble rapporter en effet que peu de médecins transmettent ces données (82, 84, 85).

La deuxième explication est qu'en pratique, l'information, quand elle est délivrée, ne modifie que peu la décision les patients. Une étude Américaine (90) montre les difficultés à convaincre les idées préconçues : L'information ne change pas les positions des patients qui ont dans le passé bénéficié d'un dépistage ou ceux qui ont initialement la conviction de l'utilité de ce dépistage sanguin. Les résultats du sondage montre un impact de l'information (plus d'abandons et moins de confirmations), néanmoins le taux de confirmation reste plus élevé que celui de l'abandon. Cela invite à supposer que rentrent en compte dans le choix final des patients d'autres éléments que celui de l'information médicale.

Afin d'expliquer la divergence entre l'attitude recommandée et la pratique observée nous allons envisager différents facteurs, autres que les données scientifiques, pouvant influencer la décision : celle des médecins mais aussi celle des patients puisque la réalisation du dépistage du cancer prostatique est l'objet d'une décision partagée.

II.1.B. ELEMENTS D'INFORMATION DES MEDECINS

II.1.B.1. Recommandations

➤ QUE SONT LES RECOMMANDATIONS ?

- Historique

La masse d'informations à laquelle sont confrontés les praticiens nécessite un travail rigoureux de tri et de lecture critique afin de sélectionner les plus pertinentes par niveaux de preuves. Tâche éthique mais laborieuse pour le médecin, déjà débordé et peu formé à cette fonction...

Les recommandations sont donc devenues un outil indispensable dans le processus décisionnel médical. En France, la mise en œuvre institutionnelle de l'évaluation médicale a conduit à la création de l'ANDEM en 1990 puis de l'ANAES. Ont émergées les RMO début 90, dans un but de contrôler les coûts de la santé, émanant de la CNAMTS, la Convention Médicale, la FMF, l'ANAES depuis 1996 et l'AFSSAPS. Inspectés par la CNAMTS, les médecins ne se conformant pas aux RMO étaient pénalisés par une amende et ceux qui prescrivent pour un budget inférieur recevaient une prime.

L'HAS, créée en 2004, a pour mission (91)

« - **d'évaluer** scientifiquement l'intérêt médical des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes professionnels et de proposer ou non leur remboursement par l'assurance maladie;

- **de promouvoir** les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers de santé

- **d'améliorer** la qualité des soins dans les établissements de santé et en médecine de ville

- **de veiller** à la qualité de l'information médicale diffusée

- **d'informer** les professionnels de santé et le grand public et d'améliorer la qualité de l'information médicale;

- **de développer** la concertation et la collaboration avec les acteurs du système de santé en France et à l'étranger.

D'autres recommandations ont été développées par l'AP-HP, le FNCLCC, les CRLCC et autres associations médicales. »

- Définition

Il n'existe pas de définition universelle ni aucune classification des recommandations de bonne pratique médicale (ou de pratique clinique) : Elles visent à réunir et synthétiser selon une méthodologie systématisée les informations et conduites à tenir de la littérature médicale. Elles peuvent être basées sur des preuves (« evidence based medicine »), de consensus ou informelles selon leur méthode de développement.

➤ APPLICATION DES RECOMMANDATIONS

Les RPC sont des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à identifier les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. (92)

D'après Grimshaw et Russel 55 études sur 59 observaient une adaptation des comportements et 9 études sur 11 une amélioration des résultats de soins.

Pourtant, une étude sur 13 ans des chercheurs de la Rand Corporation à la fin des années 80 avait mis en évidence que les conférences de consensus n'avaient pas, dans l'ensemble, modifié la pratique médicale.(93)

Le fait seul de proposer une information de qualité ne suffit pas à s'y conformer car entre en compte la motivation des médecins à changer leur comportement

- Connaissance des recommandations

Difficultés d'accès aux recommandations :

Si les moyens d'information ne manquent pas, ils nécessitent de la part du praticien une démarche active (d'abonnement par exemple), de recherche spontanée.

Une enquête réalisée auprès de 600 médecins dans la région PACA révèle ainsi que 30 % des médecins généralistes ne consultent pas les guides de bonne pratique médicale... (95)

Internet par exemple est devenu la source de recherche la plus dense et la plus accessible. Pas forcément la plus facile car il faut savoir manier les outils de recherche informatique, faire le tri dans les informations de qualité variable.

Les interviews d'internistes américains ayant une pratique de médecine générale (après chaque consultation et à la fin de la journée) ont montré le besoin d'information scientifique ressenti :

Un quart d'entre eux ne savent pas où chercher une réponse, réponse qui n'est trouvée que dans 30 % des cas. (92)

On ne peut que regretter qu'il n'existe pas à disposition des recueils de preuves pré-évaluées et une structure tel un centre de preuves qui les synthétiserait et compléterait. (92)

Confusion des recommandations :

On peut évoquer par ailleurs d'autres limites que sont la compréhension et l'interprétation des recommandations.

Concernant le cancer de la prostate, force est de constater qu'elles ne sont pas toujours très claires...

Quant aux définitions :

On remarque que nombre de praticiens (la totalité de ceux interrogés dans l'enquête (82) par exemple) procèdent au dépistage systématique des patients présentant des ATCD familiaux de cancers prostatiques, en pensant effectuer un dépistage individuel.

La limite est floue entre dépistage individuel et dépistage systématique chez les patients d'une certaine tranche d'âge : L'appellation « dépistage individuel » ne désigne donc pas strictement la même démarche selon l'AFU ou l'ANAES...

Les recommandations sont contradictoires non seulement en fonction des institutions, mais parfois au sein d'un même organisme de santé :

L'AFU se défend de préconiser un dépistage dit « de masse » mais encourage celui, annuel et individuel, des hommes de 50 ans à 75 ans... Ce qui revient à recommander à une population d'un critère d'âge donné un dépistage de masse... simplement plus précocement débuté en cas d'antécédents familiaux ou ethniques.

Ce malentendu est entretenu par les « journées de la prostate » et autres campagnes de dépistage qui s'adresse à tous les hommes de cette tranche d'âge.

Quant aux recommandations :

L'ANAES, par exemple, qui recommande de ne pas dépister mais qui fournit des indications (seuil de PSA, fréquence, tranche d'âge de dépistage...) si l'on y est amené. Certes, seul le dépistage systématique est à bannir, mais la présentation très complète des modalités de dépistage prête à confusion...

Beaucoup de problèmes soulevés (mauvaises pratiques) par les médecins généralistes, comme les limites d'âge du dépistage, l'utilité du TR, la sensibilité des PSA... trouvent leurs réponses dans les recommandations. (93) Le mauvais usage du dépistage pourrait donc être restreint si les indications en étaient moins confuses et plus largement dispensées.

Il apparaît que les médecins sont mal informés car les recommandations peu claires donc pas toujours bien interprétées, et insuffisamment diffusées, nécessitant une démarche active de leur part.

- Adhésion aux recommandations

Les recommandations existent pour guider le médecin dans sa pratique à gérer la santé de ses patients mais aussi celle de la collectivité. S'adresse-t'on à lui comme un professionnel de la santé individuelle ou comme à un acteur de santé publique ? La prise en compte de la maîtrise du coût de la santé, plutôt que le seul intérêt du patient, fait naître chez beaucoup la suspicion. Le remplacement de l'ANAES par l'HAS, qui a aujourd'hui un rôle dans le remboursement, a accentué ce sentiment de méfiance. (92)

Les contradictions rencontrées sur le dépistage du cancer de la prostate renforcent encore le doute sur la partialité des référents, tant par la politique de restriction budgétaire de la sécurité sociale qu'à l'inverse les conflits d'intérêts des autres. (82)

Restaurer la confiance est devenu nécessaire pour appliquer les recommandations

La grille AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) est un outil d'aide à l'estimation de la qualité des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC). Elle permet de donner un pourcentage de fiabilité estimée par n évaluateurs pour chaque point évoqué des recommandations. L'existence de ce type d'échelle pourra sans doute à l'avenir faciliter la lecture critique et le choix des médecins pour leur pratique médicale.

Une enquête sur le comportement des médecins en Angleterre révèle l'application non pas des recommandations officielles « Guidelines », mais de recommandations personnalisées « Mindlines », renforcées collectivement par un réseau, formel ou pas. Les principaux déterminants de ce réseau d'influence sont l'expérience personnelle, l'interaction avec les confrères, les leaders d'opinion, les patients et la visite médicale. (92)

Cette adaptation des recommandations permet d'éprouver l'ensemble des recommandations les unes aux autres, les expériences de chacun et ainsi d'humaniser l'application rigide d'une « evidence based medicine ». Ce concept de preuve confère une crédibilité scientifique indiscutable aux recommandations. Il est nécessaire de favoriser son développement et son enseignement, mais aussi de faciliter sa mise en œuvre dans la pratique médicale, en lui associant l'expérience du médecin et les valeurs du patient.

Les médecins relativisent donc certains aspects des recommandations et suivent d'autres schémas de décision. Ils développent leur propre référentiel, sur la base de preuves, en incluant dans leur réflexion des facteurs intervenant dans la pratique.

➤ PROBLÈME DES CONTROVERSES

Ce phénomène est encore plus vrai en cas de recommandations contradictoires.

Selon un commentaire de l'article 32 du code de déontologie : « le propre de la science est d'être exposée à la contradiction et de pouvoir évoluer »

Par définition les références utilisées ne sont ni indiscutables ni définitives. Elles subissent des modifications dans le temps mais aussi en fonction de l'origine des informations.

Autorités de santé référencées, associations de spécialistes, la multiplicité des références entraîne des directives contradictoires, à l'origine de l'incertitude quant à la conduite à tenir. Certaines revues de presse médicalisée dite indépendante (sauve de tout financement industriel pharmaceutique) éditent maintenant elles aussi des recommandations établies par leurs soins après critiques d'études, contribuant au cafouillage auquel se heurtent les médecins.

Dans une étude Hollandaise, R Grol a analysé 12 880 décisions de 61 médecins généralistes à partir 47 recommandations : Le suivi des recommandations sujettes à la controverse dans le monde médical chutait de 68% (recommandations non controversées) à 35%. (93)

Les médecins déroutés se tournent vers toutes sortes de sources d'information. 48% des médecins effectuent des recherches spontanées sur le sujet. Majoritairement l'ANAES, les centres de prévention et dépistage mais aussi les confrères généralistes et spécialistes conservent le plus leur confiance (82) : Le réseau professionnel de proximité joue un rôle prépondérant.

Face à une conduite à tenir incertaine, le problème des acteurs de soins est de gérer le risque. Mal défini, mal quantifié dans le cadre d'une controverse, le risque est laissé à l'appréciation du médecin (et en l'occurrence du patient...).

Existe-t'il réellement ? Est-il collectif, individuel ? Le risque devient quelque chose de subjectif, son importance mal déterminée et parfois démesurée.

En l'absence de politique de santé précise, l'incertitude fait se multiplier le besoin de débats, le partage d'information et une variabilité de pratiques certaine.

Les recommandations qui proposent de traiter sont plus faciles à mettre en œuvre que celles qui proposent de s'abstenir.

L'absence de preuves scientifiquement établies (EBM Abréviations biblio) laisse place au principe de précaution : « Obscurantiste, coûteux, inhibiteur d'initiatives économiques, facteur de blocage de l'innovation scientifique et technologique, faisant courir le risque d'adoption de décisions de la part de l'autorité publique - puisqu'il s'agit bien de ça - sans autres justifications que politiques, aboutissant à tendre vers "le risque zéro" » (92)

Le résultat pratique de ce contexte est la surprescription de certains examens ou traitements non efficaces et la sous-prescription d'examens ou traitements efficaces.

Dans le cas du cancer de la prostate, il existe une triple incertitude, sur le devenir spontané de la maladie, le gain réel qu'apporte le dépistage et son rapport bénéfice/risque. (29)

A considérer les arguments pour une attitude pro-active, il semble plus rassurant pour nombre de médecins de pratiquer dans le doute le dépistage :

- Le cancer prostatique n'est pas guérissable lorsqu'il a dépassé la capsule prostatique.
- En l'absence de détection précoce, un faible pourcentage de patient est diagnostiqué avec une maladie localisée.
- Le dosage du PSA améliore la détection précoce.
- Le dépistage séquentiel (tous les ans ou tous les deux ans) semble offrir plus d'avantages que le dépistage unique.
- Le dépistage est le meilleur moyen de diminuer le risque *individuel* de mourir du cancer de la prostate.
- Les études en cours ne seront interprétées que dans dix ou quinze ans.

Si le dépistage est négatif, tout le monde sera (parfois faussement) rassuré, et s'il s'avère positif, le traitement semblera bénéfique même au prix de complications significatives.

Intellectuellement comme dans la pratique, il est beaucoup plus délicat de déconseiller le dépistage : cela signifie renoncer à traiter un cancer identifiable, mettre en balance des effets secondaires réels et un risque potentiel mais vital, estimer à dix ans l'espérance de vie de nos patients, évaluer la notion relative et subjective de la qualité de vie...

Les leaders d'opinions, l'investissement des praticiens en terme de temps, d'énergie, d'argent et la nécessité de la répétition des messages par différents modes d'intervention sont des éléments déterminants dans le suivi des recommandations. (93)

Problème de diffusion, de compréhension et d'adaptation à la pratique médicale... Les recommandations sont peu ou mal suivies, d'autant plus qu'il existe une controverse : L'incertitude concernant le risque encouru et la conduite à tenir, la multiplication des avis poussent le système de santé à fonctionner selon le principe de précaution, pas toujours à l'avantage du patient.

II.1.B.2. Pression commerciale

De nombreux vecteurs véhiculant l'information auprès des médecins ouvrent le champ d'action des laboratoires pour la promotion de leurs produits : (87) :

➤ PRESSE MÉDICALISÉE

Une trentaine de revues sont disponibles, consultées par un à deux tiers de la profession, en moyenne 3,5 revues lues par médecin. (**Annexe 8** : Audience de la presse médicale)

22% MG y consacrent par semaine plus de 2 heures de lecture, 34% entre 1 et 2 heures, 31% ½ heure et 13% moins d'une ½ heure.

- Le Financement :

Environ 16% des médecins (généralistes et spécialistes) sont abonnés à des revues indépendantes. En revanche, 57 % d'entre eux ne lisent que la presse distribuée gratuitement (source : le Formindep).

En effet, 3 périodiques seulement « Prescrire » « Médecine » « Pratiques » fonctionnent par abonnements ou subvention publique. Les autres sont financés en partie par l'industrie de santé, ce qui entraîne des biais de publication remettant en cause l'indépendance de la plupart d'entre eux.

Le magazine le plus lu, « Quotidien du médecin », dispose pour moitié d'une diffusion gratuite et ceci surtout auprès des médecins généralistes. Il bénéficie d'un financement publicitaire à 70%, dont 2/3 des annonceurs appartiennent à l'industrie de santé.

L'investissement publicitaire dans les revues médicalisées représente 6 à 7% du budget promotionnel des laboratoires. (**Tableau 1 de l'Annexe 9** : Répartition des dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique)

Plusieurs études sur la publicité dans la presse médicalisée mondiale ont montré : (87 p.153)

- Qu'aux USA 30 % de la publicité était contestable
- Que 45 % des citations n'étaient pas conformes à leur référence en Espagne
- Que 52 % des affirmations n'étaient pas conformes à la réglementation et 6 % fausses en Norvège
- Qu'en Allemagne 6 % seulement des documents publicitaires fournis aux médecins sont fondés sur des preuves et 63 % de ceux reliés à une étude n'en donnaient pas correctement les résultats.

- Les Retentissements :

Exemple de la crédibilité de la presse Anglo-saxonne :

1/3 à 50 % des articles ne seraient pas écrits par les auteurs indiqués... (87 p. 161)

Publication d'études financées par des laboratoires dans 2/3 à ¾ des revues. Les études en défaveur des laboratoires ne seraient pas publiées ou le seraient avec retard, certains chercheurs ayant même été menacés d'action en justice pour avoir voulu les éditer.

Les revues Françaises ne sont pour le moment pas connues pour présenter les mêmes suspicions, mais subissent forcément l'impact de ce phénomène par la reprise des articles et conclusions de cette presse étrangère.

Le danger des revues « soutenues » ne réside pas dans le contenu des articles, peu probablement mensongers, mais dans leur présentation et leur hiérarchisation. De plus, en acceptant d'être jalonnées par de la publicité pharmaceutique, elle leur fait gagner en crédibilité. Dans ces conditions, les messages commerciaux présents dans une presse médicale reconnue comme outil de formation médicale continue influencent plus ou moins sensiblement la perception et la pratique des acteurs de soins, même s'il est difficile d'établir un impact de la presse sur la pratique médicale (il serait faible à comparable à celui de la visite médicale suivant les études). (87 p. 159, p.162)

La règle imposée d'au moins 50 % de diffusion payante a contribué à assainir la situation.

La charte d'éthique de la publicité pharmaceutique dans la presse médicale (**Annexe 10** : Règlement de la publicité pharmaceutique), les réglementations, le contrôle de l'AFSSAPS et de la CPPAP ainsi que la multiplicité des annonceurs en compétition ont pour but de limiter l'impact de la propagande. Reste à évaluer leur efficacité.

- Les mentions de conflits d'intérêt :

Dans le même principe de stratégie promotionnelle, la présence de leaders d'opinion apporte de la même façon une crédibilité indéniable à certaines études ou articles.

Les intervenants sont tenus de notifier leurs liens avec le laboratoire dans une déclaration d'intérêt depuis 2002 (**Annexe 10** : Réglementation de la publicité pharmaceutique). Dans une étude publiée dans JAMA en 2001, les médecins étaient concernés à 87%, et seulement 5% avaient rempli la déclaration d'intérêt demandée. (87 p. 137)

Le problème du conflit d'intérêt financier entre firmes pharmaceutiques et praticiens se pose à tous niveaux dans la pratique courante médicale. Fréquemment employées et considérées comme faisant partie des us et coutumes de la profession, il n'en reste pas moins que les interactions (sponsoring à 90 % des associations pourvoyant les FMC, repas et autres congrès...) entre professionnels de santé et industrie entraînent une modification de pratique en faveur des produits.

➤ VISITEURS MÉDICAUX

Bien que la confiance des médecins ne soit que de 27% en la visite médicale, 72% la considère comme une source d'information et en ont une image globalement bonne... (87 p. 6)

L'attitude des médecins généralistes est ambiguë : Conscients des biais de l'information délivrée et des risques de conflits d'intérêt, ils considèrent la visite médicale comme un échange social et intellectuel. Valorisante, rapide, précise, interactive, gratuite pour le praticien, la visite médicale est considérée par beaucoup comme un moyen de renseignement sur les sorties de nouvelles molécules, les indications de traitement. Ce moyen est même parfois la seule source d'information et de formation des médecins généralistes surchargés et peu disponibles pour une formation continue selon l'enquête dans la région PACA en 2005. (95)

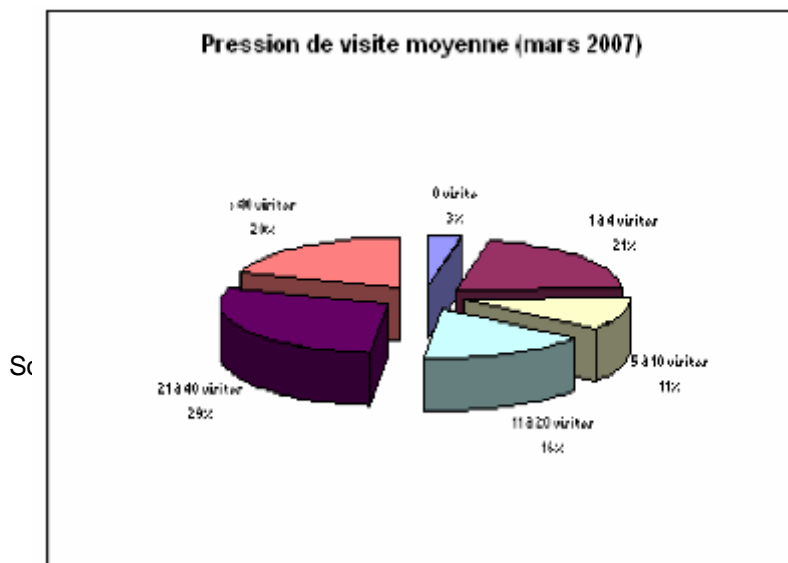
- Pertinence des informations :

La pertinence des informations transmises par ce biais varie pourtant suivant que le laboratoire parle du médicament sponsorisé... ou de son concurrent. La promotion sélective aboutit le plus souvent à la dévalorisation des médicaments génériqués au profit des médicaments sous brevet.

Sur une étude de 15 ans menée par la revue « Prescrire » les données de la visite médicale ne concordent pas avec celles du RCP pour 10% des indications, 5% des posologies, tandis que 70% des contre-indications, effets secondaires et interactions ne sont pas mentionnées. Dans 20% la remise obligatoire des recommandations des RCP n'est pas effectuée.

- Stratégies d'action :

La France est un des pays qui subit l'intensité la plus forte en terme de visites médicales après les Etats Unis, en moyenne 330 par an et par médecin généraliste. 1/3 des MG reçoit plus de 7 VM par semaine, entre 3 et 5% seulement refusent de les recevoir. (87 p. 105 -106)



Indéniablement la visite médicale fait preuve d'une volonté de persuasion dans la promotion des médicaments plus que dans celle de l'information. Basée sur la répétitivité des entretiens et le lien personnalisé établi avec le praticien, son influence sur les prescriptions semble réelle malgré le recul et le discernement des médecins.

On estime le coût de la promotion pharmaceutique (hors congrès et publicité) à 25 000 euros annuels par médecin, financé par le laboratoire donc par le contribuable et la sécurité sociale via le prix de vente des médicaments. *(sur une base de 22 E la consultation, à raison de 4 cs/h, cela représente 258h soit plus d'un mois d'activité professionnelle)*

Avec 3 milliards d'euros par an (probablement sous estimés) dont $\frac{3}{4}$ sous la forme de visites médicales, les moyens des laboratoires sont beaucoup plus conséquents que ceux des autorités sanitaires (HAS, AFSSAPS, CNAMTS)... (**Tableau 2 Annexe 9** : Les dépenses de l'industrie pharmaceutique)

Le budget attribué par les laboratoires à la visite médicale est de 73% en France, 68% en Europe et 59% aux Etats-Unis. Le nombre de médecins (203 000) par rapport au nombre de visiteurs médicaux (22 750) est un des plus faible d'Europe avec un ratio de 8,9. Ce même ratio est de 34 aux Pays Bas (1500 VM pour 51 000 médecins)

Tableau : Comparaison mondiale de l'intensité de la visite médicale (Source IGAS)

	Nombre de VM	Nombre de médecins	Ratio Médecin/VM
FRANCE	22 750	203 000	8,9
ETATS UNIS	98 000	731 000	7,4
ROYAUME UNI	8 000	134 000	16,7
BELGIQUE	3 500	46 000	13,1
PAYS BAS	1 500	51 000	34
ESPAGNE	11 000	135 000	12,2
ALLEMAGNE	16 000	277 855	17,3

En comparaison, les délégués de l'assurance maladie sont au nombre de 904 (808 équivalents temps plein) en 2007 et leur effectif devrait augmenter prochainement à 1200 : 1 délégué médical de l'assurance maladie pour 100 médecins généralistes vs 1 représentant de laboratoire pour 4 à 5 généralistes.

L'expérience menée dans l'Aude de contact intensifié entre généralistes et délégués CNAM montre d'une part que la perception de cette présence par les médecins est plutôt bonne et d'autre part qu'elle est efficace puisque, dans un contexte de sensibilisation à la maîtrise des coûts de santé, les prescriptions d'amoxicilline passent de 24 à 37 %.

- Le retentissement sur la pratique :

Tableau : Pratique de prescription en France en 2006 (Sources IGAS)

	Quantité d'unités standards par habitant	Prix fabricant moyen par unité standard
FRANCE	1 535	0,18
ALLEMAGNE	1 049	0,23
ROYAUME UNI	1 136	0,18
ITALIE	746	0,27
ESPAGNE	1 023	0,19
MOYENNE	989	0,22

78 à 90% des consultations aboutissent à la rédaction d'une ordonnance de 3 médicaments en moyenne en France, contre 43% seulement aux Pays Bas.

Non seulement gros prescripteur la France, soumise à un régime intensif de propagande pharmaceutique, est également un des pays qui se laisse séduire le plus par les nouvelles molécules (87 p.73).

Pensant limiter l'efficacité de la promotion pharmaceutique par leur esprit critique et leur formation scientifique, les médecins semblent en réalité être plus influencés en terme de nombre de prescriptions médicales, stratégies thérapeutiques et substitution des molécules, que ce qu'ils pensent ou admettent. Une étude de l'IRDES a établi une forte corrélation entre pic marquant une action promotionnelle et pic du nombre de prescription des médecins. (96)

L'ANAES en 2000 considère la visite médicale efficace et ses effets importants (97)

De nombreux auteurs (Etudes Américaines et Anglaises) ont rapporté que les prescripteurs les plus coûteux sont ceux qui ont le plus souvent recours à la visite médicale. Même si le lien de causalité ne peut être prouvé, il semble bel et bien exister un impact de la visite médicale sur l'exercice médical. (87 p. 87, 92)

Récemment, la mise en place d'une taxe promotion et d'une charte sur la qualité de la visite médicale (22 décembre 2004), la modification de la loi anti-cadeaux, devraient réduire la surenchère que réalisent les laboratoires pour conserver toute leur compétitivité et réguler cette surexposition aux messages biaisés. (**Annexe 10** : Réglementation de la publicité pharmaceutique)

On peut quand même s'inquiéter de la confusion qui serait engendrée par un rapprochement entre représentants de laboratoire et autorités sanitaires, l'HAS ayant le projet d'utiliser la visite médicale comme moyen de diffusion de ses recommandations...

II.1.B.3. Constats sur l'information des médecins :

➤ PREMIER CONSTAT :

Dans les différentes études comme dans le sondage, les sources d'information semblent avoir un impact sur la pratique médicale.

➤ DEUXIÈME CONSTAT :

70% MG considèrent comme primordiale et importante l'information apportée par le Vidal, l'AFSSAPS, la FMC, la HAS et la presse médicale.

La crédibilité accordée aux agences de santé est de 86%, contre 46% pour la CNAMTS, perçue comme moins objective, 45 % pour la presse, 39 % pour les congrès, 36 % pour Internet et 23 % pour la visite médicale.

Pourtant l'utilisation pratique de ces sources d'information est bien éloignée de ces convictions : D'après IPSOS et IMS, 93% des médecins utilisent largement la presse, 75 % la visite médicale. 85 % d'entre eux souhaiteraient recevoir plus d'information de l'AFSSAPS, 84 % de l'ANAES, 72 % de la DGS, 71 % de l'université. (87 p. 6, 79, 81, 150)

L'utilisation des diverses sources d'informations n'est pas corrélée au degré de crédibilité que les médecins leur accordent.

➤ TROISIÈME CONSTAT :

L'attitude du médecin dépend de son réseau social d'information.

Il semble que l'information modifie le comportement. Mais au-delà de son contenu, c'est le moyen d'information choisi qui va déterminer si le comportement est susceptible d'être facilement influencé : En effet, les médecins ne sont en général pas en position de recherche active d'information, faute d'implication, surtout faute de temps. Le fait de recevoir des représentants de laboratoire par exemple, ou de lire une presse qui ne nécessite pas d'abonnement témoigne de l'acceptation d'une information facile.

➤ QUATRIÈME CONSTAT :

L'ASMR, valeur objective de la qualité d'un médicament, est par exemple une donnée nettement plus difficile à trouver en comparaison des mérites que lui attribue l'industrie pharmaceutique. Concernant les médicaments par exemple, 35 à 40 % des médecins se plaignent de manquer de données comparatives, d'informations sur le SMR, l'ASMR, les effets secondaires (87 p.80)

L'information objective, faiblement diffusée, ne peut lutter contre une médiatisation à outrance de renseignements non vérifiés.

Les autorités de santé sont insuffisamment présentes et l'information donnée, mal organisée, ne répond pas toujours aux attentes pratiques des médecins généralistes. En l'absence de recommandations clairement établies, on imagine alors le danger d'une mauvaise information,

conduisant à l'accroissement de la surconsommation de produits et de services, au détriment de l'objectif premier de la politique de santé qui est l'intérêt du patient.

➤ CINQUIEME CONSTAT :

Avec un lobbying pharmaceutique important, la pression commerciale, amplement relayée par les médias, modifie la qualité de l'information. Les médecins doivent résister à l'avalanche de messages publicitaires, aux tentatives de manœuvres commerciales des laboratoires, aux demandes pas toujours justifiées du grand public lui aussi soumis à une information anarchique... Malgré la vigilance des praticiens, il existe des conséquences sur les prescriptions et les décisions médicales (corrélation action promotionnelle pharmaceutique et prescriptions). Partout présente, la pression commerciale a envahi le système de soins et les comportements ne sont plus toujours rationnels.

Selon certains urologues à propos du dépistage du cancer prostatique : « On peut considérer que certaines actions de sociétés savantes ou de centres leaders sont plus proches du lobbying que du raisonnement scientifique » (7).

L'industrie pharmaceutique, (via les visiteurs médicaux, 90 % des FMC, au même titre que les voyages organisés sous forme de congrès), ne devrait pas, pour la sauvegarde d'une médecine respectueuse de l'éthique, avoir à intervenir dans la formation du médecin généraliste.

Savoir trier l'information est devenu un enjeu pour la qualité des soins et la maîtrise des dépenses de santé.

II.1.C. ELEMENTS D'INFORMATION DES PATIENTS :

II.1.C.1. La décision partagée (98, 99)

On assiste depuis quelques années à un remaniement de la relation médecin-malade et de la pratique médicale. Les patients sont demandeurs d'information et de participation aux décisions concernant leur santé. Les directives des autorités de santé insistent aujourd'hui elles aussi sur la prise en compte de l'avis des patients en tant qu'élément déterminant dans la décision médicale.

Dans le contexte conflictuel du dépistage du cancer de la prostate, tout le monde s'accorde au moins pour dire que l'information des patients est indispensable.

Un concept nouveau de partage de la décision a émergé, différent du consentement jusqu'à présent nécessaire aux soins prodigués, puisqu'il oblige le médecin à exposer les données du problème.

L'objectif de cette participation directe (faire un choix entre plusieurs possibilités) ou indirecte (faire connaître ses préférences face à une problématique) est d'améliorer la qualité des soins en assurant une plus grande adhésion du patient à la prise en charge, de mieux comprendre et anticiper ses réactions, et de collecter des données sur l'efficacité des différentes stratégies proposées.

Si les praticiens sont dans l'ensemble favorables (90) à ce concept, l'application dans la réalité de la décision partagée, plutôt récente, soulève sur certains points quelques hésitations :

- le problème du temps que réquisitionne non seulement la transmission de l'information mais aussi le tri à effectuer au préalable pour savoir quelle information donner...
- Il apparaît que l'information n'est pas perçue de la même façon selon la présentation des données (par exemple taux de survie ou taux de mortalité) : Comment peut-on s'assurer d'une information objective ? Il y a un indéniable risque de manipulation, volontaire ou pas, par les termes employés.
- Que partage – t'on exactement ? L'information ? La décision ?
S'il s'agit de partage de décision, que faire en cas de désaccord ? Les recommandations nous disent que le droit du patient est de décider à la lumière de l'information qu'on lui donne, mais le médecin reste moralement et légalement responsable de ses prescriptions...
- Tout patient a les mêmes droits à l'information et à l'expression de ses préférences, mais ils ne sont pas égaux en terme de maturité et de capacités intellectuelles ou émotionnelles.
- Le patient souhaite – t'il toujours prendre une telle responsabilité ? Il est encore une fois indispensable de faire la distinction entre information et décision puisque si l'information est souhaitée pour 90 % des patients, le partage de décision ne l'est que dans 69 à 75 % (99)
- Les études indiquent que l'anxiété des patients semble plutôt générée par la perte de contrôle sur leur vie mais on peut néanmoins imaginer l'angoisse d'un patient qui prend une décision sur un sujet parfois grave et qu'il ne maîtrise pas.
- Enfin si l'information est assurée dans un but de protection juridique pour le praticien avant de l'être pour son objectif premier, on peut s'interroger sur sa qualité. La relation de confiance, sensée être améliorée par le partage de décision, ne peut elle pas souffrir de cette dimension « contractuelle » ?

II.1.C.2. Information par les médecins généralistes

Pour percevoir la portée de la décision à prendre, les patients doivent bénéficier d'une information sur les incertitudes qui entoure le dépistage du cancer prostatique.

Selon ANAES (2 p. 41-44) :

- Les attentes des hommes (susceptibles de s'engager dans un dépistage) semblent d'après seize études concerner l'histoire naturelle du cancer de la prostate et le pronostic, la fiabilité du dépistage par dosage des PSA, l'impact du dépistage par PSA sur le taux de mortalité.
- Les lacunes en terme de connaissance dans la population masculine touchent la prévalence du cancer de la prostate souvent surestimée et la fiabilité du dépistage par PSA elle aussi surestimée.
- Importance de la répercussion psychologique : Retentissement non négligeable sur la qualité de vie de 20% des hommes par anxiété générée par l'attente d'un résultat de PSA

L'ANAES préconise donc la prise en compte du facteur stress (**accord professionnel**)

L'information doit donc porter sur les points suivant : (**niveau de preuve 4 et accord professionnel**)

- La définition du dépistage individuel
- Le bénéfice d'un dépistage en terme de mortalité globale n'est pas prouvé.

- L'intérêt d'un dépistage en terme de survie spécifique concerne les cancers de haut grade découverts précocement. Hors dépistage 17% des cancers sont découverts à un stade métastatique.
- Le bénéfice en terme de survie spécifique sur un cancer de bas grade n'est par contre pas prouvé.
- L'absence de lien démontré entre le dépistage par dosage des PSA et la réduction de la mortalité spécifique.
- Les facteurs de risque
- L'histoire naturelle de la maladie : Le cancer de la prostate est une maladie grave mais pas toujours létale : Cancer globalement fréquent et peu agressif. Au-delà de 50 ans, 30 à 40% des hommes sont porteurs de cellules néoplasiques, 8% vont développer un cancer, entre 3 et 4 % vont en mourir.
- Certaines tumeurs dépistées et traitées ne se seraient jamais manifestées
- L'association TR et dosage des PSA est actuellement le moyen de dépistage le plus fiable que l'on ait.
- L'existence de faux négatifs : Un dosage PSA et TR normaux ne permettent pas d'exclure l'existence d'un cancer. (Entre 10 et 15% de faux négatifs)
- L'existence de faux positifs : Si le TR ou le taux de PSA est anormal, cela ne signifie pas qu'il y ait un cancer.
- Si il existe une anomalie du TR ou des PSA, il est donc nécessaire procéder à une biopsie qui sera positive dans 20 (anomalie du TR ou des PSA) à 50% des cas (anomalie du TR et des PSA) (34, 89)
- Si un cancer est diagnostiqué : Selon les cas, le patient devra faire le choix difficile d'une abstention thérapeutique ou d'un traitement lourd, les différentes prises en charge présentant avantages et effets secondaires.
- Le facteur stress de ce dépistage

II.1.C.3. Autres sources

L'enquête effectuée en Loire Atlantique auprès de 233 patients (85) met l'accent sur les connaissances erronées des patients, informés par d'autres moyens que par le médecin : Si 87% d'entre eux connaissent l'existence d'un dépistage du cancer de la prostate, la moitié ne connaît pas les outils employés, 2/3 l'âge de fin du dépistage et peu sont au courant des traitements existants (1/3 connaît au moins un traitement, citant essentiellement la chirurgie)

Dans 42 % des cas, les patients sont informés par une autre source que leur médecin.

(Annexe 11: Sources d'information des patients) (85)

➤ LES INSTITUTIONS DE SANTÉ

Encore une fois, les moyens d'information mis en œuvre par les différentes organisations à l'intention du patient sont asymétriques.

Il n'existe pas en effet de brochures éditées par l'HAS à remettre au patient sur le dépistage des différents cancers par exemple. Seuls des guides d'ALD sont disponibles et la seule brochure sur le dépistage du cancer prostatique est adressée aux professionnels. **L'HAS que nous avons questionnée**

évoque vaguement la question budgétaire et le manque de volonté de mobiliser des experts pour vulgariser les informations à destinée du grand public.

L'AFU organise chaque année la Journée nationale de la prostate. Elle propose donc un dépistage annuel pour « éviter de compter sur la chance » car « Les urologues pensent que les hommes ont leur mot à dire pour ne pas s'en remettre au hasard ». (100)

Sur les affiches de la campagne, le dépistage est encore une fois présenté comme un dépistage de masse orienté plus qu'un dépistage individuel. La stratégie cette année implique les femmes en les poussant à faire consulter leurs maris. (**Annexe 12** : Affiches de la campagne de l'AFU pour le dépistage) Extrait des communiqués de presse accompagnant la campagne permettant d'apprécier la différence subtile entre dosage individuel pour tous et dosage de masse, et où l'on notera l'apparition de l'information éclairée du patient en 2007.

Communiqué de presse de l'AFU du 12 septembre 2006 (extrait) : (101)

« L'Association Française d'Urologie organise la deuxième journée nationale de la prostate. La première journée organisée en septembre 2005 avait permis aux urologues d'amorcer la sensibilisation des professionnels de santé et du grand public aux pathologies de la prostate.

Pour sa deuxième journée, l'AFU s'engage encore plus loin en recommandant le dépistage individuel du cancer de la prostate à **tous les hommes âgés de 50 à 75 ans** et à partir de 45 ans pour les patients à risque de cancer tels que les Afro-antillais ou les sujets ayant des antécédents familiaux.... »

Communiqué de presse du 19 juillet 2007 (extrait) (101)

« Plusieurs articles récemment publiés dans la presse se sont fait l'écho d'une polémique concernant le dépistage du cancer de la prostate en France. L'Association Française d'Urologie (AFU) s'est prononcée publiquement à propos du cancer de la prostate dès 2002.

L'AFU recommande un dépistage annuel et individuel du cancer de la prostate, fondé sur **une information éclairée du patient**, un examen par **toucher rectal** et un **dosage du PSA total** chez les **hommes dès 50 ans** (hormis certaines conditions ethniques ou familiales spécifiques faisant l'objet de précautions particulières). En l'absence de données épidémiologiques suffisantes et validées, **elle ne recommande pas de dépistage systématique de masse**, comme cela se fait pour le cancer du sein.

L'AFU demande que les bons mots soient utilisés et expliqués à la population qui ne peut que douter devant cette controverse, particulièrement choquante pour les patients atteints et leurs familles »

➤ SITES MÉDICAUX SUR INTERNET

Le relais de l'information se fait de plus en plus par les magazines grand public et Internet, mine d'informations consultables aisément : « une recherche sur Google par mots clés « magazine cancer de la prostate » donne plus de 4 200 réponses uniquement dans pages France » (103). Sites de diverses associations, forums, articles... :




- Se pose la question de l'impact d'une information incomplète, certaines données étant contradictoires ou méconnues...
- Se pose le problème d'une information mal présentée, sans guide pour les trier et les interpréter. La prise de TSH plus de 5 ans par exemple augmente le risque de cancer du sein de 40 % (soit RR de 1,4) et le grand public entend que la prise de TSH sur plus de 5 ans donne 40 % de risque d'avoir un cancer du sein...

Le toucher rectal est un frein à la démarche de dépistage et la pudeur des hommes face aux choses de l'intime une des difficultés au dialogue. (103). Le sujet tabou de la prostate est le premier à bénéficier de ce phénomène de société qu'est l'expansion de ce mode de recherche d'information, facile et anonyme. Parmi les 25 sites médicaux les plus visités en septembre 2007, 2 sont des sites concernant la santé. L'HAS estime qu'1 patient sur 5 effectue des recherches médicales sur internet. (104)

73% des internautes ont confiance en l'information trouvée. Peu d'entre eux vérifient la date et la source d'information. Malheureusement, une partie de ces informations est inexacte ou incomplète.

La multiplication de ces sites depuis plus de 10 ans, l'engouement pour leur consultation, nécessitent la mise en place de repères de qualité et de confiance :

CERTIFICATION ANNUELLE DES SITES DE SANTÉ SUR INTERNET signalée par la présence d'un logo, depuis novembre 2007, par la fondation suisse Health On the Net en partenariat avec la HAS fondée sur le principe de respect des huit principes du HONcode (**Annexe 13**):

Site certifié	Site en cours de réévaluation	Site ne répondant plus aux exigences de la certification
		

A l'heure actuelle 5 500 sites dans le monde et 285 sites Français sont référencés.

S'il est possible de valider un site ou une partie de site traitant de questions médicales, il est matériellement irréalisable d'en contrôler le contenu.

Il faut noter que la certification n'est malheureusement pas une obligation mais une démarche volontaire de l'éditeur du site...

Globalement, sur les sites médicaux visités sur le net, si l'incidence du cancer prostatique est presque toujours communiquée, la réalité du taux de mortalité et l'absence de lien entre dépistage par TR/PSA, les limites de fiabilité du test ou encore les effets secondaires des traitements ne sont pas toujours mentionnés.

L'intérêt du dépistage est expliqué, ses inconvénients pas toujours indiqués.

Quand la controverse est évoquée, la recommandation en faveur du dépistage « chez tous les hommes de plus de 50 ans ayant plus de 10 ans d'espérance de vie » est artificiellement appuyée, car provenant d' « associations professionnelles médicales »

Un exemple d'association engagée : L'ANAMACAP (Association nationale des malades du cancer de la prostate) (105)

Le président de cette association dit ne soutenir ni l'AFU "parce qu'ils présentent un conflit d'intérêts et surtraitent" ni les épidémiologistes - "parce que le dépistage précoce peut sauver des vies" et réclame que la surveillance active soit davantage proposée.

Pourtant sur le site, si l'information est donnée sur le caractère imparfait du dosage des PSA et la présence de cancers latents, le dépistage est recommandé pour la détection précoce et la réduction de la mortalité qui a « extraordinairement chuté dans les pays où le dépistage a été utilisé »...

« Il y a là de graves problèmes d'éthique médicale à propos desquels l'ANAES avalise, sans discussion ni états d'âme, les habitudes inacceptables d'une fraction de la médecine Française »

L'association a été créée dans l'optique d'une « solidarité sociale exemplaire », d'un combat indigné « contre les pouvoirs publics, les médecins, les laboratoires pharmaceutiques » afin de défendre les plus de 75 ans « abandonnés à leur sort alors que des soins appropriés pourraient les prolonger de façon appréciable »

Est cité le rapport de la commission de réforme sur le cancer qui dénonce quant à lui concernant les malades : « L'exclusion des services de cancérologie et des centres les plus spécialisés », pour cause de « moindre valeur sociale » et d' « altération des fonctions supérieures »...

Faut-il rappeler que la remise en cause du bien fondé du dépistage du cancer prostatique l'est dans l'intérêt du patient. On peut comprendre que les malades puissent avoir un avis tranché sur la question mais cette association qui déplace l'origine du problème compte la présence de médecins...

Ce que sait ou croit savoir le patient appartient aux éléments que doit gérer le praticien, parfois et notamment dans la difficulté de combattre des convictions mal fondées. L'opinion publique influe bien malgré lui mais incontestablement la pratique du médecin, en terme de temps et de confiance.

Les informations reçues par les patients ont été mises en évidence comme facteurs facilitateurs de la mise en pratique des recommandations, lorsque qu'elles vont dans le même sens. (Etude Davis et al. 1995 (93).

Le message médiatisé quant au cancer de la prostate s'inscrit plutôt dans une campagne d'incitation au dépistage, plutôt que d'aller dans le sens des recommandations de l'HAS...

La majorité des données vulgarisées sur le sujet est accessible sur des sites Internet traitant de la cancérologie ou de l'urologie. Adressées aux patients, les plaquettes d'information ne délivrent qu'une information partielle quand elles n'encouragent pas directement les patients à se faire dépister sans amener à une réelle réflexion sur les avantages et risques du dépistage...

Au total : un patient mal renseigné, malgré les tentatives de transparence exigées par les autorités de santé, accessibilité facile à des informations non contrôlées, orientées et incomplètes... Les Autorités de santé font preuve encore de passivité, par manque de moyens mais aussi de volonté, ne faisant pas le poids par rapport à des institutions motivées.

II.1.D DIMENSION HUMAINE :

Le médecin peut décider d'adopter une approche rationnelle et se cantonner aux recommandations jugées les plus objectives. Ne prendre en compte que les preuves (ou l'absence de preuves) scientifiques de l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate et des thérapeutiques proposées. Oui mais voilà, existe aussi dans cette profession, et heureusement, une dimension humaine et relationnelle tant pour le médecin que pour le patient. On ne soigne pas des statistiques. Et c'est bien là la difficulté mais aussi l'intérêt de notre métier.

II.1.D.1. Subjectivité du patient

➤ REPRÉSENTATION DE LA MALADIE

Le débat du pour ou contre le dépistage met en jeu les croyances, les valeurs et les expériences de chacun. L'émotionnel des patients est fortement engagé quand il s'agit de santé, à fortiori lorsque l'on parle de cancer, maladie à connotation toujours effrayante et négative.

De ce fait les patients sont plus sensibles aux témoignages de leur environnement (familial, social, médiatique) peut être moins réceptifs à un discours scientifique sur l'absence d'intérêt du dépistage d'un cancer très fréquent.

Extrait du document « du droit au consentement, au droit du refus des soins » du conseil de l'ordre des médecins « Information basée sur une écoute attentive et un dialogue en ayant toujours à l'esprit l'angoisse plus ou moins motivée du patient, associée à une surdité émotionnelle qui modifie les possibilités d'une compréhension qu'il est nécessaire d'évaluer »

Difficile d'entendre la réalité qu'est encore notre vulnérabilité devant cette maladie. Difficile de croire en cette ère scientifique, alors qu'on sait reconnaître un cancer peu évolué, qu'on ne puisse prédire ceux qui vont en mourir. La confusion qui en résulte leur fait considérer la découverte d'un cancer occulte comme une issue d'intérêt d'un programme de dépistage alors que le but est de réduire la mortalité. Comment leur faire entendre qu'on meurt plus souvent avec ce cancer que de ce cancer quand dans leur entourage certains proches en sont, eux, décédés ? La demande de soins est inconditionnelle devant cette maladie qui fait peur.

➤ PORTER LA RESPONSABILITÉ

Vouloir être informé est une chose, porter à part entière une décision potentiellement lourde de conséquence en est une autre. A ce jour où le patient est demandeur d'être acteur dans les stratégies de gestion proposées, assumer dans la réalité son choix peut être angoissant.

Certains patients comprennent mal qu'on leur demande leur avis dans une situation scientifiquement aussi compliquée et peuvent avoir l'impression que le corps médical se refuse à de trancher. Si la plupart se sentent valorisés et impliqués dans la décision, d'autres ont le sentiment d'être un peu perdus, abandonnés. Nous avons tous entendu « C'est vous le médecin... ».

Dans le contexte d'un dépistage majoritairement conseillé par les acteurs de soins, imaginons encore son angoisse à être le seul à supporter la décision de ne pas intervenir si tel est son souhait, et donc le risque de mourir...

L'autonomie du patient revendiquée peut aussi être une contrainte normative non souhaitée comme en témoignent certaines études en oncologie : 60% à 82% des patients qui se voient proposer une participation à la décision thérapeutique préfèrent laisser la décision au médecin. (79)

➤ FACTEUR TEMPS

Pour les patients, le temps pris par le médecin pour expliquer, accompagner est un élément très important pour accepter la maladie. Quand la décision pour le dépistage est prise trop hâtivement ou dans l'idée se rassurer si on ne découvre aucune pathologie, la difficulté à gérer la maladie est plus grande. (103)

Les patients insistent sur l'importance d'une information progressive : Intégrer l'ensemble des éléments nécessite du temps pour une telle décision.

Jamais la labilité de cette décision à l'épreuve du temps n'est évoquée. Or non seulement il faut du temps pour que le patient comprenne les données et y réfléchisse, mais il n'est pas exclu que sensibilisés à la question, ils cherchent par la suite à s'informer sur le sujet.

Au bénéfice du mûrissement de leur réflexion, leur décision est elle susceptible de changer ?

Il semblerait incomplet que des études à venir ne s'intéressent pas à la constance de la décision du patient dans le temps.

II.1.D.2. Subjectivité du médecin.

L'approche affective est aussi vraie pour le médecin.

D'une part, il n'est pas aisé d'envisager l'idée de ne pas avoir dépisté de façon volontaire un cancer quand on est responsable de la santé de ses patients. Le risque de cancer prostatique et de sa prolifération est réel. Face à cette pathologie, la difficulté psychologique d'adopter une attitude attentiste est grande, de la part des médecins comme des patients. (29). Dans la confusion des recommandations, et dans une société de plus en plus interventionniste, on peut comprendre qu'il soit facile de prêcher par excès.

D'autre part, face à ses propres doutes, comment gérer l'idée de perte de chances ? Le praticien lui-même façonne ses convictions au travers de ces expériences et de sa subjectivité.

Les médecins plus âgés et de sexe masculin auraient tendance à prescrire plus de dépistage par PSA que la moyenne ainsi qu'en pratique de ville plus qu'en milieu hospitalier. (106)

Ensuite, et quelque soient ses convictions, on ne peut lui reprocher d'être sensible à l'angoisse et aux arguments de ses patients. S'ajoute la connaissance qu'il a de leur histoire de vie, leurs antécédents familiaux, leur psychologie... Le contenu standardisé de l'information qui est préconisée, est de ce point de vue bien éloigné de la réalité. Quelle information donner pour que le patient ne soit pas guidé par la peur ou au contraire le sentiment de ne rien risquer ? Si on doit adapter le discours au patient, que devient alors notre information objective ?...

En attendant de pouvoir leur assurer une information déterminée sur la meilleure conduite à tenir, il semble raisonnable d'être à l'écoute de leurs préférences. C'est d'ailleurs bien ce qui est demandé au médecin... Quand il n'y en a pas, il devient le seul garant de l'information à délivrer, avec son bagage scientifique, sa conscience professionnelle, son humanité. Le dépistage à visée anxiolytique, pour le patient comme le médecin, devient parfois une des explications à la persistance de la prescription du dosage des PSA.

Difficile, enfin, d'estimer l'espérance de vie à 10 ans d'un patient... Baser une décision sur un évènement encore non intervenu, la marge d'erreur peut être grande. Que dire aux patients de plus de 75 ans ? Quant à juger de la qualité de vie... Sur quels critères ? Ils sont propres à chaque individu... La non prise de position selon l'éthique personnelle ne peut être que respectée.

Puisqu'il persiste un doute sur l'intérêt d'un dépistage individuel, il convient d'informer le patient de façon explicite et neutre, et de se ranger à sa décision... Ces recommandations ne sont pas si simples à suivre dans la réalité.

La médecine n'est pas une science mais se sert de sciences, et de façon non négligeable des sciences humaines.

Face à une maladie et à une ignorance qui effraient, sources de subjectivité, la relation médecin-malade a dans ces circonstances toute son importance, donnant à la fois ampleur et limites à notre pratique.

II. 2. LES CONTRAINTES LIÉES AU DÉPISTAGE

II.2.A COÛT DU DÉPISTAGE

Le coût du dosage de PSA total (B70) est de 18,90 Euros et de 27 Euros pour l'index PSA (PSA libre + PSA total) (B100)

Données assurance maladie : Le nombre de dosages PSA est passé de 1,248 million en 1999 à 2,3 millions en 2002 soit 49 millions d'euros puis 2,7 millions en 2003 soit 63 millions d'euros (10) le plaçant au 7^e rang en valeur des actes biologiques remboursés.

Une étude sur 1 an (année 2000) des prescriptions de dosages de PSA dans la région Centre illustre la mauvaise utilisation de ce test : (107)

61 547 dosages réalisés pour 49 836 patients (72% sont des dosages réalisés en première intention et non dans le cadre d'un suivi) :

- 83% des prescripteurs sont généralistes (de 1 à 188 dosages sur un an selon le praticien) et 10% sont des urologues (de 5 à 733 dosages sur l'année selon le praticien) : les pratiques sont donc très hétérogènes d'un médecin à l'autre
- 16% des dosages successifs sont réalisés dans des laboratoires différents
- 27% des patients dépistés ont plus de plus de 75 ans ou de moins de 50 ans: Surcoût évalué à 179 000 Euros pour mauvaise indication de dosage des PSA
- 40% des index PSA étaient prescrits sans dosage de PSA total de référence et lorsque ce dosage existait, l'index n'était prescrit à bon escient que dans 40% des cas (en dehors des indications de normes de PSA total ou en dehors de l'âge) : Surcoût évalué à 66 000 E par dosages de PSA libre non justifiés.
- Au total 1% seulement des patients dépistés ont bénéficié dans les 2 ans d'une prise en charge pour ALD.

Une autre étude (10) indique que :

- Une échographie endo-rectale inutile serait prescrite avant la biopsie de prostate dans 49% des cas
- La suppression des dosages répétés inutilement (sur un même sérum conservé) de tous les marqueurs tumoraux amènerait une économie de 11,3 millions d'euros/an... (77)

A l'heure actuelle, la controverse des recommandations quant au dépistage sème le trouble chez les professionnels de santé et entraîne des pratiques disparates. L'utilisation du dosage est inappropriée et désorganisée et le surcoût qui en résulte conséquent.

Peu d'études permettent d'appréhender le coût réel de ce que serait un dépistage de masse du cancer de la prostate, car il faut prendre en compte le prix du test en lui même mais aussi celui des examens complémentaires et des traitements entraînés.

Néanmoins quelques travaux comparatifs de stratégies ont été faits :

- En 1995 étude sur 122 cas de cancer de la prostate dans le Tarn avec suivi sur 5 ans (108)

Du point de vue de l'assurance maladie, les coûts de prise en charge thérapeutique étaient respectivement :

Pour la prostatectomie radicale de 55 468 F (8 455 E) = coût d'hospitalisation initial + Complications (10%) + Surveillance sur 5 ans (5%)

Pour la radiothérapie localisée de 65 486 F (9 983 E) = 61% coût du traitement par radiothérapie et complications + 35% transport

Pour l'hormonothérapie de 72 211 F (11 008 E)

Pour l'abstention/surveillance de 13 269 F (2 023 euros).

La survie observée à 5 ans était respectivement de 89%, 84%, 75% et 78%.

- En 1997 Launois remet en cause le bien fondé d'un dépistage de masse suite à l'étude menée sur le ratio coût-efficacité en terme de nombre d'années de vie gagnées. Le gain à 10 ans chez un homme de 55 ans traité par prostatectomie n'est que de 0,18 année. La différentielle de mortalité est extrêmement faible entre chirurgie et abstention-surveillance et la question du confort de vie des malades l'amène à la conclusion qu'une attitude interventionniste comme un dépistage de masse ne semblent pas indiqués. (109)

- Une autre étude réalisée en 1997 compare le ratio coût-efficacité des cancers dépistés (chez des patients asymptomatiques) potentiellement traitables (bilan d'extension négatif) et celui des cancers diagnostiqués (patients symptomatiques) potentiellement traitables. Etaient pris en compte les frais directs de consultation et d'examen complémentaires et exclus les frais d'organisation d'action du dépistage et de traitement.

Il en résultait qu'un cancer diagnostiqué traitable est moins coûteux qu'un cancer dépisté traitable et les auteurs en concluaient qu'un dépistage de masse ne semblait pas pertinent. (110)

Il ressort de ces études, par comparaison de stratégies de dépistage et de traitement, que le dépistage de masse n'est pas indiqué en terme de rapport coût/efficacité.

II.2.B. CONTRAINTE DE TEMPS

Que l'on choisisse de dépister ou pas, une information claire et complète doit être donnée au patient.

Outre la complexité du sujet, le manque de temps est majoritairement responsable du défaut d'application de ce devoir d'information :

La durée moyenne d'une consultation est de 16 mn, 15 mn en cabinet médical et 18 mn au domicile des patients) (111))

Le temps consacré à la consultation a diminué en raison de la charge de travail :

Paradoxalement la densité de professionnels de santé a augmenté (en 1970 130 médecins généralistes pour 100 000 habitants, en 1985 151/100 000 et en 2006 170/100 000 habitants selon les sources ADELI et CNOM) mais la sensation d'un manque d'effectif vient de l'introduction du numéris clausus en 1971 (répercussion à partir de 1990), de la modification de la demande et du profil de la patientèle.

- Le vieillissement de la population entraîne des polyopathologies chez les individus. Leur santé est plus fragile et plus complexe à gérer.
- L'augmentation des frais professionnels (assurance, taxes...) impose la programmation de 3 à 4 consultations par heure pour avoir un revenu minimal.
- La multiplication des démarches administratives en tout genre (rédaction de certificats, courrier, interruptions téléphoniques, informatisation, télétransmission...) est une plainte générale de la profession.

Exposition du motif de consultation, déshabillage, rédaction de l'ordonnance, recherche et utilisation de la carte vitale... il ne reste déjà sur un quart d'heure que quelques minutes pour l'examen clinique. Dans l'ensemble les médecins estiment à 30 mn la durée d'une consultation satisfaisante.

A peine suffisant pour l'aspect biomédical, un temps de consultation limité à 15 mn est indéniablement trop court quand il s'agit d'intégrer les sciences humaines. Qu'il s'agisse d'accompagnement ou de prévention, la difficulté à prendre en charge le patient dans sa globalité est déplorée par les soignés comme les soignants. Quand et comment remplir la mission d'éducation, de prévention ?

L'information à donner aux patients concernant le dépistage du cancer de la prostate est dense et de plus complexe compte tenu des questions demeurant sans réponses.

Le praticien, pour apporter une explication concise mais exhaustive, claire et personnalisée, doit

- prendre en compte la situation individuelle du patient (âge, état général, facteurs de risque dont les ATCD familiaux...)
- présenter les différentes alternatives avec les avantages et les inconvénients.
- transposer les informations scientifiques à sa pratique et adapter son discours à la compréhension de chaque patient.

Il faut donc écouter, interroger, examiner, apporter une réponse au motif premier de consultation, procéder aux démarches administratives et informer de façon non standardisée d'un sujet aussi problématique en une consultation de quelques minutes.

Dans le cadre d'une surcharge de travail et en l'absence de recommandations précises, il faut reconnaître qu'il est difficile de concilier une information satisfaisante à tous les patients de sexe masculin entre 50 et 75 ans et la réalité d'un cabinet.

La facilité est donc de prescrire l'examen demandé plutôt que de rentrer dans de longues explications... « le fait d'expliquer à un patient pourquoi vous ne voulez pas faire quelque chose pourrait pendre une demi-heure, alors que cette chose prendrait 2 minutes à faire» Tudiver et al (106). Comme pour les antibiotiques qui, eux, bénéficient pourtant d'un soutien médiatique au grand public de non prescription systématique, **la contrainte de temps, outre la peur de perdre des patients, est une des raisons de prescription inappropriée et un véritable frein au développement de la promotion de la santé.**

II.2.C. CONTRAINTES MÉDICO-LÉGALES

II.2.C.1. Modifications socio-culturelle

L'accès facilité aux multiples supports d'information médicale (émissions télévisées, Internet...) a modifié la position du patient et son comportement. La demande légitime d'information est devenue une obligation et le patient aujourd'hui documenté et exigeant se veut participant au système de soins. La revendication au respect du malade, la perte de confiance vis-à-vis des médecins et les avancées scientifiques augmentent l'exigence en terme de sécurité, de moyens voire de résultats. La médiatisation des droits à l'indemnisation n'est pas étrangère à l'accroissement des réclamations. Les patients et leur famille étant plus enclins à remettre en cause la compétence des acteurs de soins, les actions en justice intentées se sont multipliées (par 2 entre 1990 et 2000) non plus seulement basées sur l'erreur médicale mais sur le risque. Ce n'est plus la faute qui est évaluée mais l'importance du préjudice.

Cette transformation de la relation médecin-patient entraîne une réaction défensive du système de soins face aux risques médico-légaux encourus. La difficulté de la pratique n'est plus prise en compte depuis longtemps, et la judiciarisation du risque médical atteint statistiquement la carrière de tous les praticiens, quelque soit l'excellence de leur prise en charge.

II.2.C.2. Impact sur la pratique

Les documents à lire, à signer, prolifèrent à l'excès, comme toutes les précautions visant à éviter les procédures. Trop d'informations, de recommandations, de lois, de décrets, de circulaires peuvent-ils nuire à la bonne pratique médicale ? Le médecin peut-il exercer de la même façon dans un environnement médico-légalement hostile ?

- Tout d'abord, la gestion du risque entraîne une modification des comportements médicaux : le raisonnement scientifique se trouve entravé par les mesures de protection juridique. Avoir à prouver sans cesse le bien fondé de ses décisions et le respect du patient, de la loi, entame la tranquillité d'esprit du médecin dans sa liberté d'action. Le danger est que la protection du médecin prenne le pas sur celle du patient.

- Ensuite, la prise en compte des souhaits du malade, qui peut sembler naturelle et légitime, est en pratique bien délicate : Evaluer la faculté de discernement du patient, intégrer son avis s'il est contraire aux recommandations peut parfois être problématique pour le médecin dans ce contexte médico-légal.

Agir par principe de précaution pour beaucoup de praticiens est garant d'une protection juridique. Mais agir au détriment du principe du « primum non nocere » entraîne également leur responsabilité morale et pénale. Qu'en est-il de la législation ?

II.2.C.3. Impact juridique

Les recommandations visent à réglementer la sous-utilisation et la surconsommation des services médicaux (techniques, traitements...) mais n'ont pas de valeur juridique en soi. Le médecin est

responsable au final de ses actes quoique préconisent les recommandations de bonne pratique médicale. Elles ne remplacent pas l'appréciation du praticien qui conserve une autonomie professionnelle et est seul juge au final de leur applicabilité. « En droit, il ne suffit pas qu'un acte soit conforme à un usage pour faire échapper celui qui l'accomplit à toute responsabilité » (Cour d'appel de Paris 25 avril 1945, D. 1946, 190) (112)

Elles peuvent donc se retourner contre le praticien en cas de non suivi, mais plus curieusement également s'il les suit... comme le montre cet exemple :

Aux Etats-Unis, un médecin généraliste ayant suivi les recommandations sur le dépistage du cancer de la prostate, à savoir informé son patient et discuté avec lui des avantages et inconvénients, s'est vu condamné suite à la découverte d'un cancer de la prostate avancé (dépistage effectué par la suite par un confrère chez ce même patient) ... alors que la décision prise en accord avec lui avait été de ne pas dépister par dosage des PSA... (113)

La réalité est aussi qu'un expert délégué par la justice peut prendre position contre tous les rapports collectifs sans que ceux-ci puissent être versés au dossier. (92)

Difficile de mettre en place sa défense dans ses conditions, quand la non validation d'un dépistage passe plus souvent aux yeux du grand public pour une volonté d'économie de la sécurité sociale au détriment de l'intérêt du patient, quand l'avis d'un seul expert en cas de procès représente la norme à suivre, prenant le pas sur les recommandations et autres consensus...

Selon une étude Australienne (90), les patients considéreraient comme une faute de leur médecin de ne pas leur avoir conseillé le dépistage, alors qu'ils ne le tiendraient pas responsable des effets secondaires des traitements.

Ceci sans compter qu'il est possible d'intenter des actions en justice pour défaut d'information sur des faits anciens avec les connaissances actuelles. (92)

Certaines décisions judiciaires ne sont pas toujours scientifiques et les exemples ne manquent pas (vaccin hépatite B, obstétrique...)

Néanmoins si les recommandations ne sont pas garantes de l'immunité juridique des médecins, elles peuvent avoir une importance non négligeable dans l'estimation par le juge de l'existence d'une faute médicale ou pas. Le médecin ayant obligation de diligence, la conformité de sa décision aux recommandations peut être utilisée comme moyen de défense alors qu'au contraire leur non suivi engage sa responsabilité et doit être justifié.

Les recommandations nationales et internationales sont utilisées lors des expertises judiciaires, la qualité scientifique de leur contenu et leur respect dans la pratique médicale examinés. La fiabilité médico-scientifique que les experts accordent à une recommandation conditionne sa valeur juridique.

Dans les cas de recommandations contradictoires, une comparaison qualitative est établie afin de les hiérarchiser. Les recommandations informelles ont évidemment moins de poids juridique que celles validées scientifiquement. En cas d'équivalence de qualité, qu'il s'agisse de preuves scientifiques contradictoires ou d'absence de celles-ci, le médecin qui a suivi l'une ou l'autre des écoles ne peut, en théorie, être tenu pour responsable. (112)

**La valeur des recommandations dans le domaine procédurier n'est pas clairement établie.
A l'incertitude de la conduite à tenir que génère la controverse s'ajoute l'incertitude judiciaire.**

II. 3. EVOLUTION DE LA SOCIETE

II.3.A. DICTATURE DE L'ACTIVISME

Le constat est sans appel, l'activisme est devenu la référence d'une médecine efficace, sans discernement. L'évolution de la société entraîne des modifications de comportements et le « Primum agere » a supplanté le « primum nil nocere ». Quelles sont les causes de cet engouement pour l'action ?

II.3.A.1. Les exigences

Le regard sur la médecine a changé et les exigences ne sont plus les mêmes :

La révolution socio-culturelle des années 70 et l'avancée scientifique ont profondément bouleversé les rapports humains. Revendication du droit à l'autonomie, à disposer de son corps, remise en cause du pouvoir et des institutions, ont fait évoluer vers une société plus critique et plus exigeante. Parallèlement l'évolution rapide de la recherche et des techniques a donné l'illusion d'une médecine performante qui se doit d'être infaillible, où l'erreur et les aléas ne sont plus admis.

Idéaliser la médecine et défendre la vie sans plus de mesure conduit parfois à croire que la solution est obligatoirement dans l'action. Tant de moyens, de dépistage, de traitements, mis à disposition entraînent une logique de consommation. Dans les mentalités, la morbi-mortalité vient du manque d'utilisation de ces moyens et on ne s'interroge plus sur le bien fondé de leur utilité.

La place des patients dans la prise en charge médicale se modifie. Leur rôle et leurs droits à l'information, à la décision, prennent de l'importance. Confortés par le développement des recours en justice, ils modifient leurs exigences et leur comportement.

L'adaptation du système médical et du système judiciaire est à la fois la cause et la conséquence de ces nouvelles attentes.

Dans une société qui ne veut plus prendre de risque, la non réponse à une inquiétude est mal tolérée par les patients comme par les professionnels de santé : Ainsi dans un contexte d'incertitude scientifique, l'action se justifie par le principe de précaution, dogme de la médecine contemporaine.

La peur de nuire par omission est bien plus forte que celle de nuire par excès.

Ceci explique certaines politiques de santé publique, notamment dans le domaine de la prévention, qui incitent la population à participer aux campagnes de dépistage alors que le bénéfice est remis en cause ou non prouvé.

II.3.A.2. La désinformation

L'information orientée est largement diffusée. Profitant du développement des médias et émanant de firmes pharmaceutiques qui disposent de moyens financiers conséquents, elle envahit insidieusement et de plus en plus le système de santé.

Le manque de moyens dont font preuve les autorités publiques pour assurer la promotion d'une information de qualité a conduit à intégrer les laboratoires dans un rôle qui dépasse le domaine des soins. Par nécessité, par habitude, leur présence auprès des patients et surtout des praticiens est devenue une évidence qui n'étonne plus personne.

Aujourd'hui partenaire de la formation des médecins, l'industrie pharmaceutique se trouve accréditée par la fonction qu'elle occupe.

Conséquence de l'évolution de notre société, le développement de l'accès à une information non contrôlée et la confusion des rôles sont des éléments qui contribuent de façon majeure au mésusage des recommandations de bonne pratique médicale.

II.3.B. LES CONTRE POUVOIRS

Conscients de la présence admise d'une influence commerciale au sein du système de santé, des contre pouvoirs existent pour lutter contre son impact :

Par le simple fait de conserver une autonomie financière :

- Presse médicalisée financée avec les seuls abonnements de ses inscrits comme « PRESCRIRE » ou une subvention publique tels « PRATIQUES », « MÉDECINE »
- La FCP (Formation professionnelle conventionnelle), financée par l'OGC (organisme de gestion conventionnelle) dépendant de la sécurité sociale, peut organiser des formations d'où sont exclus les laboratoires. La conséquence est que le choix des formations financées en revient au financeur (CNAM)
- Des particuliers ou des collectifs se chargent de créer des sites réunissant des informations gratuitement et sans sponsor.

ex : « PRATIQUES EN SANTÉ » pour la santé publique (114)

« Pratiques en santé est un site Internet réunissant des informations pratiques dans tous les domaines de santé publique par veille documentaire. Créé en 2004 par le consultant en santé publique D. Oberlé, d'accès gratuit et interactif, ce site ne bénéficie d'aucun soutien financier, ni en termes de subvention, ni en termes de prestations, ni en termes de ressources publicitaires ».

- Le « FORMINDEP » est une association de médecins luttant contre les dérives commerciales et conflits d'intérêts qui dénonce régulièrement la désinformation. (**Annexe 14** : La chartre du Formindep) (115)

Le Formindep est à l'origine de nombreuses actions :

Il a fait porter un recours au conseil d'état pour faire paraître les décrets d'application de l'article 26 du code de santé publique, obligeant tout professionnel de santé à déclarer ses conflits d'intérêt.

A son initiative, des lettres de protestations ont été envoyées à l'HAS à l'encontre du projet de diffusion de ses recommandations par les visiteurs médicaux.

- « ATOUTE.ORG » (116) est un site d'accès gratuit et sans conflit d'intérêt spécialisé dans les forums d'échanges médicaux. Il héberge des informations sur l'évolution de la profession médicale et de son éthique.


On trouve donc aujourd'hui des associations indépendantes de toute tutelle dont l'objectif est de veiller à la qualité de l'information diffusée et qui n'hésitent pas à avertir professionnels comme patients des conflits d'intérêt dissimulés de certaines sociétés, à souligner et rectifier les messages sanitaires biaisés : On apprend ainsi que l'HAS, en plus de projeter de confier la diffusion de ses recommandations aux visiteurs médicaux, confie l'EPP à des organismes de FMC dépendants à plus de 90 % des laboratoires (117) ... L'AFU quand à elle, est financée à 85 % par l'industrie pharmaceutique...(118), l'ANCRED (Association Nationale de Coordination des Réseaux Diabète) est liée avec le laboratoire Sanofi-Aventis...

- L'URML (Union Régionale des Médecins Libéraux) de la Réunion a récemment été l'instigatrice d'une campagne de « dé-désinformation » visant à contrer la médiatisation du dépistage du cancer de la prostate sur son propre terrain : (119)

Financée par des cotisations personnelles d'un groupe de médecins, des messages de lutte contre la promotion du dépistage du cancer de la prostate ont été publiés dans le « Quotidien de la Réunion et océan Indien » (mai 2008) et le « Journal de l'île » :

A l'adresse des médecins : Rappel des recommandations et dénonciation de la pression médiatique

A l'adresse des patients : Encarts publicitaires dans 2 quotidiens recommandant la prudence vis-à-vis du dépistage



La section généraliste vous informe :

Le dépistage du **cancer de la prostate** par le **dosage du taux de PSA** doit être effectué en toute connaissance de cause, après en avoir discuté avec votre médecin traitant et selon des données et des preuves scientifiquement validées.

L'efficacité du dépistage systématique du cancer de la prostate n'est pas à ce jour prouvée. Ce type de dépistage présente actuellement plus d'inconvénients que d'avantages pour le patient en raison de ses nombreux effets négatifs, et sans qu'un bénéfice réel en terme de nombre de décès ait été démontré, même en cas de cancer.

Parlez-en à votre médecin généraliste
Pour toute information sur le sujet, consulter le site

<http://www.urml-reunion.net> puis **DDI**

Campagne d'information, financée par la section généraliste de l'Union Régionale des Médecins Libéraux de la Réunion.

De l'information par simple article à la démarche d'intervention, la réactivité des ces associations critiques et financièrement autonomes permet de promouvoir la qualité des soins et de préserver l'indépendance du système de santé.

CONCLUSION

Là où le cancer du côlon fait l'objet d'un programme national de dépistage organisé qui peine à atteindre son objectif, le dépistage du cancer de la prostate est, lui, effectué dans la pratique alors qu'il n'est pas recommandé. Les données actuelles mettent pourtant en évidence la nécessité d'un test de dépistage plus performant que l'actuel dosage des PSA. Elles ne peuvent conclure à un bénéfice du dépistage de ce cancer sur la mortalité alors que les inconvénients sont connus.

Les actes médicaux ne suivent pas toujours les recommandations qui ne sont qu'un élément des facteurs sur lesquelles se base la prise de décision.

L'évolution des connaissances et des mentalités augmente les exigences : Celle, il est vrai, d'une médecine plus rigoureuse et scientifique mais pas seulement. La médecine basée sur des preuves, privilégiée par tous, ne peut à elle seule être suffisante .

La relation médecin-malade garde toute son importance et ce, d'autant plus qu'il existe une controverse sur le sujet. L'exercice médical ne peut en effet faire abstraction de la dimension humaine.

Le remaniement socio-culturel a eu d'autres conséquences :

L'apparition de concept comme celui de la décision partagée, donnée nouvelle et théoriquement intéressante, nécessite l'adaptation d'une société encore hésitante et parfois incohérente : Le souhait de participation peut être ambigu de la part des patients, sa mise en place pas si évidente, les décisions de justice aléatoires...

Les sources d'information se sont multipliées, accessibles aux médecins, et pour certaines au grand public, mais sans toutes afficher leur degré de validité.

Les institutions ayant un statut de références comme l'HAS sont trop peu présentes, et leurs recommandations insuffisamment diffusées aux praticiens comme aux patients. Les moyens mis à disposition sont déséquilibrés face à une médiatisation appuyée en faveur du dépistage.

Il incombe aujourd'hui au médecin généraliste de sélectionner l'information, la soumettre à une lecture critique, alors qu'il n'a ni le temps, ni les compétences nécessaires à cette approche.

La possibilité des recours en justice a augmenté le risque de procédures judiciaires à l'encontre des médecins. Obligation d'information, de moyens, voire de résultats...

Dans le cadre particulier de recommandations controversées, le risque médico-légal peut être celui de s'abstenir pour ne pas nuire ou celui d'agir par principe de précaution. A l'incertitude de la conduite à tenir s'ajoute l'incertitude juridique.

L'aspect socio-économique est une réalité et le médecin est de plus en plus sollicité en tant qu'acteur de santé publique. L'intérêt de la collectivité n'est pas toujours celui de l'individu et inversement. Responsable de ses patients, la question de privilégier l'un ou l'autre reste délicate d'un point de vue éthique.

Si prendre en compte le coût d'un dépistage collectif au détriment de l'intérêt individuel paraît difficilement recevable, l'expansion constante du lobbying pharmaceutique, réalité de notre société, est regrettable. La pression commerciale joue sur l'objectivité de la formation médicale.

En réponse à la forte présence de l'industrie pharmaceutique, des associations de médecins se sont créées depuis quelques années pour dénoncer et contrer ce phénomène.

La contradiction des références scientifiques renvoie le médecin généraliste à son expérience, à ses craintes, au remaniement d'une société où les rôles et les exigences sont modifiés. Qu'en est-il de l'intérêt du patient ? Agir à tout prix, au bénéfice du doute ? Conserver la prudence et en premier ne pas nuire ? En attendant les résultats des 2 grandes études ERSPC et PLCO, la controverse sur le bien fondé du dépistage du cancer prostatique illustre la difficulté de la décision en médecine générale. Les prises de position engagées sont représentatives des pouvoirs d'influence qui pèsent sur les professionnels de santé. Quelque soit leur position sur le sujet, l'objet de cette thèse n'est pas de mettre en doute la déontologie et la bienveillance des médecins, mais de contribuer à la mise en garde contre le risque de manipulation industrielle et médiatique. Un mercantilisme inacceptable a envahi insidieusement le fonctionnement de notre système de soins. Il est du devoir du médecin de rester vigilant et garant de l'éthique de la profession.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé
 AFU : Association Française d'urologie
 ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
 ANDEM : Agence pour le développement et l'évaluation médicale
 AP-HP : Assistance publique - Hôpitaux de Paris
 ASMR : Amélioration du service médical rendu
 CépiDC : Centre épidémiologique sur les causes médicales de décès
 CESSIM : Centre d'étude sur le support d'information médicale
 CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
 CNGE : Collège national des généralistes enseignants
 CPPAP : Commission paritaire des publications et agences de presse
 CRLCC : Centres régionaux de lutte contre le cancer
 DREES : Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques
 EPP : Evaluation des pratiques professionnelles
 FNCLCC : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
 FMC : Formation médicale continue
 FMF : Fédération des médecins de France
 FN : Faux négatifs
 FP : Faux positifs
 FPC : Formation professionnelle conventionnelle
 HAS : Haute autorité de santé
 HBP : Hypertrophie bénigne prostatique
 IGAS : Inspection générale des affaires sociales
 IRDES : Institut de recherche en économie de la santé
 INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
 LEEM : Les entreprises du médicaments
 OGC : Organismes de gestion conventionnelle
 OMS : Organisation mondiale de la santé
 PSA : Antigène spécifique de prostate
 RCP : Résumé des caractéristiques des produits
 RMO : Références médicales opposables
 RR : Risque relatif
 SEER : Surveillance Epidemiology and End results
 SMR : Service médical rendu
 TR : Toucher rectal
 UNAFORMEC : Union Nationale des Associations de Formation Médicale et d'Evaluation Continues
 URML : Union régionale des médecins libéraux
 VPN : Valeur prédictive négative
 VPP : Valeur prédictive positive

ANNEXES

ANNEXE 1 : NIVEAUX DE PREUVE

Niveaux de Preuve et Force des Recommandations¹

Niveau de preuve scientifique	Grade des recommandations
1. Grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables (méthodologiquement)	Grade A
2. Petits essais comparatifs randomisés et grands essais avec résultats incertains	Grade B
3. Essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle contemporains, suivis de cohortes	Grade C
4. Essais comparatifs non randomisés avec groupes contrôles historiques, études cas-témoin	
5. Pas de groupe contrôle, essais contrôlés sur des critères intermédiaires, séries de patients, consensus professionnels, opinions d'experts.	

¹ D'après SACKETT

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION TNM 1997

La classification TNM (237,238) permet de décrire l'extension de la maladie. Elle est fondée sur l'évaluation de 3 critères : T définit l'extension de la tumeur primitive ; N définit l'absence, la présence ou l'extension des atteintes métastatiques des aires ganglionnaires régionales ; M définit l'absence ou la présence de métastases à distance. TNM correspond à la classification clinique ; le classement utilisé pour les constatations histologiques est le même, mais est précédé de la lettre « p » : pT, pN, pM.

. Tumeur primitive

TX . Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primaire

T0 . Pas de signe de tumeur primaire

T1 . Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie

. T1a = 5 % de copeaux de résection

. T1b > 5 % de copeaux de résection

. T1c Tumeur diagnostiquée par biopsie à l'aiguille

T2 . Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

. T2a Atteinte d'un lobe (*anciens T2a et b*)

. T2b Atteinte des 2 lobes (*ancien T2c*)

T3 . Extension au-delà de la capsule

. T3a Extension extracapsulaire (*anciens T3a et b*)

. T3b Extension aux vésicules séminales

T4 Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

N . Ganglions régionaux

NX . Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions régionaux

N0 . Absence de métastase ganglionnaire

N1 . Atteinte ganglionnaire régionale (*anciens N1, 2, 3*)

M . Métastases à distance

MX . Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 . Absence de métastases à distance

M1 . Métastases à distance

. **M1a** Ganglions non régionaux

. **M1b** Os

. **M1c** Autres sites

ANNEXE 3 : SCORE DE GLEASON

La classification de *Gleason* traduite d'après McNeal, 1991 (236) est fondée sur le degré de différenciation de la tumeur, coté du grade 1 à 5. Le score de *Gleason*, coté de 2 à 10, est la somme des 2 grades le plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée.

GRADE	Glandes tumorales/Epithélium	Aspects histologique
1	Prolifération monotone de glandes simples, arrondies, étroitement regroupées.	Nodules arrondis aux bords bien dessinés.
2	Glandes simples, arrondies, plus dispersées.	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis.
3A	Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés.
3B	Glandes simples, de très petite taille, de forme, de taille et d'espacement irréguliers.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés.
3C	Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers.	Zones irrégulières constituées de cylindres et massifs arrondis.
4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.
4B	Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires.	Massifs et cordons irréguliers. Aspects d'«hypernéphrome».
5A	Massifs arrondis, papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale.	Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable, avec nécrose («comédocarcinome»).
5B	Adénocarcinome anaplasique	Massifs très irréguliers

ANNEXE 4 : TABLEAUX DE PARTIN

Tableau 1. Stade clinique T1c (non palpable, PSA élevé), survie sans récurrence biologique à 5 ans [% (IC95)] (222).

PSA Intervalle (ng/ml)	Stade pathologique	Score de Gleason				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2,5	localisé	95(89-99)	90(88-93)	79(74-85)	71(62-79)	66(54-76)
	extension	5(1-11)	9(7-12)	17(13-23)	25(18-34)	28(20-38)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+)	-	0(0-1)	2(1-5)	2(1-5)	4(1-10)
2,6-4,0	ganglions lymphatiques (+)	-	-	1(0-2)	1(0-4)	1(0-4)
	localisé	92(82-98)	84(81-86)	68(62-74)	58(48-67)	52(41-63)
	extension	8(2-18)	15(13-18)	27(22-33)	37(29-46)	40(31-50)
	extraprostatique					
4,1-6,0	vésicule séminale (+)	-	1(0-1)	4(2-7)	4(1-7)	6(3-12)
	ganglions lymphatiques (+)	-	-	1(0-2)	1(0-3)	1(0-4)
	localisé	90(78-98)	80(78-83)	63(58-68)	52(43-60)	46(36-56)
	extension	10(2-22)	19(16-21)	32(27-36)	42(35-50)	45(36-54)
6,1-10,0	extraprostatique					
	vésicule séminale (+)	-	1(0-1)	3(2-5)	3(1-6)	5(3-9)
	ganglions lymphatiques (+)	-	0(0-1)	2(1-3)	3(1-5)	3(1-6)
	localisé	87(73-97)	75(72-77)	54(49-59)	43(35-51)	37(28-46)
> 10,0	extension	13(3-27)	23(21-25)	36(32-40)	47(40-54)	48(39-57)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+)	-	2(2-3)	8(6-11)	8(4-12)	13(8-19)
	ganglions lymphatiques (+)	-	0(0-1)	2(1-3)	2(1-4)	3(1-5)
> 10,0	localisé	80(61-95)	62(58-64)	37(32-42)	27(21-34)	22(16-30)
	extension	20(5-39)	33(30-36)	43(38-48)	51(44-59)	50(42-59)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+)	-	4(3-5)	12(9-17)	11(6-17)	17(10-25)
> 10,0	ganglions lymphatiques (+)	-	2(1-3)	8(5-11)	10(5-17)	11(5-18)

Tableau 2. Stade clinique T2a (palpable = la moitié d'un lobe), survie sans récurrence biologique à 5 ans [% (IC95)] (222).

PSA Intervalle (ng/ml)	Stade pathologique	Score de Gleason				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2,5	localisé	91(79-98)	81(77-85)	64(56-71)	53(43-63)	47(35-59)
	extension	9(2-21)	17(13-21)	29(23-36)	40(30-49)	42(32-53)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+)	-	1(0-2)	5(1-9)	4(1-9)	7(2-16)
2,6-4,0	ganglions lymphatiques (+)	-	0(0-1)	2(0-5)	3(0-8)	3(0-9)
	localisé	85(69-96)	71(66-75)	50(43-57)	39(30-48)	33(24-44)
	extension	15(4-31)	27(23-31)	41(35-48)	52(43-61)	53(44-63)
	extraprostatique					
4,1-6,0	vésicule séminale (+)	-	2(1-3)	7(3-12)	6(2-12)	10(4-18)
	ganglions lymphatiques (+)	-	0(0-1)	2(0-4)	2(0-6)	3(0-8)
	localisé	81(63-95)	66(62-70)	44(39-50)	33(25-41)	28(20-37)
	extension	19(5-37)	32(28-36)	46(40-52)	56(48-64)	58(49-66)
6,1-10,0	extraprostatique					
	vésicule séminale (+)	-	1(1-2)	5(3-8)	5(2-8)	8(4-13)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-2)	4(2-7)	6(3-11)	6(2-12)
	localisé	76(56-94)	58(54-61)	35(30-40)	25(19-32)	21(15-28)
> 10,0	extension	24(6-44)	37(34-41)	49(43-54)	58(51-66)	57(48-65)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+)	-	4(3-5)	13(9-18)	11(6-17)	17(11-26)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-2)	3(2-6)	5(2-8)	5(2-10)
> 10,0	localisé	65(43-89)	42(38-46)	20(17-24)	14(10-18)	11(7-15)
	extension	35(11-57)	47(43-52)	49(43-55)	55(46-64)	52(41-62)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+)	-	6(4-8)	16(11-22)	13(7-20)	19(12-29)
> 10,0	ganglions lymphatiques (+)	-	4(3-7)	14(9-21)	18(10-27)	17(9-29)

Tableau 3. Stade clinique T2b (palpable > la moitié d'un lobe, pas sur les 2 lobes), survie sans récurrence biologique à 5 ans [% (IC95)] (222).

PSA Intervalle (ng/ml)	Stade pathologique	Score de Gleason				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2,5	localisé	88(73-97)	75(69-81)	54(46-63)	43(33-54)	37(26-49)
	extension extraprostatique	12(3-27)	22(17-28)	35(28-43)	45(35-56)	46(35-58)
	vésicule séminale (+)	-	2(0-3)	6(2-12)	5(1-11)	9(2-20)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-2)	4(0-10)	6(0-14)	6(0-16)
2,6-4,0	localisé	80(61-95)	63(57-69)	41(33-48)	30(22-39)	25(17-34)
	extension extraprostatique	20(5-39)	34(28-40)	47(40-55)	57(47-67)	57(46-68)
	vésicule séminale (+)	-	2(1-4)	9(4-15)	7(3-14)	12(5-22)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-2)	3(0-8)	4(0-12)	5(0-14)
4,1-6,0	localisé	75(55-93)	57(52-63)	35(29-40)	25(18-32)	21(14-29)
	extension extraprostatique	25(7-45)	39(33-44)	51(44-57)	60(50-68)	59(49-69)
	vésicule séminale (+)	-	2(1-3)	7(4-11)	5(3-9)	9(4-18)
	ganglions lymphatiques (+)	-	2(1-3)	7(4-13)	10(5-18)	10(4-20)
6,1-10,0	localisé	69(47-91)	49(43-54)	28(22-31)	19(14-25)	15(10-21)
	extension extraprostatique	31(9-53)	44(39-49)	52(46-58)	60(52-68)	57(48-67)
	vésicule séminale (+)	-	5(3-8)	16(10-22)	13(7-20)	19(11-29)
	ganglions lymphatiques (+)	-	2(1-3)	6(4-10)	8(5-14)	8(4-16)
> 10,0	localisé	57(35-86)	33(28-38)	14(11-17)	9(6-13)	7(4-10)
	extension extraprostatique	43(14-65)	52(46-56)	47(40-53)	50(40-60)	46(36-56)
	vésicule séminale (+)	-	6(5-11)	17(12-24)	13(8-21)	19(12-29)
	ganglions lymphatiques (+)	-	6(5-12)	22(15-30)	27(16-39)	27(14-40)

Tableau 4. Stade clinique T2c (palpable sur les 2 lobes), survie sans récurrence biologique à 5 ans [% (IC95)] (222).

PSA Intervalle (ng/ml)	Stade pathologique	Score de Gleason				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2,5	localisé	86(71-97)	73(63-81)	51(38-63)	39(26-54)	34(21-48)
	extension extraprostatique	14(3-29)	24(17-33)	36(26-48)	45(32-59)	47(33-61)
	vésicule séminale (+)	-	1(0-4)	5(1-13)	5(1-13)	8(2-19)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-4)	6(0-18)	9(0-26)	10(0-27)
2,6-4,0	localisé	78(58-94)	61(50-70)	39(27-50)	27(18-40)	23(14-34)
	extension extraprostatique	22(6-42)	36(27-45)	48(37-59)	57(44-70)	57(44-70)
	vésicule séminale (+)	-	2(1-5)	8(2-17)	6(2-16)	10(3-22)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-4)	5(0-15)	7(0-21)	8(0-22)
4,1-6,0	localisé	73(52-93)	55(44-64)	31(23-41)	21(14-31)	18(11-28)
	extension extraprostatique	27(7-48)	40(32-50)	50(40-60)	57(43-68)	57(43-70)
	vésicule séminale (+)	-	2(1-4)	6(2-11)	4(1-10)	7(2-15)
	ganglions lymphatiques (+)	-	3(1-7)	12(5-23)	16(6-32)	16(6-33)
6,1-10,0	localisé	67(45-91)	46(36-56)	24(17-32)	16(10-24)	13(8-20)
	extension extraprostatique	33(9-55)	46(37-55)	52(42-61)	58(46-69)	56(43-69)
	vésicule séminale (+)	-	5(2-9)	13(6-23)	11(4-21)	16(6-29)
	ganglions lymphatiques (+)	-	3(1-6)	10(5-18)	13(6-25)	13(5-26)
> 10,0	localisé	54(32-85)	30(21-38)	11(7-17)	7(4-12)	6(3-10)
	extension extraprostatique	46(15-68)	51(42-60)	42(30-55)	43(29-59)	41(27-57)
	vésicule séminale (+)	-	6(2-12)	13(6-24)	10(3-20)	15(5-28)
	ganglions lymphatiques (+)	-	13(6-22)	33(18-49)	38(20-56)	38(20-56)

ANNEXE 5 : TABLEAU SIMPLIFIE DES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

D'après « Progrès en Urologie (2004), 14, 927-937 »

	Espérance de vie > 10 ans	Espérance de vie < 10 ans
Stades T1 T2 N0 M0	- P +/- L - R en alternative (patients plus fragiles) +/- H - C	- SA +/- HD - R +/- H - US en 1 ^{ère} intention
Stade T3	- R + H avec L préalable - P + L si atteinte limitée, bas grade PSA < 20 ng/ml	- SA + HD - H par agonistes
Stade N : atteinte ganglionnaire	- P + L si atteinte limitée - R + H - H	- SA + HD - P + L si atteinte limitée + H - R + H
Stade M : atteinte métastatique	- Castration chirurgicale ou chimique (analogues LH-RH) +/- anti androgènes stéroïdiens ou non stéroïdiens le premier mois (bloc androgénique complet) - AANS non recommandés en cas de stade métastatique avancé - Rarement AAS seuls ou Oestrogénothérapie	

Légende :

C : Curiethérapie

H : Hormonothérapie :

- Analogues LH-RH : Blocage des hormones d'origine testiculaire (testostérone et dihydrotestostérone)
 - Leuproréline (Lucrin*, Enantone*)
 - Triptoréline (Décapeptyl*)
 - Buséreléline (Bigonist*, Supréfact*)
 - Goséreléline (Zoladex*)
- AANS : Anti androgènes non stéroïdien : Blocage des hormones d'origine prostatique élaborées à partir de précurseur surrénalien (DHEA):
 - Flutamide (Eulexine*)
 - Nitulamide (Anandron*)
 - Bicalutamide (Casodex*)
- AAS : Anti androgènes stéroïdien : Acétate de cyprotérone (Androcur*)

HD : Hormonothérapie différée (En cas d'évolution au cours de la période de surveillance)

L : Lymphadénectomie : Optionnelle si cancer localisé et recommandée en cas de tumeur à risque intermédiaire ou élevé

P : Prostatectomie

R : Radiothérapie

SA : Surveillance abstinence thérapeutique

US : Ultrasons focalisées de haute fréquence

ANNEXE 6 : CRITÈRES DE DEPISTAGE DE L'OMS

La liste suivante de critères est extraite de l'ouvrage « Principes et pratique du dépistage des maladies » publié par l'OMS en 1970.

- 1) La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
- 2) Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
- 3) Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
- 4) La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
- 5) Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
- 6) L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
- 7) L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
- 8) Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
- 9) Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
- 10) La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX MEDECINS GENERALISTES

Age	<input type="text"/> ans
Sexe :	<input type="radio"/> Masculin <input type="radio"/> Féminin
Nombre d'année d'installation :	<input type="text"/> année
Fonction d'enseignement (chargé de cours, maître de stage) :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Abonné à une revue médicale sans publicité :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Proposez vous systématiquement un dosage de PSA à tous vos patients hommes âgés de 50 à 75 ans ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Un homme de 50 à 75 ans vous demande de vérifier son taux de PSA, quelle est votre attitude ?	<input type="radio"/> Vous le prescrivez
	<input type="radio"/> Vous ne le prescrivez qu'après avoir exploré les facteurs de risque et exposé les avantages et les inconvénients du dépistage
Dans votre expérience, après information, le plus souvent	<input type="radio"/> Les patients confirment leur demande
	<input type="radio"/> Les patients abandonnent leur demande
	<input type="radio"/> C'est du 50/50
Recevez vous des visiteurs médicaux	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<input type="button" value="Valider le questionnaire"/>	

ANNEXE 8 : Audience de la presse médicale

Revue	Audience 2006 (IPSOS)		CESSIM 2006
	Lecture au numéro moyen ¹⁴¹	Lecture régulière ¹⁴²	Audience moyenne au numéro ¹⁴³
Quotidien Quotidien du médecin	56,6%	41,6%	56,9%
Hebdomadaires Le généraliste	33%	18,9%	48,9%
Panorama du médecin	34,6%	18,7%	50,8%
Impact Médecine	31,6%	19,7%	49,1%
Concours médical	23,3%	12,2%	31,4%
Mensuel Le Quotidien du médecin informatique et Web	25,1%	21%	Non cité
Actualités innovation médecine	non publié	non publié	28,1%
Décision thérapeutique en MG	non publié	non publié	11,4%
Prescrire	non publié (2 lecteurs pour un abonné, soit 50% des MG selon la revue)	non publié (¼ des MG abonnés selon la revue)	12,1%
Bi-mensuel La revue du praticien médecine générale	30%	18,7%	29,6%
Supplément Le quotidien du médecin FMC	33,1%	18,9%	Non cité
Presse institutionnelle Bulletin de l'ordre			19%
Newsletters			31% des généralistes ont consulté au moins une newsletter au cours du trimestre

Annexe 9 : Les actions promotionnelles de l'industrie pharmaceutique en France d'après le LEEM (les entreprises du médicament)

Tableau 1 : Répartition des dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique en 2004

	En % des dépenses de promotion
Information médicale	86,6 %
Visite médicale	75,8 %
Congrès	8,6 %
Echantillons	2,2 %
Publicité	13,4 %
Presse médicale	5,7 %
Autres frais	7,7 %
Dépenses de promotion	100 %

Tableau 2 : Les dépenses de l'industrie pharmaceutique en France

Année	1999	2000	2003	2004	2005
Chiffre d'affaire (MEuros)	16 045	17 263	21 320	22 760	23 838
Montant des dépenses promotionnelles (MEuros)	1 957	2 209	2 622	2 777	2 908
Part du chiffre d'affaire en %	12,1	12,7	12,2	12,2	12,2

Source : Le rapport IGAS

ANNEXE 10 : REGLEMENTATIONS DE LA PUBLICITE PHARMACEUTIQUE

Loi anti-cadeaux : Mise à jour en 2007

Extrait de la directive 92/28/CEE :

« Interdiction d'avantages pécuniaires ou d'avantages en nature à moins que ceux-ci soient de valeur négligeable et n'aient trait à l'exercice de la médecine et de la pharmacie »

Directive N° 2004/27 :

Extrait de l'article 94 « L'hospitalité offerte, lors de manifestation de promotion de médicaments, doit toujours être à leur objectif principal ; elle ne doit pas être étendue à d'autres personnes que les professionnels de santé »

Extrait de l'article 95 : « Les dispositions de l'article 94 ne font pas obstacle à l'hospitalité offerte, de manière indirecte, lors de manifestations à caractère exclusivement scientifique ou professionnel, cette hospitalité doit toujours être strictement limitée à l'objectif scientifique principal de la réunion, elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé. »

Extrait de l'article 96 : « Aucun échantillon ne doit être plus grand que le plus petit conditionnement commercialisé »

Principaux éléments de la chartre de la visite médicale (22 décembre 2004) :

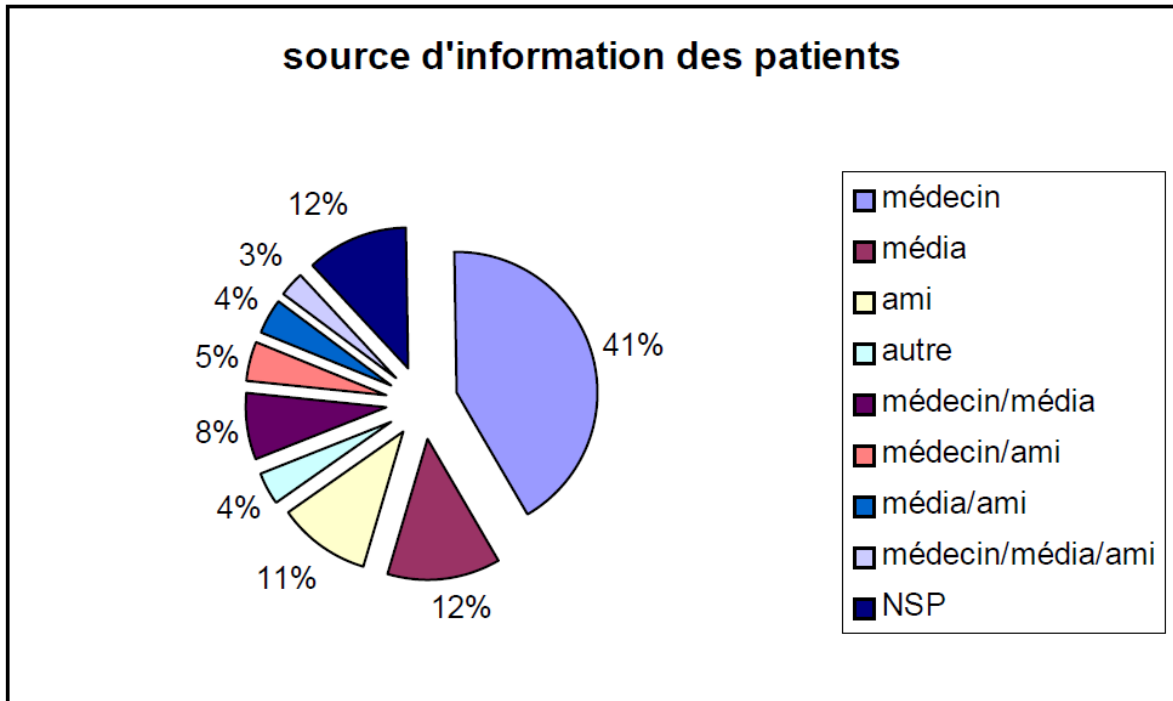
- Indications du contenu d'une présentation correcte d'un produit pharmaceutique
- L'information doit être la plus complète et la plus objective
- Il est interdit d'offrir des cadeaux même de valeur négligeable.
- Il est interdit de donner des échantillons
- Il est interdit de procéder à des études de phase IV ou à des études observationnelles
- Responsabilité du pharmacien du contenu de l'informations délivrée
- Nécessité d'un référentiel de certification de l'HAS

Mention et conflits d'intérêt (depuis 2002) :

Article R 4113-110 décret N° 2007-454 (2007) :

« L'information du public sur l'existence de liens directs ou indirects entre les professionnels de santé et des entreprises ou établissements produisant ou exploitant des produits de santé, ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits, est faite de façon écrite lorsqu'il s'agit d'un article destiné à la presse écrite ou diffusé sur Internet, soit de façon écrite ou orale au début de son intervention, lorsqu'il s'agit d'une manifestation publique ou d'une communication réalisée pour la presse audiovisuelle. ».

ANNEXE 11 : Sources d'information des patients



ANNEXE 12 : AFFICHES DE LA CAMPAGNE DE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR L'AFU

**Vous êtes
un homme**

**Vous avez
entre 50* et 75 ans**

Tous les ans :

- un toucher rectal
- un dosage du PSA
(Antigène Prostatique Spécifique)

* 45 ans si risque familial ou ethnique

www.uofrance.org

AFU
Association
Française
d'Urologie

**cancer de la
prostate
et dépistage**

Recommandations de
l'Association Française d'Urologie

Si vous souhaitez des renseignements complémentaires sur le dépistage et le traitement du cancer de prostate vous pouvez les trouver sur le site :

www.uofrance.org

Association Française d'Urologie - 10 rue de Valenciennes - 75013 Paris - 01 47 77 10 00



Ben, quand nous disons "votre" prostate, c'est plutôt celle de votre mari, ami, frère. S'il a plus de 50 ans, il devrait la faire vérifier par un urologue, comme vous-même vous faites régulièrement suivre. La prostate peut grossir et se modifier avec l'âge et engendrer des troubles urinaires ou sexuels. Le cancer de la prostate est aussi le premier cancer masculin, devant celui du poumon. Ce dépistage, il ne le fera pas sans vous : cette vérification n'est pas douloureuse mais elle est taboue, déstabilisante pour un homme ; elle implique un toucher rectal. C'est sa prostate mais c'est votre problème aussi et c'est sa vie. Si vous pensez que c'est utile, parlez-lui ou conseillez-lui de consulter.

www.urofrance.org

et votre prostate, vous y pensez?


 Association Française d'Urologie

comment?
 Vous ne portez jamais de votre prostate à votre médecin?



urofrance.org

Ne jouez pas votre prostate à quitte ou double




 Association Française d'Urologie

www.urofrance.org

ANNEXE 13 : 8 principes du HONcode

1. Autorité

Indiquer la qualification des rédacteurs

Tout avis médical fourni sur le site sera donné uniquement par du personnel spécialisé (diplômé) du domaine médical et des professionnels qualifiés, à moins qu'une déclaration explicite ne précise que certains avis proviennent de personnes ou d'organisations non médicales.

2. Complémentarité

Complémenter et non remplacer la relation patient-médecin

L'information diffusée sur le site est destinée à encourager, et non à remplacer, les relations existantes entre patient et médecin.

3. Confidentialité

Préserver la confidentialité des informations personnelles soumises par les visiteurs du site

Les informations personnelles concernant les patients et les visiteurs d'un site médical, y compris leur identité, sont confidentielles. Le responsable du site s'engage sur l'honneur à respecter les conditions légales de confidentialité des informations médicales applicables dans le pays dans lequel le serveur (ainsi que les éventuels sites- miroir) est situé.

4. Attribution

Citer la/les source(s) des informations publiées et dater les pages de santé

La source des données diffusées sur le site est explicitement citée avec, si possible, un hyperlien vers cette source. La date de la dernière modification doit apparaître clairement sur la page Web (par exemple: en bas de chaque page).

5. Justification

Justifier toute affirmation sur les bienfaits ou les inconvénients de produits ou traitements

Toute affirmation relative au bénéfice ou à la performance d'un traitement donné, d'un produit ou d'un service commercial, sera associée à des éléments de preuve appropriés et pondérés selon le principe 4. ci-dessus.

6. Professionnalisme

Rendre l'information la plus accessible possible, identifier le webmestre, et fournir une adresse de contact
Les créateurs du site s'efforceront de fournir l'information de la façon la plus claire possible, et fourniront une adresse de contact pour les utilisateurs qui désireraient obtenir des détails ou du soutien. Cette adresse (e-mail) doit être clairement affichée sur les pages du site.

7. Transparence du financement

Présenter les sources de financements

Le support d'un site doit être clairement identifié, y compris les identités d'organisations commerciales et non-commerciales qui contribuent au financement, services ou matériel du site.

8. Honnêteté dans la publicité et la politique éditoriale

Séparer la politique publicitaire de la politique éditoriale

Si la publicité est une source de revenu du site, cela sera clairement établie. Le propriétaire du site fournira une brève description de la règle publicitaire adoptée. Tout apport promotionnel ou publicitaire sera présenté à l'utilisateur de façon claire afin de le différencier de l'apport uniquement créé par ANNEXE 11 l'institution gérant le site.

ANNEXE 14 : LA CHARTRE DU FORMINDEP



Charte du Formindep

Les signataires de la Charte du *Formindep* considèrent que les professionnels de santé reçoivent de la société la mission d'exercer leur activité dans l'unique intérêt de la santé des personnes, comprises dans leurs dimensions individuelle et collective. Pour cela, ils doivent viser à travailler en toute indépendance en se préservant des influences susceptibles de nuire à cette mission, en particulier venant d'intérêts industriels, financiers ou commerciaux.

Sous le contrôle de la société et avec l'aide des autorités concernées, les professionnels de santé ont donc la responsabilité d'agir pour reconnaître et dévoiler la présence de ces intérêts, et refuser leurs influences dans tous les secteurs de leur activité : recherche, formation, soins, prévention et information.

En tant que signataire de la présente Charte, j'appelle à faire cesser ces influences dans le domaine de la santé. Je soutiens les citoyens poursuivant cet objectif, tels ceux rassemblés au sein du *Formindep* pour agir dans les secteurs de la formation et de l'information en matière de santé.

.....est signataire de la Charte du *Formindep*
le

<http://www.formindep.org>

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de déontologie médicale, code de la santé publique R 4127-1 à R 4127-112
<http://www.web.ordre.medecin.fr/déonto/decret/codedeont.pdf>

2. ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), Recommandations pour la pratique clinique : éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate, sept 2004
http://www.hegp.bhdc.jussieu.fr/esper/doc/library/prostate/HASsept2004cancer_prostate_rap.pdf

3. Michel Soulié, Christian Barré, Philippe Beuzedoc Denis Chautard, François Cornud, Pascal Eschewege, Eric Fontaine, Vincent Molinié, Jean-Luc Moreau, Michel Péneau, Vincent Ravery, Xavier Rébillard, Pierre Richaud, Alain Ruffion, Laurent Salomon, Frederic Staerman, Arnauld Villiers, Cancer de la prostate, Recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU), Progrès en Urologie 2004 ; 14 : 913-955.
<http://www.urofrance.org/BaseUrofrance/PU-2004-14020913/TEXF-PU-2004-14020913.PDF>

4. B. Asselain, K. Belhadj, N. Bossard, C. Brambilla, F. Calvo, S. Culine, P. Grosclaude, A. Kramar, L. Benezet, B. Lacour, F. Piard, INSERM, Cancers : pronostics à long terme 2006; 69-77
<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/064000343/0001.pdf>

5. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003; 51(1): 3-30.
<http://www.urofrance.org/BaseUrofrance/PU-2003-00131334/TEXF-PU-2003-00131334.PDF>

6. Rev Prat 2002 ; 52 (2) :207. // BEH 2003 ; 41-42: 190 // Rev Prat 2003 ; 53 (20) :2224

7. O. Haillot , F. Bruyère , Dépistage du cancer de la prostate : les obstacles à sa généralisation, Progrès en urologie, 15, 2005, Supp. N° 1, 1240-1250.
<http://www.urofrance.org/BaseUrofrance/PU-2005-15061240/TEXF-PU-2005-15061240.PDF>

8. Michel Bourel et Raymond Ardaillou, Académie Nationale de Médecine, Rapport au nom de la Commission I (Biologie – Immunologie - Génétique) sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le plasma, mai 2003
http://www.academie-medecine.fr/Upload/anciens/rapports_130_fichier_lie.rtf

9. ABENHAIM L., LE GALES C., DGS, Rapport du GTNDO (Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique), Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique, Définition d'objectifs ? juillet 2003, 267-293
www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/33cancer_prostate.pdf

10. Gignon M. Braillon A. Chaine F-X. Dubois G., Dépistage du cancer de la prostate : hétérogénéité des recommandations, une exception française ? Revue Canadienne de santé publique, vol 98, N° 3
http://www.esculape.com/uronephro/20080107_cancer%20prostate%20CJPH.pdf
11. Daubisse-Marliac L., Grosclaude P., Institut de veille sanitaire, Incidence et Mortalité du cancer de la prostate en France.
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/work_files/prostate_004.doc
12. Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint Maurice: INVS; 2003.
http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/p125_prostate.pdf
13. Bouffioux L., Wilhem E. Waltregny D., Peut-on prévenir le développement du cancer prostatique ?, Rev Med Liège 2003 ; 56 ; 4 ; 240-246
14. Michael C. R. Alavanja, Claudine Samanic, Mustafa Dosemeci, Jay Lubin, Robert Tarone, Charles F. Lynch, Charles Knott, Kent Thomas, Jane A. Hoppin, Joseph Barker, Joseph Coble, Dale P. Sandler, and Aaron Blair. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the agricultural health study cohort. Am J Epidemiol 2003; 157 : 800–814
<http://aje.oxfordjournals.org/cgi/reprint/157/9/800.pdf>
15. Haillot O., Pronostic aggravé pour les fumeurs atteints de cancer prostatique, AFU.
<http://www.urofrance.org/lienbiblio.php?ref=JU-1995-01540153&type=COMMHTML&lang=fra>
- 16 M. Wisard H.-J. Leisinger,, Revue médicale Suisse, Numéro de revue : 48, Numéro d'article : 30903
<http://www.revmed.ch/article.php3?sid=30903>
17. Centre de documentation et de recherche en médecine générale, UNAFORMEC, Le finastéride peut il prévenir le cancer de la prostate? Bibliomed, Numéro 314 du 18 septembre 2003
http://www.unaformec.org/publications/bibliomed/314_K_Prostate_finaster.pdf
18. Tombal B., Van Cangh P.J., Le cancer de la prostate, facteurs de risque : Prévention, dépistage précoce, LOUVAIN MED. 121: 162-177, 2002
<http://www.md.ucl.ac.be/loumed/CD/DATA/121/162-177.PDF>
19. Luenda E. Charles, Dana Loomis, Carl M. Shy, Beth Newman, Robert Millikan, Leena A. Nylander-French, and David Couper. Electromagnetic Fields, Polychlorinated Biphenyls, and Prostate Cancer Mortality in Electric Utility Workers. Am J Epidemiol 2003;157:683–691
<http://aje.oxfordjournals.org/cgi/reprint/157/8/683.pdf>

20. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO. Fifteen-years survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. JAMA, Feb 1997; 277: 467 - 471).

<http://jama.ama->

[assn.org/cgi/content/abstract/277/6/467?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=fifteen+years+survival&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT](http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/277/6/467?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=fifteen+years+survival&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT)

21. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Indication du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) Recommandations professionnelles de l'ANAES, décembre 1998

http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/pdf/PSA_an98.pdf

22. Arnauld VILLERS, Xavier RÉBILLARD, Michel SOULIÉ, Jean-Louis DAVIN, Patrick COLOBY, Jean-Luc MOREAU, Arnaud MEJEAN, Jacques IRANI, Christian COULANGE, Philippe MANGIN, Dépistage du cancer de la prostate, Recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU), Progrès en urologie (2003), 13 209-214

<http://www.urofrance.org/BaseUrofrance/PU-2003-00130209/TEXF-PU-2003-00130209.PDF>

23. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A *et al.* Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA 2004; 291(22):2713-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187052>

24. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. Urology 2000;56(3):442-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962312>

25. Table de partin : Flam T., uropage :

http://www.uropage.com/ART_malpros2.php#3.3.%20DETECTION%20PRECOCE%20ET%20DIAGNOSTIC%20DU%20CANCER%20DE%20LA%20PROSTATE.

26. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137(11):917-29.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458993>

27. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2002;347:781-9.

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/347/11/781.pdf>

28. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005;352:1977-84

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/352/19/1977.pdf>

29. Gallois P., Vallée J.P, Charpentier J.M., Le Noc Y., UNAFORMEC, Dépister le cancer de la prostate, Données et incertitudes, Médecine, Avril 2006, Vol 2
30. ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), Guide méthodologique : Comment évaluer à priori un programme de dépistage ?, mai 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf
31. Feightner JW. Dépistage du cancer de la prostate. In: Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Guide canadien de médecine clinique préventive. Ottawa: Groupe Communication Canada Edition; 1994. p. 916-30.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/clinic-clinique/pdf/s10c67f.pdf>
32. T Stamey, End of an Era for PSA Screening : A Newsmaker Interview With Thomas Stamey, Medscape, Sept. 17, 2004
http://www.esculape.com/uronephro/prostate_k_psa_stamey.html
33. Esculape, Cancer de la prostate, la fin du dépistage par PSA?, septembre 2004
http://www.esculape.com/uronephro/psa_fin.html
34. Collège des médecins du Québec. Dépistage du cancer de la prostate : utilisation de l'APS. Québec: Collège des médecins du Québec; 1998.
<http://www.cmq.org/DocumentLibrary/UploadedContents/CmsDocuments/Lignes%20cancer%20prostate%20FR%2098.pdf>
35. Thompson I et coll. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4ng/ml. New England journal medicine, 2004, 350: 2239-46
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/350/22/2239.pdf>
36. Esculape, Dépistage du cancer de la prostate par les PSA, Incertitudes, juin 2004
http://www.esculape.com/uronephro/prostate_psa_2004.html
37. Sappino A-P., Dépistage du cancer asymptomatique de la prostate : le cœur y est mais pas la raison, Revue Médicale Suisse, N° 66
<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=31396>
38. Guilbert P, De Wolf C, Leisinger HJ, Stalder H., Le dépistage du cancer de la prostate, Primary Care, juillet 2004 ; 4 : Nr : 39
<http://www.primary-care.ch/pdf/2004/2004-39/2004-39-274.PDF>
39. Esculape, Optimiser la santé de la prostate, Implication des études PCPT et MTOPS, juin 2007

http://www.esculape.com/uronephro/prostate_k_PCPT_%20MTOPTS.html

40. Thiounn N. Recommandations pour le dépistage individuel du cancer de la prostate, Impact médecine, avril 2007, N° 198

41. Nguyen V., Un test de dépistage expérimenté avec succès : l'urine, témoin du cancer prostatique, Quotidien du médecin, 6 février 2008, N° 8305

43. Référence cancer cavité buccale : Institut national du cancer, étude : analyse économique des coûts du cancer en France, 2007, 2-16.

https://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/etude_economieducancer.pdf

44. Junod B., GESTE (Groupe d'étude en statistique et en épidémiologie) : Dépistage du cancer : « surdiagnostic » et logiques institutionnelles : 2 12 2005

http://www.formindep.org/IMG/pdf/depist_surdiag_junod.pdf

45. Peltier A., Roumeguère T., Place du PSA dans le dépistage du cancer de la prostate en 2006, Les dépistages en cancérologie, Rev Med Brux 2006 ;27 : S 225-31

46. Nicolas MOTTET, Pierre COSTA, Loïc LE PELLEC, Jean-François LOUIS, Henri NAVRATIL
Service d'Urologie Andrologie, CHU de Nîmes, Cancer de prostate, Physiologie et développement cellulaire, Progrès en Urologie (1995), 5, 39-47

<http://www.urofrance.org/BaseUrofrance/PU-1995-00050039/TEXF-PU-1995-00050039.PDF>

47. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, Montie JE, Wei JT. Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. J Natl Cancer Inst. 2006 Aug 16;98(16):1134-41

http://content.nejm.org/cgi/medline/pmid;16912266?FIRSTINDEX=40&hits=20&fyear=1997&where=fulltext&tmonth=Dec&searchterm=initials&fmonth=Feb&tyear=2007&searchid=1&FIRSTINDEX=40&resource_type=HWCIT

48. Junod B., Risques dus à la définition histologique du cancer, Rennes, mai 2006

<http://www.formindep.org/IMG/pdf/risqueshistolca.pdf>

49. Coisine Sophie, Lemarchand Fabienne, La Recherche, Cancer du sein : Les illusions du dépistage, mars 2006, Vol 395, p. 44-48

<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17581471>

50. Junod B., Massé R., Quélier C., Cancer du sein, danger des certitudes prétendues, Société Française de santé Publique, 2004/1, N° 41 ; ISSN 0995-3914, 21-26.

51. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002;325(7367):740-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364300>
52. Perron L, Moore L, Bairati I, Bernard PM, Meyer F. PSA screening and prostate cancer mortality. *Can Med Assoc J* 2002;166(5):586-91.
<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/166/5/586.pdf>
53. Coldman AJ, Phillips N, Pickles TA. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. *Can Med Assoc J* 2003;168(1):31-5.
<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/168/1/31.pdf>
54. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE *et al.* Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38(2): 83-91
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973093?dopt=Abstract>
55. Reissigl A, Horninger W, Fink K, Klocker H, Bartsch G. Prostate carcinoma screening in the county of Tyrol, Austria: experience and results. *Cancer* 1997;80(9):1818-29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351555>
56. Van der Crujisen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, Wildhagen MF, de Koning HJ, van der Kwast TH, *et al.* Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. *J Urol* 2005;174:121-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947595>
57. Dubois, PSA le dépistage du cancer de la prostate, URML Ile de France, 8^e journée de Santé publique et médecine libérale, Le médecin libéral, prescripteur de qualité de vie : Principe de précaution et bénéfice risqué, 18 mai 2005.
58. Soulié M., Rebillard X., Villiers A., dépistage du cancer de la prostate, *Progrès en urologie*, 2003 ; 13 ;1272-1275.
59. De Vries Stijn H *et al.*, Overall and disease-Specific Survival of patients with screen detected Prostate Cancer in the ERSPC, section Rotterdam, *European Urology* 51; 2007; 366-374.

60. Torres Zambrano G., Lujan Galan M., Pascual Mateo C., Garcia Tello A., Rodriguez N., Berenquer Sanchez A., Preliminary data of the Spanish contribution to the European Randomized Study on Screening of Prostate Cancer (ERSPC), Arch Esp Urol. Sept; 60 (7): 737-43
61. Dupagne D., Journée nationale de la prostate : La manipulation s'amplifie, Les Médecins Maîtres-Toile, 2 juillet 2007.
<http://www.mmt-fr.org/article207.html>
62. Frankel S, Smith GD, Donovan J, Neal D. Screening for prostate cancer. Lancet. 2003;361:1122-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672328?dopt=AbstractPlus>
63. Schersten T, Baile MA, Asua J, Jonsson E. Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of finding (Inahta Joint Project). Vitoria-Gasteiz: Basque Office for Health Technology Assessment; 1999.
<http://gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102194134.html>
64. Ministry of Health, National Medical Research Council, National Committee on Cancer Care. Prostate cancer. Clinical practice guidelines. Singapore: MOH; 2000.
<http://snb.nl.sg/holding/itemholding.aspx?bid=11039664>
65. Dr. Peter Bunting, Dr. Michael Brundage, Dr. Vivek Goel, Dr. Laurence Klotz, Dr. Neill Iscoe, Dr. Chris Morash, Dr. Lawrence Paszat, Dr. Walter Rosser, Mr. Jack Shapiro. Prostate-specific Antigen (PSA) screening in asymptomatic men. Ontario: ICES; 2002.
[http://www.ices.on.ca/file/Prostate-specific%20Antigen%20\(PSA\)%20screening%20in%20asymptomatic%20men.pdf](http://www.ices.on.ca/file/Prostate-specific%20Antigen%20(PSA)%20screening%20in%20asymptomatic%20men.pdf)
66. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. Ann Intern Med 2002;137(11):915-16.
http://www.fha.state.md.us/cancer/cancerplan/plan/Ch11_Prostate_Cancer.pdf
67. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. Ann Intern Med 1997;126(5):394-406.
<http://annals.highwire.org/cgi/content/full/126/5/394>
68. American College of Preventive Medicine. Ferrini R, Woolf SH. Screening for prostate cancer in american men. Am J Prev Med 1998;15(1):81-4
<https://commerce.metapress.com/content/g254k66507334l78/resource-secured/?target=fulltext.pdf&sid=ul2u5d45wbr5ataqsq1t4y55&sh=www.springerlink.com>

69. Guideline for use of PSA and screening for prostate cancer. Edmonton: Alberta Medical Association; 1999.

http://intranet.alemana.cl/lac_intraclinica/Mbe/GPC/Guidelines/Urologia/Guideline%20for%20Use%20of%20PSA%20and%20Screening%20for%20Prostate%20Cancer.pdf

70. Société scientifique de médecine générale. L'antigène prostatique spécifique (P.S.A). Recommandations de bonne pratique. Paris : SSMG; 2000.

<http://www.ssmg.be/docs/rbp/textes/psa2.pdf>

71. American Urological Association. Prostate specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology* 2000;14(2):267-83.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736812>

72. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D *et al.* American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. ALSO: update 2001-testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):38-75.

<http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/53/1/27>

73. M. Krahn, Le cancer de la prostate : analyse décisionnelle de la question du dépistage, *Maladies chroniques au Canada*, Vol 16, N° 1-supplément 1995 (agence de la santé publique du Canada)

http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cdic-mcc/16-1sup/d_f.html

77. Van Roeckeghem F, Allemand H., Bismuth C., Gomez E., Kuhn A-F., Caisse nationale d'assurance maladie, Actes de biologie remboursés en 2002 et 2003 par le régime général d'assurance maladie, *Biolam*, sept 2005 : 19-22

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/BIOLAM_2002_2003.pdf

78. Dépenses et prescriptions de biologie médicale : bilan des principales évolutions en 2004, CNAMTS, mars 2006, p5

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cp09032006-biologie_medicale.pdf

79. Guilbert P, peretti-Watel P, Beck F, Gautier A (sous la dir.). *Baromètre Cancer 2005*, Saint Denis, Inpes, coll Baromètre santé, 2006: 117-158.

<http://www.inpes.sante.fr/index.asp?page=Barometres/BaroCancer2005/ouvrage/sommaire.asp>

<http://www.inpes.sante.fr/Barometres/BaroCancer2005/pdf/representations.pdf>

80. Pierre COEURDACIER, Frédéric STAERMAN, Gilles THOQUENNE, Bernard CIPOLLA,

François GUILLÉ, Bernard LOBEL, Service d'Urologie, C.H.R.U., Rennes, Le médecin généraliste face aux troubles mictionnels de l'homme de plus de 50 ans. 250 médecins interrogés en Bretagne, Progrès en Urologie (1996), 6, 52-59

<http://www.urofrance.org/BaseUrofrance/PU-1996-00060052/TEXF-PU-1996-00060052.PDF>

81. Cogneau J., Intérêt des pré-enquêtes en médecine générale : Exemple du dépistage du cancer de la prostate Rev. prat., Méd. Gén, 2002, n°567, pp. 402-404

<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=13507556>

82. Girard N., Urban J.P., La problématique du médecin généraliste face au dosage des PSA, Enquête qualitative auprès de médecins généralistes d'Ille et Vilaine, Université de Rennes 1, 2005.

http://resmed.univ-rennes1.fr/mgrennes/IMG/pdf/Girard_MG-PSA.pdf

83. Laboratoire Roche, Dépistage des cancers en France, Résultats de l'observatoire national EDIFICE (Etude sur le dépistage des cancers et ses facteurs de compliance), 2005.

<http://www.medsci.org/v05p0106.pdf>

84. Van de Steene E., Dépistage du cancer de la prostate : Une enquête de pratique auprès des médecins généralistes de la région Auvergne, 2007, 64p.

<http://www.bdsp.tm.fr/Base/Scripts/ShowA.bs?bqRef=359504>

85. Burin B., "Etat des lieux" des pratiques courantes de dépistage du cancer de la prostate auprès des médecins généralistes et de leurs patients en Loire Atlantique, Université de Nantes, 2005.

86. Edlefsen KL, Mandelson MT, McIntosh MW, Andersen MR, Wagner EH, Urban N., University of Washington School of Medicine, Seattle, USA, Prostate-specific antigen for prostate cancer screening. Do physician characteristics affect its use?

Am J Prev Med. 1999 Jul;17(1):87-90.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10429758>

87. Bras Pierre-Louis, Ricordeau Pierre, Roussille Bernadette, Saintoyant Valérie, L'information des médecins généralistes sur le médicament, Rapport n° RM 2007-136P, IGAS, Septembre 2007

<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000703/0000.pdf>

88. Wolf AM, Nasser JF, Wolf AM, Schorling JB. The impact of informed consent on patient interest in prostate-specific antigen screening. Arch Intern Med 1996;156:1333-1336.

<http://www.ebm-journal.presse.fr/numeros/07/172.php>

89. Sarasin F.P., Participation du patient à la décision de pratiquer un dépistage du cancer de la prostate, Revue Médicale Suisse, Thérapeutique, N° 2412

<http://www.revmed.ch/print.php3?sid=22524>

90. Peggy Hannon, PhD, MPH , Alliance for Reducing Cancer, Northwest, University of Washington? Health Promotion Research Center, Prostate Cancer Screening: Health Care Provider Issues with Informed Decision Making & Shared Decision Making , June 2005

http://www.doh.wa.gov/CCC/pdf/pca_provider_issues.pdf

91. HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452559/presentation-de-la-has

92. URML Ile de France, 8^{ème} journée de santé publique et médecine libérale, Le médecin libéral, prescripteur de qualité de vie : principe de précaution et bénéfice-risque, 18 mai 2005

93. Vallée J.P., Recommandations et consensus : propositions pour une meilleure mise en pratique, De l'élaboration des recommandations à leur appropriation par les professionnels : une relation de continuité indispensable à l'efficacité. UNAFORMEC, déc. 1999.

http://www.unaformec.org/publications/textesdivers/Rapport_Vallee.pdf

95. Gérard Cornilleau Cyrille Hagneré Bruno Ventelou, Département des études de l'OFCE, Assurance maladie : soins de court terme et traitement à long terme n° 91 2004/4

<http://www.cairn.info/revue-de-l-ofce-2004-4-page-269.htm#Cairn>

96. UFC-que choisir, UNION FEDERALE DES CONSOMMATEURS, IRDES, novembre 2003, La diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale : revue de la littérature et premiers résultats français, Questions d'économie de la santé n° 73

<http://www.quechoisir.org/Position.jsp;jsessionid=7F6C7EAF3C1A0F374725CEFB32F3DECC.tomcat1?id=Ressources:Positions:3556EA0E5848DA35C12573D0005D4E04&catcss=SAN303>

97. ANAES Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales, janvier 2000

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/effimeth.pdf>

98. Jaulin M., La décision partagée en médecine générale, quelle représentation en ont les praticiens ?, Université de Nantes, 2004

99. Protière C., Moatti J.P., Maraninchi D., Viens P., Choix et révélation des préférences, vers le partage de la décision thérapeutique en oncologie : de la théorie économique à la pratique médicale, Bulletin du cancer, vol 85, N° 2, 173-9, fév 1998

<http://www.jle.com/en/revues/medecine/bdc/e-docs/00/03/FC/C2/article.md>

100. AFU, Journée Nationale de la prostate, dossier de Presse, 20 septembre 2007

http://www.urofrance.org/pdf/journee_prostate_2007/dossier-presse-journee-prostate-2007.pdf

101. AFU, 2^e Journée nationale de la prostate : les médecins généralistes au cœur de la campagne, communiqué de presse, 12 septembre 2006
http://www.urofrance.org/pdf/journee_prostate_2006/communiqu%C3%A9_presse_prostate_2006.pdf
102. AFU, dépistage du cancer de la prostate : la vaine polémique, communiqué de presse, 19 juillet 2007.
http://www.urofrance.org/pdf/journee_prostate_2007/communiqu%C3%A9-presse-d%C3%A9pistage-cancer-prostate.pdf
103. Oberlé D, Villers A., Decherf D., Fantoni JC., Crestel R., Barbotin D., De Pauw C., Flicourt N, Pratiques en santé, Dépistage du cancer de la prostate : vers un outil d'aide à la décision pour le citoyen et le médecin, Rapport de mission N°1, 9 février 2005
104. HAS, Service qualité de l'information médicale, le patient internaute, mai 2007
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/patient_internaute_revue_litterature.pdf
105. ANAMACAP, dépistage par PSA du cancer de la prostate,
<http://www.anamacap.fr/d%C3%A9pistage-par-psa-cancer-prostate-06.php>
106. Katz Alan, Sisley Jeffrey J, Que doit faire un médecin ? Aider les patients dans la décision sur le dépistage du cancer de la prostate, Collège des médecins de famille du Canada, janvier 2004
http://www.cfpc.ca/cfp/2004/Jan/vol50-jan-editorial-2_fr.asp
107. Cros L1, Germanaud J2, Charlon R3 Étude des prescriptions des dosages d'antigène prostatique spécifique (PSA), Rev Méd Ass Maladie 2005 ; 36 (3) : 199-206.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Dosage_PSA.pdf
108. E. Bauvin, L. Molinier, B. Dervaux, M. Soulié, I. Latorzeff, JM. Bachaud, A. Villers, A. Elias, P. Grosclaude, Coût et efficacité des stratégies de prise en charge thérapeutiques du cancer localisé de prostate : étude de faisabilité en population générale, Progrès en urologie 2003 ; 13 : 618-623.
<http://www.urofrance.org/BaseUrofrance/PU-2003-00130618/TEXF-PU-2003-00130618.PDF>
- 109 Launois R., Exemple d'étude médico-économique, Dépistage du cancer de la prostate, In dépistage des cancer, Ed Sancho-Garnier, Editions INSERM, Paris 1997 ; 7 : 57-70
110. Perez-Niddam K, Thorat F, Charvet-Protats, Dépistage de masse du cancer de la prostate en France : évaluation économique sur la base d'une modélisation, Journal d'économie Médicale, 1999, 17 (1), 47-63.

111. Pascale BREUIL-GENIER et Céline GOFFETTE, La durée des séances des médecins généralistes, Etudes et résultats n°481, DREES, 8p, avril 2006

<http://www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat/er481/er481.pdf>

112. Vinck I., Paulus D., Van Brabandt H., Ramaekers D., Aspects médico-légaux des recommandations de bonne pratique médicale, Bruxelles : Centre fédéral des soins de santé (KCE), mai 2006, KCE reports vol. 26B, Réf. D/2006/10.273/06.

kce.fgov.be/Download.aspx?ID=314

113. Merenstein D. Winners and losers (a piece of mind). JAMA 2004 ; 291 : 15-6.

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/291/1/15>

114. PRATIQUE EN SANTE :

http://www.pratiquesensante.info/index.php?option=com_frontpage&Itemid=1

115. FORMINDEP : <http://www.formindep.org/>

116. ATOUTE : <http://www.atoute.org/>

117. Foucras P., Formindep, Qui gère la formation continue et l'évaluation des pratiques des médecins en France ? 6 septembre 2005

<http://www.atoute.org/n/article19.html>

118. Atoute, journée nationale de la prostate 2007, 21 septembre 2007

http://www.atoute.org/n/article61.html?var_recherche=financement+AFU

119. URML de la Réunion, DDI, la dé- désinformation

<http://www.urml-reunion.net/ddi/index-ddi.html>