

Le point sur le dépistage du cancer de la prostate par le PSA

Focus on the screening for prostate cancer by PSA

T. Roumeguère¹ et R. Van Velthoven²

Services d'Urologie, ¹Hôpital Erasme et ²Institut Bordet

RESUME

La détection du cancer de la prostate est principalement basée sur les taux sériques de PSA et le toucher rectal. Une large utilisation du PSA avec le temps a entraîné une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate dans les pays aux ressources les plus élevées avec un taux de mortalité moindre comparé aux régions les moins développées du monde. Le dépistage du cancer de la prostate est l'un des sujets les plus controversés dans le domaine de l'urologie. L'US Preventive Services Task Force a récemment recommandé d'arrêter le dépistage basé sur le dosage sanguin du PSA en routine compte tenu d'une balance intérêt/inconvénients défavorable. Les résultats de l'étude européenne ERSPC mettent en évidence l'impact du dépistage sur la réduction de la mortalité spécifique au cancer, au prix d'un taux élevé de détection de tumeurs localisées avec de meilleurs facteurs pronostiques. Les Sociétés Scientifiques ont élaboré leurs recommandations en faveur d'une prise de décision après information des patients ayant au moins 10 à 15 ans d'espérance de vie. Compte tenu de l'imprécision des deux examens de diagnostic, les stratégies pour réduire le sur-diagnostic et un sur-traitement sont nécessaires. La recherche porte sur des biomarqueurs permettant d'améliorer la détection du cancer de la prostate, comme le prostate health index (phi) et le score PCA3. Chez les patients présentant un PSA total de 2-10 ng/ml, phi et PCA3 semblent être les meilleurs indicateurs de cancer de la prostate retrouvés après biopsie initiale et sont beaucoup plus efficaces que le PSA total et le pourcentage de PSA libre.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 311-9

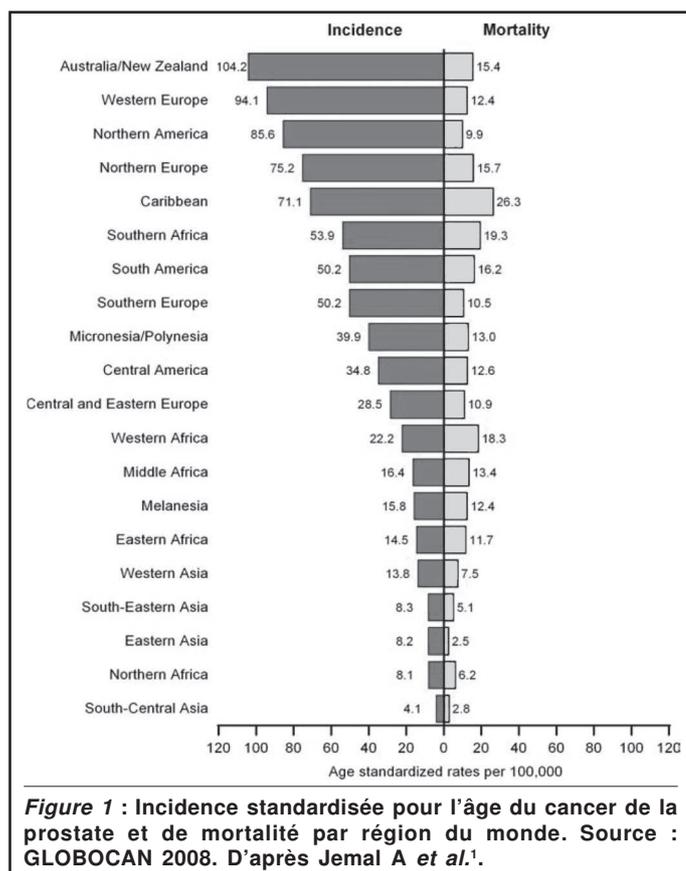
ABSTRACT

Prostate cancer detection is mainly based on PSA serum levels and digital rectal examination. The wide use of PSA with time led to increased prostate cancer incidence in the highest resources countries worldwide with less mortality rates compared to less developed regions of the world. Screening for prostate cancer is among the most controversial topics in the field of urology. US Preventive Services Task Force recently finalized a crisp recommendation that routine PSA-based screening should be stopped. Results from the ERSPC study of screening for prostate cancer reported the impact of PSA testing in reducing cancer-specific mortality but with a higher rate of localized tumour detection with better prognostic factors. Scientific societies have elaborated their recommendations in favour of a share decision making with patients with at least 10 to 15 years of life expectancy. In view of the unsatisfactory accuracy of the two diagnostic exams, strategies to reduce PSA-driven prostate cancer overdiagnosis and overtreatment seem to be necessary. Research has focused on novel markers to improve pre-biopsy prostate cancer detection, such as prostate health index (phi) and PCA3. In patients with a total PSA range of 2-10 ng/ml, phi and PCA3 seem to be the strongest predictors of prostate cancer at initial biopsy and are significantly more accurate than total PSA and percentage free PSA.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 311-9

Key words : prostate cancer, mass screening, PSA isoforms, biomarkers, PCA3, phi

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde et la sixième cause de décès par cancer masculin. L'incidence mondiale en 2008 est estimée à environ 900.000 cas, ce qui représente 14 % du total des nouveaux cas de cancers, entraînant une mortalité déclarée de 258.000 cas soit 6 % du nombre total des décès¹. Les taux diagnostiques varient de plus de 25 fois dans le monde, avec les taux les plus élevés enregistrés principalement dans les pays développés de l'Océanie, d'Amérique du Nord et en Europe en grande partie en raison de la large utilisation de l'antigène spécifique de prostate (PSA)² (figure 1). En contrepartie, les taux de mortalité ont diminué dans de nombreux pays développés, tenant compte de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et des traitements à visée curative³. Par contraste, les Afro-Américains présentent les taux de mortalité par cancer de la prostate les plus élevés dans le monde, ce qui laisse évoquer une susceptibilité génétique⁴. En Belgique, on compte plus de 8.000 nouveaux cas chaque année et le nombre de décès est supérieur à 1.400⁵.



Le dépistage du cancer de la prostate (CaP) est l'un des sujets les plus controversés dans le domaine de l'urologie. L'issue de ce débat pourrait avoir un impact considérable sur le terrain et notamment dans les pays développés, où la détection et la gestion du diagnostic du cancer de la prostate sont une des prérogatives des urologues. Actuellement, la plupart des hommes se demandent quelle attitude adopter !

Le dépistage d'un cancer se définit par la population cible et par les modalités de ce dépistage. Ainsi, le dépistage de masse ou systématique, s'adresse à tous les sujets de la tranche d'âge à risque, alors que le dépistage individuel ou "opportunisme" est proposé au patient après un entretien singulier qui lui présente les avantages et les limites du dépistage ainsi que les principaux traitements et leurs effets en cas de diagnostic de l'affection. Le dépistage ciblé s'adresse lui à un groupe à haut risque par exemple du fait de susceptibilités génétiques ou ethniques ou encore d'exposition à des facteurs de risque environnementaux. Les modalités du dépistage concernent l'âge de début, de fin, le rythme et les outils diagnostiques mis en œuvre. Les outils actuellement disponibles pour le dépistage du CaP en pratique courante sont le dosage du PSA sérique et le toucher rectal mais ils restent imparfaits.

PSA et toucher rectal

Le PSA est une glycoprotéine à activité protéase de la famille des kallikréines (HK3) produite presque exclusivement par les cellules épithéliales de la prostate et, bien que principal outil du dépistage actuel, le PSA n'est tout d'abord pas spécifique du CaP mais plutôt un marqueur de l'hypertrophie prostatique (HBP) d'autant que le sujet augmente en âge. Il peut donc être influencé par le volume prostatique mais aussi par l'inflammation et l'infection des voies uro-génitales.

L'essor de l'utilisation du PSA a néanmoins permis de détecter, à un stade précoce, des cancers localisés de la prostate et de les traiter efficacement, ce qui s'est accompagné d'une diminution de l'incidence des cancers à des stades évolués et de la mortalité. Des modèles de projection ont attribué pour moitié à l'utilisation répandue du PSA, la baisse observée de la mortalité liée au CaP⁶.

Cependant, près d'un tiers de ces cancers détectés grâce au PSA sont des cancers localisés de faible volume, peu agressifs, qui ne nécessitent probablement pas d'être traités à ce stade. A l'inverse, les deux autres tiers sont des tumeurs de plus gros volume et/ou des tumeurs agressives qui présentent un haut risque de progression et de décès et qui nécessitent un traitement à visée curative précoce. Comme nous l'indiquions déjà en 2006, la question demeure toujours aujourd'hui de savoir comment identifier ces cancers de faible volume, peu agressifs, pour éviter de les diagnostiquer et de les sur-traiter inutilement⁷.

Bien que le seuil de PSA habituellement utilisé soit de 4 voire 3 ng/ml dans les études de dépistage, il n'y a pas de seuil de PSA en dessous duquel on puisse exclure l'existence d'un CaP ou d'une forme de haut grade et donc agressive⁸. En effet, l'étude PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*) a montré, dans le groupe témoin, n'ayant pas reçu de chimio-prévention

par le finastéride (inhibiteur de la 5-alpha réductase) que, chez des sujets à toucher rectal normal ayant un PSA dosé entre 0 et 3 ng/ml (n = 2.757), on retrouvait sur des biopsies systématiques 14,4 % de CaP, dont 11 % étaient des formes de haut grade⁹. Ainsi, l'association PSA + toucher rectal méconnaît une proportion non négligeable de CaP qui peut atteindre 23,9 ou 26,9 % pour un PSA entre 2,1 et 3 ng/ml ou 3,1 et 4 ng/ml respectivement avec entre 19,1 et 25 % de formes à haut grade⁹.

Le toucher rectal fait partie intégrante de la stratégie diagnostique et 10 % des CaP ne sont actuellement identifiés qu'à partir d'une anomalie isolée du toucher rectal. Sa valeur prédictive positive est de 25-35 % pour un PSA compris entre 4 et 10 ng/ml¹⁰ et tombe même à environ 9 % lorsque le PSA est inférieur à 4 ng/ml¹¹.

Etudes randomisées de dépistage de masse

Les résultats de l'étude européenne ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*), dans laquelle la Belgique est engagée, ont d'abord mis en évidence, lors de la première publication en 2009 l'intérêt du dépistage de masse pour permettre une réduction significative de la mortalité spécifique de 20 % pour un suivi moyen de 9 ans. Pour éviter 1 décès par CaP, il fallait dépister 1.410 sujets (avec pour chacun en moyenne 1,7 test/9 ans) et traiter 48 patients. Cela s'explique très probablement par le taux relativement élevé de CaP " indolents ", estimé à 40 à 50 % dans cette étude¹².

A la même époque, l'étude américaine PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening*), en revanche, n'a pas permis d'identifier une différence significative de mortalité spécifique entre les deux groupes et concluait que le dépistage organisé ne faisait pas mieux que le dépistage opportuniste ou individuel¹³. Ces premiers résultats tant attendus en 2009 n'ont pas permis de lever la controverse !

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette discordance et notamment les différences de conception des deux études. Pour l'étude PLCO notamment, on peut retenir l'utilisation d'un seuil de PSA à 3 au lieu de 4 ng/ml, pouvant sélectionner des cancers de meilleurs pronostics, un taux élevé de participants (44 %) dans chaque groupe ayant déjà bénéficié avant l'étude d'un ou plusieurs dosages du PSA, sélectionnant ainsi des sujets à risque plus faible de CaP. L'amélioration des techniques thérapeutiques pendant l'étude a pu diminuer dans les deux groupes le nombre de décès et masquer un bénéfice possible du dépistage. Enfin, la durée de suivi de l'étude est peut être insuffisante pour voir apparaître une différence.

En 2010, l'analyse de la cohorte suédoise de l'ERSPC, rapportait une baisse de la mortalité spécifique de 45 %, avec un recul de 14 ans, et soulignait aussi un bénéfice du dépistage organisé

dans la réduction de survenue des métastases et de la mortalité spécifique au CaP¹⁴.

Une nouvelle analyse de l'ERSPC publiée en 2012 a concerné le suivi de 162.160 hommes âgés de 55 à 69 ans, ayant bénéficié ou non d'un dépistage systématique du CaP par dosage du PSA tous les 4 ans (tous les 2 ans pour 13 % des sujets)¹⁵. Des biopsies étaient recommandées pour un PSA \geq 3 ng/ml. Les résultats observés après un suivi médian de 11 ans montrent que 9,6 % des sujets ayant bénéficié d'un dépistage systématique (n = 72.891) et 6 % de ceux n'en ayant pas bénéficié (n = 89.352) ont présenté un cancer de la prostate. L'analyse de la mortalité (13.917 décès dans le groupe dépistage et 17.256 décès dans le groupe sans dépistage) témoigne d'une réduction significative de 21 % du risque de décès par cancer de la prostate dans le groupe ayant bénéficié du dépistage (p = 0,001) et de 29 % après ajustement sur la compliance. Des formes à risque intermédiaire ou à haut risque d'évolution ont été détectées chez 47,1 % des patients du groupe non dépisté et chez 31,5 % de ceux du groupe dépisté (T1-4 ; score de Gleason \geq 7, présence de métastase ou PSA > 100). Cette étude se poursuit actuellement avec plus de 70 % des sujets inclus toujours en vie. Une évaluation récente de l'ERSPC a également porté sur l'impact du dépistage par le PSA sur le risque de CaP métastatique. Les auteurs ont évalué l'information disponible pour 76.813 hommes âgés de 55-69 ans à partir de quatre centres de l'étude européenne. Après une période médiane de suivi de 12 ans, une réduction du risque relatif de métastase de 30 % a été rapportée avec une réduction du risque absolu de décès de 3,1 vies sauvées dans les 12 ans pour 1.000 hommes. L'impact du dépistage sur le risque de maladie métastatique est principalement observé lors ou peu de temps après le diagnostic, mais s'atténue au cours du suivi. Le PSA permet une détection précoce de la maladie, mais n'a pas d'impact sur l'histoire naturelle de la maladie au décours¹⁶.

Certains auteurs préconisent également de débiter le dépistage plus tôt, car il a été plusieurs fois mentionné que le taux de PSA d'un homme à 40 ans était un facteur prédictif du risque futur de cancer de la prostate et, surtout, du risque de maladie avancée^{17,18}.

Ces études sont très difficiles à mettre au point (plusieurs centaines de milliers de patients nécessaires, suivi long, problème de compliance des patients dépistés, de contamination du groupe témoin, etc.). D'autres programmes sont également en cours, telle l'étude anglaise " ProtecT " (*Prostate testing for cancer and treatment*), dont le but est de tester de manière randomisée l'impact du traitement (surveillance active, prostatectomie radicale ou radiothérapie) sur la mortalité, la qualité de vie et les aspects médico-économiques dans le cadre de CaP dépistés¹⁹.

Une revue de la base de données Cochrane s'est récemment prononcée²⁰. " Le dépistage du cancer de la prostate n'a pas diminué de façon significative la

mortalité spécifique au cancer de la prostate dans une méta-analyse combinée de cinq études cliniques randomisées. Seule l'ERSPC a signalé une réduction significative de 21 % de mortalité par cancer de la prostate spécifique dans un sous-groupe prédéfini d'hommes âgés de 55 à 69 ans. Les données regroupées ne démontrent actuellement aucune réduction significative de la mortalité spécifique au cancer de la prostate ou globale. Le dépistage basé sur le PSA entraîne des évaluations diagnostiques et des complications qui en découlent, fréquentes, bien que d'intensité modérée ainsi que des préjudices liés au (sur)-traitement. Les hommes doivent être informés de cette situation et des effets négatifs démontrés avant de décider ou non d'entreprendre le dépistage du cancer de la prostate. Les hommes qui ont une espérance de vie de moins de 10 à 15 ans doivent être informés que le dépistage du cancer de la prostate est peu susceptible de leur être bénéfique. Aucune étude n'a par ailleurs examiné le rôle indépendant du dépistage par toucher rectal ”.

Dans son rapport concernant l'utilisation du PSA dans le dépistage du cancer de la prostate paru en 2006, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)²¹ prenait soin de rappeler que, dans le cas particulier du cancer de la prostate, il ne suffisait pas de prendre en considération les seules performances du test PSA (faux positifs et faux négatifs) mais de convenir de faire la balance entre les bénéfices de traitements potentiellement curatifs des lésions invasives dépistées précocement et les complications potentiellement invalidantes des traitements de lésions latentes pour lesquelles l'abstention thérapeutique aurait été préférable. Le dosage du PSA ne pouvait être considéré comme une stratégie de dépistage valide sans connaissance des avantages éventuels du dépistage chez des hommes asymptomatiques. La prescription du dosage du PSA en routine et sans accord du patient n'était dès lors plus acceptable.

Il était clairement mentionné également la nécessité de rechercher d'autres tests plus performants et d'étudier les modalités de prévention primaire et les traitements afin de diminuer la morbi-mortalité liée à ce cancer.

Concernant les hommes demandeurs d'un test PSA après avoir reçu une information suffisante, et vu les incertitudes scientifiques, l'utilisation du PSA dans le dépistage opportuniste devait être définie par une recommandation de bonne pratique développée par les Sociétés Scientifiques d'urologues, de médecins généralistes et par des représentants du monde académique.

Position des Sociétés Scientifiques

En 2012, le groupe de travail de l'*US Preventive Service Task Force* (USPSTF) aux Etats-Unis a publié une mise en garde concernant le dépistage du cancer de la prostate et s'est prononcé contre l'utilisation du PSA en routine pour la population américaine

masculine en bonne santé et ce quel que soit l'âge, alors qu'en 2008 elle avait conclu à l'absence d'intérêt du PSA au-delà de 75 ans²². Cette prise de position s'est essentiellement basée sur les 2 études, américaine et européenne, de dépistage du CaP. “ PLCO n'a pas démontré de réduction de la mortalité par cancer de la prostate pour la population américaine, avec les critiques que nous avons déjà rappelées. L'ERSPC a constaté une réduction de la mortalité par cancer de la prostate (RR : 0,80 ; IC : 0,65 à 95 % - 0,98 ; p = 0,04) d'environ 1 décès pour 1.000 hommes projetés dans la tranche d'âge optimal de 55 à 69 ans. Critique principale de cette étude : il s'agit des résultats obtenus dans 7 pays et cette diminution de la mortalité a été fortement influencée par les résultats de 2 pays, la Hollande et la Suède, alors que les 5 autres pays n'ont pas mis en évidence une réduction statistiquement significative. D'après le rapport USPSTF, même pour les hommes entre 55 à 69 ans, l'avantage en termes de réduction de la mortalité représente un bénéfice très faible après 10 à 14 ans comparé aux inconvénients (complications des traitements précoces) ”.

En mai 2013, à l'occasion de son congrès annuel, l'*American Association of Urology* (AUA) a présenté ses nouvelles recommandations en matière de dépistage du cancer de la prostate qui sont en faveur de l'utilisation systématique du test PSA chez les hommes en bonne santé, mais seulement pour un groupe d'âge précis, et seulement après discussion avec le médecin. Ces nouvelles lignes directrices précisent que les hommes de 55 à 69 ans qui sont à risque moyen et asymptomatiques peuvent envisager le dépistage sur base du PSA. Ils doivent pouvoir évaluer avec leur médecin les avantages et les inconvénients de ce test et de ses éventuelles conséquences. Pour les autres groupes d'âge, il n'est pas recommandé de dépistage systématique. Ces recommandations considèrent l'intérêt potentiel de l'individu et non une approche de santé publique comme l'USPSTF.

Le dépistage systématique n'est plus recommandé pour les hommes de moins de 40 ans, pour les hommes de 40 à 54 ans qui sont à risque moyen ou de plus de 70 ans ou ayant une espérance de vie de moins de 10 à 15 ans.

Il est recommandé que les hommes dans les groupes d'âge - moins de 55 ans ou 70 ans et plus - qui présentent un risque plus élevé de cancer de la prostate (par exemple, en raison d'antécédents familiaux de CaP ou en raison de leur patrimoine génétique) envisagent avec leur médecin les avantages et les risques du dépistage avec le PSA. Ces recommandations se basent moins sur les preuves d'un bénéfice du dépistage que sur l'importance d'obtenir une information la plus objective (*AUA Annual Meeting, May 4-8 San Diego, CA, USA*).

La prise de décision éclairée est également soutenue par l'*American Cancer Society* (ACS), l'*European Association of Urology* (EAU), la Société

Internationale d'Urologie (SIU) ainsi que par la *Belgian Association of Urology* (BAU). L'utilisation de calculateurs de risque peut aider dans une certaine mesure à mieux quantifier le risque individuel de cancer de la prostate (y compris le risque de maladie de haut grade) et servir à l'information des patients sur l'opportunité d'une biopsie dans leur cas. Toutefois, ces calculatrices nécessitent une validation au sein de populations de patients appropriés.

PSA et dérivés

Le PSA est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal dans sa forme active où il intervient dans la liquéfaction du sperme et facilite le déplacement des spermatozoïdes. On suppose également qu'il aide à dissoudre la glaire cervicale, favorisant ainsi l'entrée du sperme. Dans le sang périphérique, le PSA circule sous forme complexée, donc inactive, à des protéines comme l' α 1-antichymotrypsine principalement, et l' α 2-macroglobuline. Après protéolyse, le PSA actif devient inactif et passe dans la circulation sous forme de PSA libre. La perte de cellules de la membrane basale et les désordres architecturaux en présence d'un cancer de la prostate sont à l'origine de la présence de PSA en plus grande quantité dans la circulation. C'est en 1987 que Stamey a publié l'intérêt de l'usage du PSA en tant que marqueur tumoral du cancer de la prostate à la fois pour le diagnostic mais aussi pour le suivi de la réponse au traitement et le diagnostic de la récurrence²³. Le PSA n'est pas spécifique du CaP et pour des PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, la valeur prédictive positive n'est que de l'ordre de 20 %, ce qui est source de faux positifs entraînant la réalisation de biopsies prostatiques inutiles¹⁰. Il est donc indispensable de disposer d'autres " instruments " pour améliorer la sensibilité et surtout la spécificité du PSA²⁴. Il existe une association entre PSA et âge mais la controverse existe aussi concernant son application clinique. Néanmoins, si l'utilisation de valeurs spécifiques du PSA en fonction de l'âge diminue la sensibilité globale au profit de la spécificité, elle permet d'améliorer la détection de tumeurs prostatiques localisées à la glande chez les patients de moins de 60 ans²⁵.

Rapport PSA libre/PSA total

Environ 70 % du PSA sérique total circule sous forme liée aux protéines du sang et 30 % sous forme libre. Les tests classiques permettent le dosage du PSA total mais également ses fractions libre (PSA libre) ou liée (PSA complexé). Le rapport PSA libre/total s'abaisse en cas de cancer. L'utilisation du *ratio* permet de diminuer le nombre de biopsies inutiles tout en conservant un bon niveau de détection du cancer. Une méta-analyse portant sur plus de 40 études a montré que pour les valeurs de PSA comprises entre 4 et 10 ng/ml, une valeur seuil de PSA libre/total à 25 % permettait d'obtenir pour une sensibilité de 95 %, une spécificité de 18 %. Une spécificité de 6 % est retrouvée pour la tranche de PSA compris entre 2-4 ng/ml²⁶. Les

limites du rapport PSA libre sur PSA total sont liées à l'hétérogénéité existant entre les différents kits de dosage commercialisés, expliquant l'utilisation de différents seuils dont certains n'ont jamais réellement été évalués. Ainsi, le dosage du PSA libre reste réservé en pratique courante en seconde intention pour indiquer une nouvelle série de biopsies lorsque la première est négative et qu'il est inférieur à 15 %. Son utilisation à l'échelon individuel ne permet en effet pas d'éliminer un cancer en première intention. De plus, le seuil à utiliser pourrait varier en fonction du volume prostatique²⁷.

Densité du PSA (PSAD)

Le taux de PSA peut être rapporté au volume prostatique total. Son but est de limiter l'influence de la sécrétion du PSA par les cellules épithéliales bénignes retrouvées principalement au niveau de la zone de transition (centrale) correspondant à l'adénome. Une amélioration significative du dépistage du cancer de la prostate est possible par l'utilisation du rapport PSA total sur le volume prostatique total avec une meilleure spécificité du PSA et une corrélation positive avec le caractère agressif de la tumeur²⁸. L'intérêt pour l'utilisation du PSA rapporté à la zone de transition (PSA-TZ), comme nous l'avons rapporté en 1997, n'a pas été confirmé²⁹. Le choix du seuil de PSAD dépend du volume prostatique et il existe une " zone grise " entre 0,13 et 0,16 ng/ml/cm³. L'utilisation du PSAD en pratique courante reste non validée.

Cinétique du PSA

Il existe deux méthodes de mesure de la cinétique du PSA :

- la vélocité du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml par an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps, basée sur l'hypothèse que les cellules prostatiques malignes font augmenter plus rapidement le taux de PSA que les tissu normaux ;
- le temps de doublement du PSA (PSADT) qui décrit l'augmentation exponentielle du PSA et s'exprime en mois.

Contrairement à la PSAV, le PSADT peut rester constant alors que la valeur de PSA augmente exponentiellement.

La PSAV augmente la spécificité du PSA pour la détection du CaP chez des patients avec un PSA < 4 ng/ml²⁹ et est corrélée à l'agressivité de la tumeur³⁰. Les données de la *Baltimore Longitudinal Study of Aging* mettent en évidence que, pour une PSAV inférieure à la valeur seuil de 0,35 ng/ml/an, la survie spécifique liée au cancer de prostate à 25 ans est de 92 % comparée à 54 % pour une cinétique plus élevée avec un risque relatif de mortalité par CaP de 4,7 pour une PSAV > 0,35 ng/ml/an³¹

L'utilisation du PSADT est plus indiquée dans la surveillance après traitement du CaP.

La cinétique du PSA est un facteur pronostique de survie après traitement mais son utilisation dans le cadre du diagnostic n'est pas supérieure au PSA total seul et n'est pas validée pour une pratique clinique³².

Les nouveaux marqueurs

De nouveaux biomarqueurs sériques et urinaires ont été développés ces dernières années et sont en évaluation pour mieux identifier les patients à risque de cancer et surtout de cancer agressif. Les formes dérivées du PSA constituent une voie de recherche prolifique.

La Human Kallikrein-related Peptidase 2 (HKrp2)

Membre de la famille des kallikréines, elle assure le clivage de la forme précurseur du PSA, appelé pro-PSA, et régule ainsi la forme active du PSA. La HKrp2 est produite spécifiquement par la prostate et son expression est liée à l'agressivité des CaP mais son utilisation n'est pas validée à ce jour en pratique clinique^{26,33}.

Le pro-PSA

Le PSA libre se présente en réalité sous plusieurs isoformes distinctes dans le sérum expliquant aussi en partie les limites de l'utilisation du PSA libre en pratique courante : une forme inactive du PSA (iPSA) identique au PSA actif mais inactivée par un changement de conformation moléculaire, le BPSA (*benign PSA*), marqueur prometteur associé à l'hypertrophie de prostate et le pro-PSA, précurseur inactif du PSA.

Le pro-PSA est une préprotéine de 261 acides aminés dont le clivage par HKrp2 produit la forme mature du PSA. Pro-PSA est une association de 4 isoformes dont la plus étudiée est le (-2) pro-PSA³⁴. Comparativement aux hommes indemnes de cancer de la prostate, les tissus et le sérum des patients présentant un CaP ont un taux accru de pro-PSA sérique^{35,36}.

Dans la première étude rétrospective multicentrique ayant comparé PSA total, PSA libre et (-2) pro-PSA, ce dernier a montré une nette supériorité. Pour une sensibilité de 95 %, la spécificité était de 31 % pour le (-2) pro-PSA et de 16 % pour le PSA libre³⁷. Plusieurs études ont également démontré que (-2) pro-PSA était associé à des CaP plus agressifs^{38,39}. Afin d'améliorer les performances de cette isoforme, Beckman Coulter a développé un index appelé **index phi** (*Prostate Health Index*), qui associe dans une formule mathématique (-2) pro-PSA, PSA libre et PSA total (modèle de régression logistique, $([-2] \text{ pro-PSA} / \text{fPSA}) \times (\text{tPSA})^{1/2}$).

Une première évaluation rétrospective de cet index à partir de 756 sérums provenant de patients avec ou sans diagnostic de CaP a montré une supériorité du phi sur le PSA total et le pourcentage de

PSA libre³⁹. Plusieurs études multicentriques ont ensuite démontré de façon prospective la supériorité de l'*index phi* dans la mise en évidence de CaP chez des patients présentant un taux de PSA compris entre 2 et 10 ng/ml⁴⁰⁻⁴⁵ (figure 2).

D'autres études sont encore nécessaires pour confirmer l'intérêt de l'*index phi* dans la détermination des formes les plus agressives.

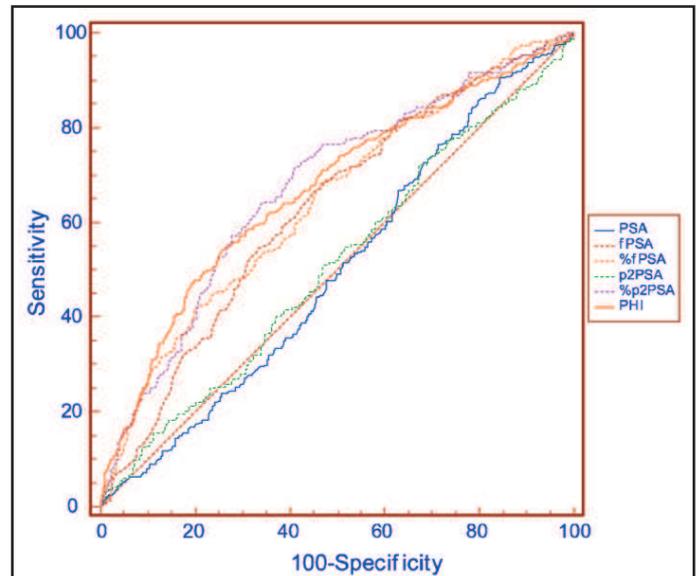


Figure 2 : Courbe sensibilité/spécificité (ou courbe ROC - Receiver Operating Characteristic) représentant les performances de chaque dérivé du PSA pour le diagnostic de cancer de la prostate. D'après Lazzeri M *et al.*⁴⁵.
PSA : Prostate-specific antigen ; fPSA : PSA libre ; %fPSA : ratio PSA libre/PSA total ; p2PSA : [S2]proPSA ; %p2PSA : % [S2]proPSA/PSA libre ; PHI : Prostate Health Index.

Le score PCA3

Le PCA3 est un gène non codant s'exprimant quasi exclusivement dans le cancer de la prostate comparé au tissu prostatique sain. L'expression de PCA3 est inexistante dans les autres cancers étudiés (dont le rein et la vessie)⁴⁶. Isolé en 1999, ce gène spécifique de la prostate, est surexprimé (de 66 à 140 fois) dans le tissu tumoral indépendamment de l'inflammation ou du volume prostatique^{47,48}. Les métastases de cancer de la prostate surexpriment également PCA3.

Le gène PCA3 est transcrit en ARNm non codant donc jamais traduit en protéines excluant toute mesure d'expression tissulaire d'une protéine spécifique. L'ARN en lui-même doit donc être mesuré. Des méthodes de mesure quantitative des copies d'ARNm du gène ont été développées et il est possible de détecter l'ARNm de PCA3 dans les urines par amplification génique⁴⁹. Plusieurs études cliniques ont démontré la reproductibilité et la faisabilité d'une méthode de détection urinaire de l'expression du gène PCA3. Un toucher rectal standardisé permettant d'effectuer un massage ferme de prostate, en trois passages successifs par lobe, est réalisé. Les premières urines sont ensuite recueillies avec prélèvement du

premier jet urinaire^{50,51}. Les résultats s'interprètent en fonction du rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Ils sont rendus sous la forme d'un score allant de 4 à 125. Il a été montré que si ce score était supérieur à 35 (valeur la plus discriminante), il existait une forte probabilité que la biopsie soit positive. Inversement, inférieur à 25, il permettrait de rassurer les patients quant à leur risque de cancer, et d'éviter des biopsies itératives inutiles. L'utilisation des urines est limitée par la variabilité du nombre de cellules prostatiques recueillies. L'expression du PSA étant réputée constante d'un tissu prostatique sain à l'autre, les échantillons urinaires ne contenant pas assez d'ARNm du PSA sont donc considérés comme non informatifs. Le score PCA3 est stable chez un même individu d'une mesure à l'autre grâce à de faibles variations physiologiques.

Plusieurs études mono ou multicentriques ont rapporté des résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate chez des patients tout-venants subissant des biopsies prostatiques en raison d'une élévation du PSA (seuil de 2,5 à 4 ng/ml) et/ou d'une anomalie au toucher rectal avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA total seul. Comparée aux autres marqueurs pré-biopsiques, la performance du score PCA3 apparaît supérieure à celles du PSA, PSAD et du *ratio* PSA libre/PSA total⁴⁹⁻⁵⁵. Afin d'éviter la réalisation de biopsies inutiles, l'intérêt d'associer la mesure du score PCA3 aux facteurs de risque déjà établis est en cours d'évaluation⁵⁶.

Les résultats de ces études attestent de la supériorité du score PCA3 sur le dosage du PSA (total et/ou libre) en termes de valeur prédictive (positive ou négative) et de spécificité, au détriment d'une sensibilité un peu inférieure. Un point important est que les performances du score PCA3 persistent quel que soit le taux de PSA (inférieur à 4, de 4 à 10, supérieur à 10 ng/ml) ou le volume prostatique⁵⁵. Le score PCA3 semble donc apporter une plus-value diagnostique indépendante du PSA. L'association avec l'agressivité tumorale, bien que rapportée dans plusieurs séries, reste controversée^{57-60,61}.

Pour les patients candidats à des re-biopsies, l'utilisation du PCA3 montre des résultats similaires avec une corrélation du score PCA3 au risque de biopsies positives⁶².

Une toute récente méta-analyse est venue tempérer l'enthousiasme apporté par ces données. L'efficacité du score PCA3 a été comparée aux différents instruments de mesure du risque habituellement utilisés (élévation du PSA, PSA libre, PSAD, PSAV, nomogrammes validés, PSA complexé). Il en ressort effectivement que si le score PCA3 a une meilleure précision du diagnostic pour les résultats des biopsies comparée à l'augmentation du taux de PSA mais avec un faible niveau de preuve, il n'existe en revanche pas suffisamment de preuves que cela entraîne une amélioration des résultats cliniques à moyen ou à long terme. Pour tous les autres paramètres

utilisés, aucun résultat n'a apporté suffisamment d'éléments de preuve en faveur de l'apport du score PCA3⁶³.

Si l'*index phi* et le score PCA3 aident au diagnostic de CaP, une étude récente n'a pu montrer de différence significative entre ces 2 marqueurs chez des hommes subissant une première biopsie de la prostate. Toutefois, la performance diagnostique était significativement améliorée en combinant *phi* et PCA3⁶⁴.

Encore sous presse pour publication, une étude italienne a comparé l'*index phi* et le score PCA3 dans l'amélioration de la prédiction d'un CaP lors d'un premier set de biopsies ou après re-biopsies. Les auteurs concluent que *phi* et PCA3 améliorent la sensibilité et la spécificité du diagnostic comparés aux autres marqueurs (PSA total, PSA libre, PSAD, $p < 0,05$) et que l'*index phi* est le plus discriminant pour la prédiction du cancer⁶⁵.

CONCLUSION

Même si certaines limites méthodologiques ne permettent pas encore, aujourd'hui, de se prononcer définitivement en faveur ou non du dépistage systématique du cancer de la prostate, les résultats de l'étude européenne ERSPC sont très favorables au dépistage par le PSA chez les hommes européens âgés de 55 à 69 ans. La *Belgian Association of Urology* recommande qu'un dépistage par décision individuelle implique une information claire du patient portant sur le cancer de la prostate, son diagnostic, ses risques d'évolution et sa prise en charge.

Une interprétation prudente des résultats cumulatifs d'une politique de dépistage obtenus sur une population est nécessaire avant de l'appliquer à l'échelon individuel. Elle doit se faire sans prise de positions émotionnelles afin de dispenser l'information la plus objective à laquelle tout homme a droit. Le bon sens doit rester de rigueur ! Les outils actuellement disponibles (toucher rectal, PSA) n'étant pas assez performants, il est d'une importance cruciale de développer des programmes de recherche pour caractériser les formes agressives de CaP afin d'en permettre un diagnostic et un traitement précoces pour en diminuer la mortalité. L'espoir est que, dans l'avenir, les inconvénients spécifiques du dépistage, comme le sur-diagnostic, puissent être réduits par l'utilisation de meilleurs tests ou des outils de stratification du risque appropriés pouvant permettre une application du dépistage à des groupes déterminés de la population générale.

Chaque situation étant particulière, il est important que tous les dossiers des patients nouvellement diagnostiqués puissent aussi faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire de façon à permettre d'évoquer toutes les modalités de traitement y compris d'envisager une surveillance active. La stratégie thérapeutique doit ensuite être discutée avec le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal A, Bray F, Center MM *et al.* : Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 ; 61 : 9
2. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A : Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries : an overview. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 3040-52
3. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J *et al.* : International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012 ; 6 : 1079-92
4. Bock CH, Schwartz AG, Ruterbusch JJ *et al.* : Results from a prostate cancer admixture mapping study in African-American men. *Hum Genet* 2009 ; 126 : 637-42
5. Cancer Incidence in Belgium 2008, Belgium Cancer Registry
6. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A *et al.* : Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 175-81
7. Roumeguère T, Peltier A : Place du PSA dans le dépistage du cancer de la prostate en 2006. *Rev Med Brux* 2006 ; 27 : S225-31
8. Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, Thompson I : Looking back at PCPT : looking forward to new paradigms in prostate cancer screening and prevention. *Eur Urol* 2007 ; 51 : 27-33
9. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ *et al.* : Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng/ml. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2239-46
10. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL *et al.* : Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1156-61
11. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED *et al.* : Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial : findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 433-8
12. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ *et al.* : Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1320-8
13. Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL *et al.* : Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1310-9
14. Hugosson J, Carlsson S, Aus G *et al.* : Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 725-32
15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ *et al.* : Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 981-90
16. Schroder FH, Hugosson J, Carlsson S *et al.* : Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease : findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012 ; 62 : 745-52
17. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A *et al.* : Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011 ; 117 : 1210-9
18. Loeb S, Carter HB, Catalona WJ, Moul JW, Schroder FH : Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *Eur Urol* 2012 ; 61 : 1-7
19. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, Turner EL, Neal DE, Donovan JL : Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment : the CAP and Protec studies. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 3095-101
20. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P : Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 1:CD004720. doi:10.1002/14651858.CD004720
21. Mambourg F, Van den Bruel A, Devriese S *et al.* : Evaluation d'une technologie de santé : l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. Bruxelles, Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), avril 2006. KCE Reports, vol. 31B. Réf. D/2006/10.273/18.
22. Moyer VA, on behalf of the US Preventive Services Task Force : Screening for prostate cancer : US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 : 120-34
23. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E : Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 909-16
24. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J : The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer : what happened in the last 20 years ? *J Urol* 2004 ; 172 : 1297-301
25. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE : Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer : A pathological analysis. *J Urol* 1996 ; 155 : 1336-9
26. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC *et al.* : Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml : systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005 ; 48 : 386-99
27. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL *et al.* : Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995 ; 274 : 1214-20
28. Elliott CS, Shinghal R, Presti JC Jr : The performance of prostate specific antigen, prostate specific antigen density and transition zone density in the era of extended biopsy schemes. *J Urol* 2008 ; 179 : 1756-61
29. Roumeguère T, Zlotta AR, Djavan BR, Marberger M, Schulman CC : PSA level of the transitional zone : a new marker especially reliable for the detection of prostatic cancer. *Acta Urol Belg* 1997 ; 65 : 5-9
30. Loeb S, Roehl KA, Nadler RB, Yu X, Catalona WJ : Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml. *J Urol* 2007 ; 178 : 2348-52
31. Pinsky PF, Andriole G, Crawford ED *et al.* : Prostate-specific antigen velocity and prostate cancer gleason grade and stage. *Cancer* 2007 ; 109 : 1689-95
32. Carter HB : Differentiation of lethal and non lethal prostate cancer : PSA and PSA isoforms and kinetics. *Asian J Androl* 2012 ; 14 : 355-60
33. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H : Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 398-403
34. Kohli M, Rothberg PG, Feng C *et al.* : Exploratory study of a KLK2 polymorphism as a prognostic marker in prostate cancer. *Cancer Biomark* 2010 ; 7 : 101-8
35. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schröder FH, Bangma CH : Screening for prostate cancer in 2008. II : the importance of molecular subforms of prostate specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol* 2009 ; 55 : 563-74
36. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG : Tumor-associated forms of prostate specific antigen improve the discrimination of prostate cancer from benign disease. *Rinsho Byori* 2004 ; 52 : 223-30
37. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL *et al.* : Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 1017-25
38. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z *et al.* : A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA : improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 1193-200

39. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG *et al.* : Serum pro- prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004 ; 171 : 2239-44
40. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J *et al.* : Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010 ; 57 : 921-7
41. Le BV, Griffin CR, Loeb S *et al.* : [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010 ; 183 : 1355-9
42. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG *et al.* : A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011 ; 185: 1650-5
43. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M *et al.* : Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml : results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011 ; 60 : 214-22
44. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A : Multicenter evaluation of [-2]proprostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem* 2013 ; 59 : 306-14
45. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A *et al.* : Serum Isoform [-2]proPSA Derivatives Significantly Improve Prediction of Prostate Cancer at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2-10 ng/ml : A Multicentric European Study. *Eur Urol* 2013 ; 63 : 986-94
46. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW *et al.* : DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 2695-8
47. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW *et al.* : DD3 : a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 5975-9
48. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I *et al.* : DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 ; 44 : 8-15
49. Hessels D, Schalken JA : The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nature Rev Urol* 2009 ; 6 : 255-61
50. Tinzi M, Marberger M, Horvath S *et al.* : DD3PCA3 RNA analysis in urine : a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004 ; 46 : 182-6
51. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL *et al.* : APTIMA PCA3 molecular urine test : development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006 ; 52 : 1089-95
52. Fradet Y, Saad F, Aprikian A *et al.* : uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004 ; 64 : 311-5
53. van Gils MP, Hessels D, van Hooij O *et al.* : The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination ; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 939-43
54. Deras IL, Aubin SM, Blase A *et al.* : PCA3 : a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008 ; 179 : 1587-92
55. de la Taille A, Irani J, Graefen M *et al.* : Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011 ; 185 : 2119-25
56. Hansen J, AuPrich M, Ahyai SA *et al.* : Initial prostate biopsy : development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 2013 ; 63 : 201-9
57. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA *et al.* : Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008 ; 68 : 1215-22
58. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A *et al.* : PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008 ; 180 : 1975-8
59. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA *et al.* : PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume : implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008 ; 179 : 1804-9
60. Ploussard G, Durand X, Xylinas E *et al.* : Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011 ; 59 : 422-9
61. AuPrich M, Chun FKH, Ward JF *et al.* : Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 2011 ; 59 : 96-105
62. Haese A, de la Taille A, van Poppel H *et al.* : Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008 ; 54 : 1081-8
63. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N : Comparative Effectiveness Review : Prostate Cancer Antigen 3 Testing for the Diagnosis and Management of Prostate Cancer. *J Urol* 2013 Mar 29. doi:pii: S0022-5347(13)00270-X. 10.1016/j.juro.2013.02.005.
64. Perdonà S, Bruzzese D, Ferro M *et al.* : Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate* 2013 ; 73 : 227-35
65. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G *et al.* : Head-to-Head Comparison of Prostate Health Index and Urinary PCA3 for Predicting Cancer at Initial or Repeat Biopsy. *J Urol* 2013 Mar 1. doi:pii: S0022-5347(13)03460-5. 10.1016/j.juro.2013.02.3184

Correspondance et tirés à part :

T. ROUMEGUERE
Hôpital Erasme
Service d'Urologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : thierry.roumeguere@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 21 mai 2013 ; accepté dans sa version définitive le 27 juin 2013.