



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Biopsies ciblées dans le diagnostic du cancer de la prostate

Validé par le Collège le 1er décembre 2023

---

## Table des figures

Figure 1. Graphique de synthèse du risque de biais et de préoccupations sur l'applicabilité établi à l'aide de l'outil QUADAS-2	30
Figure 2. Taux de détection de CaP Cs des biopsies systématisées seules	32
Figure 3. Taux de détection de CaP Cs des biopsies ciblées seules	33
Figure 4. Taux de détection de CaP Cs des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées	33
Figure 5. Proportion de CaP Cs non détectés par les biopsies ciblées mais détectés par les biopsies systématisées	34
Figure 6. Proportion de CaP Cs non détectés par les biopsies systématisées mais détectés par les biopsies ciblées	34
Figure 7. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies systématisées seules	35
Figure 8. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies ciblées seules	36
Figure 9. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées	36
Figure 10. Graphique de synthèse du risque de biais et de préoccupations sur l'applicabilité établi à l'aide de l'outil QUADAS-2	46
Figure 11. Taux de détection de CaP Cs des biopsies systématisées seules	47
Figure 12. Taux de détection de CaP Cs des biopsies ciblées seules	48
Figure 13. Taux de détection de CaP Cs des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées	48
Figure 14. Proportion de CaP Cs non détectée par les biopsies ciblées mais détectée par les biopsies systématisées	48
Figure 15. Proportion de CaP Cs non détectée par les biopsies systématisées mais détectée par les biopsies ciblées	49
Figure 16. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies systématisées seules	49
Figure 17. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies ciblées seules	49
Figure 18. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées	50


## Table des tableaux

Tableau 1. Cancers de la prostate localisés : risque de récurrence biochimique (Classification de D'Amico)	16
Tableau 2. Analyse des études (patients candidats à une première série de biopsies) selon l'échelle de qualité méthodologique QUADAS-2	29
Tableau 3. Analyse des risques de biais des ECR sélectionnés selon RoB 2	39
Tableau 4. Comparaison des taux de détection des CaP Cs et CaP non Cs entre les biopsies ciblées et les biopsies systématisées	42
Tableau 5. Analyse des études selon l'échelle de qualité méthodologique QUADAS-2	46

Tableau 6. Résultats de la méta-analyse de Weinstein <i>et al.</i> de 2023 (47)	51
Tableau 7. Résultats de l'étude d'Aslan <i>et al.</i> , 2021 – comparaison des biopsies ciblées et/ou des biopsies systématisées vs la prostatectomie radicale selon le score ISUP	53
Tableau 8. Résultats des études originales – comparaison des biopsies ciblées et/ou des biopsies systématisées vs la prostatectomie radicale	54
Tableau 9. Recommandations d'arrêt des principaux traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants avant une biopsie prostatique	59
Tableau 10. Résumé des précautions pré-biopsies – recommandations selon la voie d'abord.	61
Tableau 11. Prise en charge des biopsies	61
Tableau 12. Données indispensables dans le compte-rendu anatomopathologique pour chaque site et chaque cible	62

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Biopsies ciblées dans le diagnostic du cancer de la prostate</b>
<b>Méthode de travail</b>	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique puis sélectionnée sur des critères explicites, ayant conduit à la réalisation de méta-analyses lorsque les données le permettaient. Consultation d'un groupe d'experts (professionnels de santé) et des parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients).
<b>Objectif(s)</b>	Evaluation de l'efficacité, de la sécurité et des conditions de réalisation de l'acte de biopsies ciblées de la prostate dans deux indications en vue de son inscription à la classification commune des actes médicaux (CCAM)
<b>Cibles concernées</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Institutions publiques</li><li>– Professionnels de santé impliqués dans le diagnostic du cancer de la prostate</li><li>– Patients avec suspicion de cancer de la prostate</li></ul>
<b>Demandeur</b>	Conseil national professionnel d'urologie
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Alicia AMIGOU, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjointe au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP  Nous remercions M. Dominique TESSIER-VETZEL (chef de projet SEAP) qui a participé à la réflexion sur le choix de la méthodologie des méta-analyses présentées dans ce rapport.
<b>Recherche documentaire</b>	Réalisée par Aurélien DANCOISNE, documentaliste, avec l'aide de Juliette CHAZARENG, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe de service documentation-veille, et Marie GEORGET, adjointe au chef de service
<b>Auteurs</b>	Alicia AMIGOU (cheffe de projet, SEAP), Nadia ZEGHARI-SQUALLI (adjointe au chef de service, SEAP). Les méta-analyses de ce rapport ont été réalisées par le Pr Michel CUCHERAT (PU-PH de pharmacologie, faculté de médecine Laennec, Lyon).
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 1er décembre 2023
<b>Actualisation</b>	juil. 2024
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – décembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172115-9

# Sommaire

---

<b>Résumé</b>	<b>7</b>
<b>1. Contexte</b>	<b>12</b>
1.1. Demande du CNP d'urologie	12
1.2. Le cancer de la prostate	12
1.3. Epidémiologie du cancer de la prostate	12
1.4. Le dépistage et diagnostic du cancer de la prostate	13
1.5. L'IRM mp avant biopsies	13
1.6. Les biopsies systématisées	14
1.7. Les différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées	14
1.8. Places des différents types de biopsies dans la stratégie de prise en charge	15
1.9. L'examen anatomopathologique des tissus prélevés et la caractérisation du cancer	16
1.10. Données de pratique	16
1.11. Enjeux	17
1.11.1. Enjeux cliniques	17
1.11.2. Enjeux organisationnels	17
<b>2. Objectifs et méthode d'évaluation</b>	<b>18</b>
2.1. Objectifs	18
2.2. Méthode d'évaluation	18
2.2.1. Stratégie de recherche bibliographique	18
2.2.2. Questions d'évaluation et critères de sélection	19
2.2.3. Sélection des documents identifiés	21
2.2.4. Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée	23
2.2.5. Consultation des experts	23
2.2.6. Consultation des parties prenantes	23
2.2.6.1. Consultation	23
2.2.6.2. Modalités de consultation des parties prenantes	23
<b>3. Analyse des données de la littérature</b>	<b>25</b>
3.1. Analyse des études originales comparant les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées et les biopsies systématisées	25
3.1.1. Patients candidats à une première série de biopsies	25
3.1.1.1. Etudes diagnostiques appariées	25
3.1.1.2. Essais contrôlés randomisés	36
3.1.2. Patients avec biopsies antérieures négatives et suspicion persistante de cancer de la prostate	42
3.1.2.1. Etudes diagnostiques appariées	42

3.2.	Comparaison des biopsies ciblées et/ou des biopsies systématisées vs la prostatectomie radicale	50
3.3.	Comparaison des différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées	55
3.4.	Comparaison des taux de complications entre les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées et les biopsies systématisées	56
3.5.	Données de qualité de vie	57
3.6.	Conditions de réalisation des biopsies ciblées	57
<b>4.</b>	<b>Synthèse de la consultation des experts</b>	<b>63</b>
<b>5.</b>	<b>Synthèse du point de vue des parties prenantes</b>	<b>65</b>
5.1.	Réponses des organismes professionnels	65
5.2.	Réponses des associations de patients	66
<b>6.</b>	<b>Synthèse et conclusion</b>	<b>67</b>
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>74</b>
	<b>Participants</b>	<b>77</b>
	<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>78</b>

# Résumé

## Saisine

Le Conseil national professionnel d'urologie a saisi la HAS afin d'évaluer les performances diagnostiques des biopsies ciblées par fusion d'images « IRM-échographie » avec recalage informatique dans le diagnostic du cancer de la prostate, en vue d'une prise en charge par l'Assurance maladie.

## Contexte

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France (environ 48 430 cas/an). On estime entre 100 000 et 130 000 le nombre de biopsies de la prostate effectuées en France chaque année.

Le diagnostic du cancer de la prostate repose initialement sur une indication de biopsies systématiques (schéma standard de douze prélèvements) à la suite d'une valeur anormale du PSA et/ou une anomalie de la consistance de la prostate lors d'un toucher rectal. Cette stratégie diagnostique expose à un double risque : une sous-détection de tumeurs agressives, notamment celles situées en position antérieure dans environ 20-30 % des cas, et un sur-diagnostic, du fait de la découverte fortuite de foyers de cancers indolents dont certains ne nécessiteraient pas d'être traités.

La réalisation de biopsies ciblées, en cas de lésions visibles à l'IRM multiparamétrique (PIRADS  $\geq$  3) réalisée au préalable, permettrait d'améliorer la détection de cancers cliniquement significatifs de la prostate (manqués par la réalisation de biopsies systématiques échoguidées seules) ou, au contraire, de confirmer la présence de cancers indolents. L'objectif étant d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients (diminution du sous-traitement de cancers cliniquement significatifs et du sur-traitement de cancers de la prostate non cliniquement significatifs). La réalisation de biopsies ciblées permettrait également une diminution des biopsies systématisées itératives en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate.

## Objectifs de l'évaluation

L'objectif de ce travail était d'évaluer la capacité des biopsies ciblées à détecter un cancer de la prostate (cliniquement significatif et non cliniquement significatif) chez les patients avec une suspicion de cancer de la prostate établie sur la base d'un toucher rectal anormal et/ou des valeurs du marqueur sérique PSA anormales ou avec des facteurs de risques familiaux ou liés à l'origine ethnique (Africaine en particulier), dans les deux indications mentionnées ci-dessous :

1. candidats à une première série de biopsies ;
2. candidats à des biopsies répétées (en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une première série de biopsies négatives) avec lésions suspectes visibles à l'IRM mp (PIRADS  $\geq$  3).

Deux stratégies diagnostiques ont ainsi été comparées :

1. biopsies ciblées vs biopsies systématisées ;
2. biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées vs biopsies systématisées seules.

D'autres éléments ont été évalués ou définis :

- la fréquence et la nature des effets indésirables liés aux biopsies ciblées seules ou aux biopsies ciblées combinées aux biopsies systématisées, comparées à celles des biopsies systématisées seules ;
- les performances diagnostiques des différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées (fusion cognitive, fusion d'images et directement dans l'IRM) ;
- les conditions de réalisation de l'acte de biopsies ciblées ;

- la place des biopsies ciblées dans la stratégie diagnostique.

## Méthode d'évaluation

La méthode standard d'évaluation des actes professionnels a été adoptée pour traiter cette demande, elle consiste en :

- une analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique puis sélectionnée sur des critères explicites, ayant conduit à la réalisation de méta-analyses lorsque les données le permettaient ;
- la consultation des professionnels *via* :
  - la réunion d'experts externes au sein d'un groupe de travail ;
  - la relecture de la version finale du rapport par les représentants d'organismes professionnels et d'associations de patients concernés par le sujet, interrogés au titre de parties prenantes ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique, examiné par la CEDiag<sup>1</sup> et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

## Synthèse des résultats

Le processus de sélection de la littérature a permis d'identifier 26 publications incluant dix-sept études diagnostiques appariées et neuf essais contrôlés randomisés.

L'évaluation de la qualité méthodologique des études a été réalisée à l'aide des grilles d'analyse QUADAS-2 et RoB 2. La majorité des études sélectionnées dans ce rapport étaient de faible niveau de preuve (risque de biais élevé ou incertain). Ces études présentaient également des éléments d'hétérogénéité entre elles.

## Résultats des études comparant les taux de détection de CaP Cs et non Cs entre les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées vis-à-vis des biopsies systématisées seules

### *Données issues de l'analyse de la littérature*

Les données analysées comparent les taux de détection de cancers de la prostate (CaP) cliniquement significatifs (Cs) et de CaP non Cs entre les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées et ceux des biopsies systématisées seules dans les deux indications évaluées.

Pour les patients candidats à une première série de biopsies, quatorze études diagnostiques appariées et quatre ECR ont été analysés. Les données recueillies dans les quatorze études diagnostiques appariées ont été compilées au sein d'une méta-analyse ayant inclus 2 696 patients.

Pour les patients candidats à des biopsies répétées, les données des quatre études analysées ont fait l'objet d'une méta-analyse ayant inclus 363 patients.

Les résultats de ces analyses montrent que :

- les biopsies ciblées seules amélioreraient la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs, comparé aux biopsies systématisées seules ;
- les biopsies ciblées seules diminueraient le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs, comparé aux biopsies systématisées seules ;
- les résultats des méta-analyses des études diagnostiques appariées montrent que l'association des biopsies ciblées aux biopsies systématisées :

<sup>1</sup> Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives.



- amélioreraient la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs en comparaison des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules ;
- augmenteraient le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs en comparaison des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules.

### *Position des experts*

Les experts sont d'avis que les résultats de l'évaluation montrent un intérêt à associer les biopsies ciblées aux biopsies systématisées afin de mieux détecter les CaP Cs. Selon les experts, l'augmentation concomitante du taux de détection de CaP non Cs ne représente pas un risque de surtraitement des patients (non Cs), étant donné qu'ils seront placés sous surveillance active. Le suivi de ces patients se fait désormais surtout par dosage de PSA et la réalisation d'une IRM en cas de doute.

## **Résultats des études évaluant les taux de concordance des résultats anatomopathologiques des biopsies ciblées et des biopsies systématisées vis-à-vis de la prostatectomie radicale**

### *Données issues de l'analyse de la littérature*

Quatre études prospectives (deux ECR et deux études diagnostiques appariées) et quatre études diagnostiques appariées rétrospectives ont comparé les résultats anatomopathologiques des biopsies ciblées, associées ou non aux biopsies systématisées, vis-à-vis de ceux de la prostatectomie radicale. Ces données sont hétérogènes et ne permettent de conclure avec confiance sur le degré de concordance des résultats. En l'absence de données robustes, il n'est pas possible de conclure que les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées permettent, au-delà d'une classification en CaP Cs et non Cs, une caractérisation plus précise des stades ISUP des cancers en comparaison des biopsies systématisées seules.

### *Position des experts*

Devant l'hétérogénéité et la discordance des résultats de classification anatomopathologique des biopsies vis-à-vis de ceux de la prostatectomie radicale, les experts ont indiqué que le classement d'un cancer comme cliniquement significatif sur la biopsie mais non cliniquement significatif sur la pièce de prostatectomie n'est pas possible car la mise en évidence d'un haut grade (grades 4 ou 5 cliniquement significatifs), sur l'examen anatomo-pathologique des biopsies, indique que ce grade doit être nécessairement présent sur la prostatectomie. En revanche, il est possible de sous-évaluer le grade, et un résultat de CaP non Cs sur biopsies peut s'avérer cliniquement significatif sur le résultat de la prostatectomie.

La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de données, ou celles-ci étaient insuffisantes pour permettre l'évaluation des questions suivantes :

- la fréquence et la nature des effets indésirables liés aux biopsies ciblées seules ou aux biopsies ciblées combinées aux biopsies systématisées comparées à celles des biopsies systématisées seules ;
- la comparaison des données de performances diagnostiques des différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées (fusion cognitive, fusion d'images et directement dans l'IRM) ;
- l'utilité clinique des biopsies ciblées.

Concernant, les conditions de réalisation de l'acte de biopsies ciblées, les experts ont indiqué se référer aux dernières recommandations de l'Association française d'urologie. Cependant, ces

recommandations ne précisent pas la courbe d'apprentissage, ni le type de formation continue requise pour la mise en œuvre de la fusion d'images IRM/Echo dans les biopsies ciblées de la prostate.

### *Position des parties prenantes*

Les parties prenantes sont en accord avec les conclusions du rapport. Le CNPU considère que les données relatives aux biopsies ciblées devraient faire l'objet d'un registre, et ce, afin de permettre l'évaluation de leur l'impact sur la prise en charge des malades et de conclure en conséquence sur leur utilité clinique. Les données collectées permettraient par ailleurs de définir la courbe d'apprentissage des biopsies ciblées, de montrer l'apport des échographes dotées de fusion d'image IRM par rapport à la fusion cognitive, et d'émettre ainsi les recommandations qui y sont relatives.

## **Conclusion**

**En préambule, la HAS souhaite rappeler qu'elle ne recommande pas le dépistage systématique du cancer de la prostate en population générale.**

**Les conclusions de ce rapport concernent les patients avec une suspicion de cancer de la prostate établie sur la base d'un toucher rectal anormal et/ou des valeurs du marqueur sérique PSA anormales ou avec des facteurs de risques familiaux ou liés à l'origine ethnique, avec lésions suspectes visibles à l'IRM mp (PIRADS  $\geq$  3), candidats aux biopsies.**

Au regard de l'analyse critique de la littérature, des opinions des experts professionnels et des positions des parties prenantes consultés :

### **Les biopsies ciblées seules :**

- amélioreraient la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs, comparées aux biopsies systématisées seules ;
- diminueraient le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs, comparées aux biopsies systématisées seules.

### **Les biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées :**

- amélioreraient la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs en comparaison des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules ;
- augmenteraient le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs en comparaison des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules.

**D'après les experts, considérant le bénéfice global de cette modalité de biopsie qui permettrait de détecter plus de CaP Cs, l'augmentation du taux de CaP non Cs ne constituerait pas un inconvénient en soi du fait que ces patients sont placés sous surveillance active et ne sont ainsi pas exposés à un risque de surtraitement.** De plus, l'évolution des pratiques depuis l'introduction de l'IRM a permis d'espacer la réalisation de biopsies de suivi en l'absence de lésions visibles à l'IRM et de progression des autres critères de surveillance (PSA et toucher rectal).

**Concernant l'amélioration attendue de la caractérisation des lésions de la prostate (selon la classification ISUP) grâce à la réalisation des biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées, les résultats des études comparant les résultats anatomopathologiques des biopsies vis-à-vis de ceux de la prostatectomie radicale sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure avec confiance sur le degré de concordance**

**des résultats.** En l'absence de données robustes, il n'est pas possible de conclure dans quelle mesure les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées permettraient, **au-delà d'une classification en CaP Cs et non Cs**, une caractérisation plus précise des stades ISUP des cancers en comparaison des biopsies systématisées seules.

Concernant la sécurité des biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées, les événements secondaires recueillis dans le cadre de cette analyse sont principalement légers à modérés.

Concernant l'évaluation de **l'utilité clinique** de cet acte, **il n'a pas été identifié de données** permettant de démontrer que la réalisation des biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées a un impact favorable sur la prise en charge des patients (apprécié au travers de l'amélioration de la survie et/ou de la qualité de vie).

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments (hétérogénéité et manque de robustesse des résultats, position favorable des experts et parties prenantes), la HAS estime que la réalisation des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées présenterait une balance performance/risque favorable et pourrait être indiquée pour détecter les cancers de la prostate en cas de lésions suspectes visibles à l'IRM mp (PIRADS  $\geq$  3) dans les deux indications évaluées : i) les patients candidats à une première série de biopsies ou ii) à des biopsies répétées (en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une première série de biopsies négatives).**

Concernant les **conditions de réalisation des biopsies ciblées**, celles-ci sont décrites dans les **dernières recommandations de l'Association française d'urologie** et celles de la société française d'anesthésie et réanimation et de la société de pathologie infectieuse de langue française pour ce qui concerne l'antibioprophylaxie recommandée pour la réalisation des biopsies prostatiques. Toutefois, la courbe d'apprentissage des biopsies ciblées réalisées par fusion d'images « IRM-échographie » avec recalage informatique reste à être définie par les professionnels.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, la décision de réaliser des biopsies ciblées doit reposer sur une décision médicale partagée entre les professionnels de santé et le patient. Cette décision doit se fonder sur une information claire et loyale des patients sur l'intervention, ses risques et ses complications. Le patient doit être informé que l'ajout des biopsies ciblées aux biopsies systématisées permet d'augmenter le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs, mais augmente également le taux de détection de cancers de la prostate non cliniquement significatifs, ce qui peut nécessiter la mise en œuvre d'une surveillance active. Il doit en outre être informé des modalités pratiques de cette surveillance, notamment la nature des examens requis et leur fréquence.

Enfin, un registre national sur les cancers localisés de la prostate va être mis en place par le CNP d'urologie et la FSM. Ce registre permettra de collecter des données afin d'estimer, d'une part, la faisabilité et l'applicabilité des biopsies ciblées, et d'autre part, si la réalisation de biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées permet une caractérisation plus précise des stades ISUP en comparaison des biopsies systématisées seules. Par ailleurs, le recueil des données de suivi à long terme au sein de ce registre permettra d'évaluer le taux de patients sous surveillance active chez qui sera détecté ultérieurement un CaP Cs.

# 1. Contexte

## 1.1. Demande du CNP d'urologie

Le Conseil national professionnel d'urologie a demandé à la HAS d'évaluer les performances diagnostiques des biopsies ciblées par fusion d'images « IRM-échographie » avec recalage informatique dans le diagnostic du cancer de la prostate, en vue d'une prise en charge par l'Assurance maladie.

## 1.2. Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est, dans 95 % des cas, un adénocarcinome issu de la transformation tumorale des cellules glandulaires prostatiques<sup>2</sup>. Les autres formes, très rares, sont le carcinome à petites cellules et le sarcome. La plupart des cancers se développent dans la zone périphérique de la prostate (palpable lors d'un toucher rectal), environ 15 % dans la zone transitionnelle et 5 % dans la zone centrale (1). La zone transitionnelle, dont le volume augmente avec l'âge, est le siège de l'hypertrophie bénigne de la prostate (1, 2).

Les carcinomes prostatiques forment un spectre de lésions allant du carcinome très bien différencié où les glandes tumorales diffèrent peu des glandes normales à des carcinomes très peu différenciés ne présentant ni la morphologie, ni les fonctions sécrétoires habituelles. Ces aspects peuvent se rencontrer au sein d'un même foyer tumoral ou sous forme de plusieurs foyers distincts (M2).

La tumeur est le plus souvent androgène-dépendante et elle synthétise notamment, sous l'effet des androgènes, de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dont la mesure dans le sang permet de suivre l'évolution de la maladie (3).

On distingue quatre stades différents de cancer de la prostate selon la classification internationale TNM (cette classification prend en compte la taille de la tumeur [T], la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions [N], la présence ou non de métastases [M] :

- le cancer de la prostate localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique ;
- le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents ; sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance ;
- le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne ;
- le cancer de la prostate métastatique, avec une (ou plusieurs) métastase(s) à distance (1).

## 1.3. Epidémiologie du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate se situe au 1<sup>er</sup> rang des cancers chez l'homme, avec 59 885 nouveaux cas estimés en 2018 en France métropolitaine. L'âge médian au diagnostic en 2018 est de 69 ans<sup>3</sup>. L'incidence du cancer de la prostate a augmenté du début des années 1990 jusqu'en 2005 (21 448 en 1990, 40 830 en 2000 et 66 196 en 2005) puis a nettement diminué après.

Le cancer de la prostate se situe au 3<sup>ème</sup> rang des décès par cancer chez l'homme, avec 8 100 décès estimés en 2018. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans et 10 ans est respectivement de 93 % et 80 %. Près de 79 % des décès concernent des hommes de 75 ans et plus (âge médian au

<sup>2</sup> <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/le-score-de-gleason-pour-les-nuls>

<sup>3</sup> <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>

moment du décès : 83 ans). La mortalité a diminué de façon constante entre 1990 et 2018 (-2,8 % par an) (4).

## 1.4. Le dépistage et diagnostic du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est en général cliniquement asymptomatique. Le plus souvent, la découverte d'un cancer de la prostate fait suite à une mesure de la valeur du PSA et/ou une anomalie de la consistance de la prostate lors d'un toucher rectal. Le diagnostic peut également faire suite à un traitement chirurgical d'un obstacle prostatique (adénome). Plus rarement, lorsque le cancer est évolué, il provoque parfois des symptômes qui font suspecter sa présence, comme une dysurie, une pollakiurie, des brûlures mictionnelles, des douleurs à l'éjaculation, une hématurie, une hémospémie, des douleurs osseuses (dorsales, lombaires) rebelles associées ou non à une altération de l'état général (1, 5, 6).

Les facteurs de risque reconnus de cancer de la prostate sont l'âge (augmentation constante du risque), l'ethnie (risque majoré dans les ethnies d'Afrique noire) et les antécédents familiaux de cancer de la prostate et du sein.

Le PSA est caractéristique de l'épithélium prostatique, mais n'est pas spécifique au cancer de la prostate : cependant, une valeur de PSA supérieure à la normale est associée à un risque élevé de cancer de la prostate.

Préalablement à la prescription du dosage du PSA total, un toucher rectal est recommandé. S'il est suspect, il est alors associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et constitue une indication de biopsies prostatiques, quelle que soit la valeur du PSA.

La densité du PSA (PSAD), qui correspond au rapport de la valeur du PSA (en ng/mL) sur le volume de la glande prostatique (évalué en cm<sup>3</sup> par l'échographie), peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsies de la prostate. L'analyse de la cinétique du PSA est, quant à elle, utile au suivi des patients. Si une première valeur de PSA élevée est confirmée par un deuxième dosage à distance du premier, la réalisation d'une biopsie est justifiée.

Une IRM multiparamétrique (IRMmp) réalisée avant une première série de biopsies chez des patients avec indication de biopsies prostatiques à visée diagnostique permet, selon l'Association française d'urologie, d'augmenter le taux de détection des cancers cliniquement significatifs (avec un grade de l'*International Society of Urological Pathology* ISUP  $\geq 2$ ) (cf. annexe 2) (7).

**Le diagnostic de cancer de prostate est anatomopathologique.** L'examen microscopique des tissus prélevés par l'anatomopathologiste permet de confirmer ou non la présence d'un cancer (cf. score de Gleason, § 1.9).

Lorsque les biopsies montrent la présence d'un cancer, et en fonction de ses caractéristiques, un bilan d'extension pourra être réalisé (6).

## 1.5. L'IRM mp avant biopsies

La majorité des recommandations publiées ces dernières années considère qu'une IRM multiparamétrique (mp) doit être réalisée (7, 8-12) ou peut être envisagée (13) avant une première série de biopsies (cf. annexe 1).

Trois recommandations (14-16) considèrent que la réalisation d'une IRM-mp avant d'effectuer des biopsies de la prostate n'est pas encore la norme de soins.



Selon les six recommandations abordant la situation des biopsies répétées, en cas de biopsie antérieure négative, une IRM-mp peut ou doit être considérée (12, 15, 16) ou doit être effectuée avant une deuxième série de biopsies (7, 8, 11).

L'IRM-mp de la prostate doit être standardisée. Elle doit être réalisée à 1,5T ou 3T et comprendre une séquence morphologique T2 (plan axial et sagittal) et des séquences fonctionnelles de perfusion et diffusion (à haute valeur de  $b \geq 1\ 400$ ) (7).

L'interprétation de l'IRM-mp est difficile, les différentes séquences pouvant donner des résultats contradictoires. Beaucoup de lésions bénignes peuvent avoir un aspect proche de celles qui sont malignes, rendant généralement impossible leur caractérisation. Le score PIRADS v 2.1 (*Prostate Imaging Reporting and Data System score*) est ensuite attribué, il apprécie la probabilité de corrélation entre les résultats de l'IRM-mp et la présence d'un cancer de la prostate cliniquement significatif pour chacune des lésions de la glande prostatique. La pertinence de ce score dépend beaucoup de l'expérience du radiologue. Il est ainsi fondamental que l'IRM-mp soit réalisée et interprétée par un radiologue expérimenté (17).

## 1.6. Les biopsies systématisées

Le schéma standard de douze prélèvements est recommandé pour la réalisation des biopsies systématisées. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume inférieur à 40 à 50 cm<sup>3</sup>, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies). Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques par voie transrectale, mais ne l'est pas pour la voie transpérinéale. Une anesthésie locale par bloc périprostatique de lidocaïne à 1 % est recommandée (7).

## 1.7. Les différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées

Il existe actuellement trois manières de réaliser des biopsies ciblées de la prostate :

- directement dans l'IRM ;
- à l'aide d'une fusion cognitive (ou mentale) ;
- en utilisant un système de fusion d'images échographie-IRM avec recalage informatique (18).

Les biopsies ciblées réalisées directement dans l'IRM peuvent être faites selon deux approches, les biopsies transrectales assistée par robot et les biopsies transpérinéales à l'aide d'un modèle de curiethérapie (19).

Les biopsies ciblées par fusion cognitive (ou estimation visuelle) sont réalisées lors d'une procédure de biopsies échoguidées par voie transrectale. L'opérateur peut estimer l'emplacement des lésions suspectes sur la base d'un examen préalable de l'IRM de la prostate (la région cible repérée en IRM et transposée cognitivement au moment de la biopsie guidée par échographie) (20). Cette modalité de réalisation des biopsies ciblées dépend fortement de l'opérateur (19).

La fusion d'images avec recalage informatique est une technique permettant de superposer numériquement les images des deux modalités d'imagerie, l'IRM-mp et l'échographie endorectale en temps réel. Les zones suspectes détectées par l'IRM-mp sont ainsi affichées sur l'échographe, permettant à l'urologue de cibler les biopsies nécessaires.

Le recalage informatique peut être réalisé à l'aide de deux types de dispositifs de fusion échographie-IRM-mp. Il peut être réalisé de manière rigide (les points repérés sur l'IRM-mp et l'échographie sont mis en correspondance sans possibilité de déformation, source d'imprécision), ou de manière élastique

(le contour de l'organe sur l'IRM-mp est déformé de proche en proche pour s'ajuster au contour sur l'échographie).

Ces dispositifs permettent la réalisation de biopsies le plus souvent par voie transrectale, parfois par voie transpérinéale (sonde fixée à la table ou un bras robotisé, sonde d'échographie dite « *side-fire* » à émission latérale permettant de moins comprimer et déformer la prostate ; cette technique serait bénéfique en termes de risque infectieux et de précision (18, 21).

## 1.8. Places des différents types de biopsies dans la stratégie de prise en charge

### ➔ Recommandations internationales

Les stratégies de réalisation des biopsies selon le résultat de l'IRM-mp sont divergentes dans les recommandations internationales publiées (cf. annexe 1).

Ainsi, en cas de visualisation de lésions à l'IRM-mp, il peut être recommandé la réalisation soit de :

- biopsies ciblées associées à des biopsies systématisées (8, 11, 12) ;
- biopsies ciblées ± associées à des biopsies systématisées (10).

En cas d'IRM normale, selon les recommandations, il est proposé soit :

- la possibilité d'éviter la réalisation de biopsies systématisées (10) ;
- de reporter la réalisation des biopsies (12) ;
- que la décision de ne pas réaliser des biopsies systématisées soit prise en concertation avec le patient (8, 9, 11).

Concernant la voie d'abord pour réaliser les biopsies, deux recommandations recommandent la voie transpérinéale plutôt que la voie transrectale (8, 10), tandis que trois recommandations considèrent qu'elles peuvent être réalisées par voie transrectale ou transpérinéale (9, 11, 13).

### ➔ Recommandations de l'Association française d'urologie

**En cas d'IRM normale (score PIRADS 1 ou 2), devant une forte suspicion de cancer, les biopsies systématiques restent indiquées (grade : fort). Cependant, devant une faible suspicion de cancer lors de l'évaluation initiale incluant une faible densité du PSA (< 0,15 ng/ml/gr), les biopsies systématiques peuvent être omises (grade : faible). En cas d'IRM positive (score PIRADS ≥ 3), des biopsies ciblées associées à des biopsies systématisées sont recommandées (grade : fort) (7).**

**En cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une série de biopsies négatives,** notamment en cas de discordance entre biopsies et imagerie, une nouvelle série de biopsies peut être indiquée. Devant la faible valeur-ajoutée des biopsies systématiques dans cette indication, il est possible de proposer uniquement la réalisation de biopsies ciblées. La présence sur les précédentes biopsies de lésions de PIN ne justifie pas à elle seule la réalisation de nouvelles biopsies (grade faible).

Dans un contexte de biopsies initiales ou répétées, une IRM normale (PIRADS 1-2) n'exclut pas formellement l'existence d'un cancer cliniquement significatif (7).

## 1.9. L'examen anatomopathologique des tissus prélevés et la caractérisation du cancer

Le score de Gleason est un score histopronostique du cancer de la prostate. Il est une mesure du degré de différenciation de la tumeur (degré d'agressivité) établie par l'examen anatomopathologique de prélèvements réalisés au niveau de cet organe, obtenus par biopsies ou par ablation de la prostate (1).

Ce score est fondé sur trois règles :

- au sein d'une même prostate, il peut exister plusieurs populations tumorales ;
- ces populations tumorales peuvent être de grade différent ;
- plus l'architecture des structures tumorales est différente de l'architecture des glandes normales, plus le pronostic est mauvais (22).

Le pathologiste attribue un chiffre de 1 à 5 aux structures cancéreuses en fonction de leur degré d'anormalité par rapport aux glandes normales.

Le score de Gleason correspond à la somme du grade le plus représenté et du grade le plus agressif. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive<sup>4</sup>.

Le score de Gleason a été redéfini en 2014 par l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP) en cinq groupes pronostiques (cf. annexe 2).

### Classification de d'Amico des formes localisées

Pour les tumeurs localisées (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'autre organe), la classification de D'Amico (cf. Tableau 1) distingue trois niveaux de risque de récurrence biochimique à 10 ans après un traitement local. Ce score est défini selon les données :

- du toucher rectal ;
- de la valeur du PSA ;
- du score de Gleason déterminé à l'examen anatomopathologique selon les aspects architecturaux de la tumeur, plus ou moins différenciés (5).

**Tableau 1. Cancers de la prostate localisés : risque de récurrence biochimique (Classification de D'Amico)**

Risque faible	PSA ≤ à 10 ng/ml et score de Gleason ≤ à 6 et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA compris entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 (3 + 4 ou 4 + 3) ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c

## 1.10. Données de pratique

On estime entre 100 000 et 130 000 le nombre de biopsies de la prostate effectuées en France chaque année (chiffre estimé OPEPS – pas de dénombrement exact connu). À la suite des évolutions de pratiques et des recommandations, la proportion d'hommes ayant fait l'objet d'au moins une biopsie de la prostate a diminué, passant de 0,57 % en 2009 à 0,38 % en 2014, puis 0,41 % en 2015, soit 48 700 hommes (sous réserve des limites de l'analyse SNIIRAM en valeur absolue)<sup>5</sup> (23).

<sup>4</sup> <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/S/score-de-gleason>.

<sup>5</sup> Données extraites du document de cadrage de l'AFU (document envoyé lors de la saisine).



## 1.11. Enjeux

### 1.11.1. Enjeux cliniques

L'objectif clinique principal de la réalisation de biopsies ciblées serait d'améliorer la détection de cancers cliniquement significatifs de la prostate (manqués par la réalisation de biopsies systématiques échoguidées seules) ou, au contraire, de confirmer la présence de cancers indolents. La prise en charge thérapeutique serait ainsi plus adaptée et permettrait de diminuer :

- le sous-traitement de cancers cliniquement significatifs, responsable d'une perte de chance pour le patient ;
- le sur-traitement de cancers de la prostate non significatifs, responsable d'effets secondaires.

La réalisation de biopsies ciblées permettrait également une diminution des biopsies systématisées itératives en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate par l'amélioration de la valeur prédictive des biopsies.

Par ailleurs, la réalisation de biopsies ciblées par fusion d'images permettrait l'enregistrement des données et de la cartographie et le contrôle qualité dans le temps. Elle contribuerait ainsi à un meilleur suivi du patient :

- en simplifiant le suivi après une surveillance active ou un traitement radical, et en diminuant le nombre de biopsies itératives ;
- en améliorant la prise en charge des récurrences locales (traitements focaux, prostatectomie de rattrapage).

### 1.11.2. Enjeux organisationnels

Les enjeux organisationnels associés à la réalisation de cet acte sont les conditions de réalisation des biopsies ciblées et leur impact organisationnel.

## 2. Objectifs et méthode d'évaluation

### 2.1. Objectifs

L'objectif de ce travail était d'évaluer la capacité des biopsies ciblées à détecter un cancer de la prostate (cliniquement significatif et non cliniquement significatif) chez les patients avec une suspicion de cancer de la prostate établie sur la base d'un toucher rectal anormal et/ou des valeurs du marqueur sérique PSA anormales ou avec facteurs de risques familiaux ou liés à l'origine ethnique (africaine en particulier), dans les deux indications mentionnées ci-dessous :

- i) Candidats à une première série de biopsies ;
- ii) Candidats à des biopsies répétées (en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une première série de biopsies négatives) avec lésions suspectes visibles à l'IRM mp (PIRADS  $\geq$  3).

Deux stratégies diagnostiques sont ainsi comparées :

- i) Biopsies ciblées vs biopsies systématisées ;
- ii) Biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées vs biopsies systématisées seules.

Lors de l'évaluation, la fréquence et la nature des effets indésirables liés aux biopsies ciblées seules ou aux biopsies ciblées combinées aux biopsies systématisées seront comparées à celles des biopsies systématisées.

Dans le cas où l'analyse des données de performance diagnostique des biopsies ciblées montrerait une valeur ajoutée par rapport au comparateur, la HAS comparera entre elles les performances diagnostiques des différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées (fusion cognitive, fusion d'images et directement dans l'IRM) et définira alors les conditions de réalisation et la place des biopsies ciblées dans la stratégie diagnostique.

### 2.2. Méthode d'évaluation

Le Collège de la HAS a validé la méthode standard d'évaluation d'un acte professionnel (24).

#### 2.2.1. Stratégie de recherche bibliographique

Un rapport de l'INESSS (25) évaluant la pertinence d'utiliser l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique dans l'investigation diagnostique du cancer de la prostate a été publié en août 2021. L'objectif de cette évaluation technologique publiée en 2021 par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (25) était d'évaluer la pertinence d'introduire dans l'offre de soins l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique et les biopsies ciblées par cette forme d'imagerie comme outil dans l'investigation diagnostique du cancer de la prostate. Ce travail de l'INESSS a consisté en une actualisation de la méta-analyse publiée par la Cochrane en 2019 (26). Concernant l'évaluation des biopsies ciblées, ce rapport a inclus huit méta-analyses et quatre études diagnostiques appariées. Chacune de ces méta-analyses avait inclus une proportion d'études, variable selon les méta-analyses, ne répondant pas aux critères de sélection de la littérature définis dans la présente évaluation. Néanmoins, la qualité méthodologique de ce rapport évaluée à l'aide de la grille INAHTA était bonne (cf. annexe 3) et les questions d'évaluation proches du présent rapport. Il a ainsi été décidé de procéder à une sélection des études incluses dans le rapport de l'INESSS et dans les méta-analyses du rapport correspondant aux critères de sélection présentés dans ce rapport, puis de faire une mise à jour de ce rapport.

La mise à jour de ce rapport a consisté en la sélection de :

- tous les essais, répondant aux critères de sélection prédéfinis, inclus dans les méta-analyses identifiées par la recherche bibliographique ;
- tous les essais répondant aux mêmes critères et n'ayant été identifiés que par la recherche bibliographique mise en œuvre par la HAS.

Une recherche bibliographique complémentaire couvrant la période de janvier 2018 à janvier 2023 a donc été réalisée. Une veille a été conduite jusqu'à début juin 2023. La stratégie détaillée de la recherche documentaire est présentée en annexe 5.

La présentation, les résultats et les conclusions des auteurs de cette HTA de l'INESSS sont présentés à titre informatif en annexe 4.

## 2.2.2. Questions d'évaluation et critères de sélection

### 1. *Pour les patients avec suspicion de cancer de la prostate naïfs de biopsie et avec lésions suspectes visibles à l'IRMmp (PIRADS ≥ 3) :*

- a. La réalisation de biopsies ciblées seules augmente-t-elle le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs et améliore-t-elle la caractérisation des lésions de la prostate par rapport aux biopsies systématisées ?
- b. La réalisation de biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées augmente-t-elle le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs et améliore-t-elle la caractérisation des lésions de la prostate par rapport aux biopsies systématisées ?
- c. Quelle est l'utilité clinique des biopsies ciblées réalisées seules ou associées aux biopsies systématisées (impact sur la prise en charge des patients, leur qualité de vie, leur survie) ?
- d. Quels sont les taux d'effets secondaires associés à la réalisation des biopsies ciblées seules ou associées aux biopsies systématisées comparées aux biopsies systématisées ?

### 2. *Pour les patients avec suspicion persistante de cancer de la prostate candidats à une biopsie répétée et avec lésions suspectes visibles à l'IRMmp (PIRADS ≥ 3) :*

- a. La réalisation de biopsies ciblées seules augmente-t-elle le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs et améliore-t-elle la caractérisation des lésions de la prostate par rapport aux biopsies systématisées ?
- b. La réalisation de biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées augmente-t-elle le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs et améliore-t-elle la caractérisation des lésions de la prostate par rapport aux biopsies systématisées ?
- c. Quelle est l'utilité clinique des biopsies ciblées réalisées seules ou associées aux biopsies systématisées (impact sur la prise en charge des patients, leur qualité de vie, leur survie) ?
- d. Quels sont les taux d'effets secondaires associés à la réalisation des biopsies ciblées seules ou associées aux biopsies systématisées comparées aux biopsies systématisées ?

### 3. *Les différentes modalités de réalisation des biopsies (par fusion d'image, fusion cognitive et directement dans l'IRM) présentent-elles des taux de détection du cancer de la prostate comparables ?*

### 4. *Quelles sont les conditions de réalisation de l'acte de biopsies ciblées ?*

Le résumé énoncé selon la structuration PICOT (*Patients, Intervention, Comparateur, Outcomes* pour critères de jugement, temps, schéma d'étude) détaille les différents critères de sélection de la littérature pour chaque question d'évaluation.

## Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées

<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients avec une suspicion de cancer de la prostate établie sur la base d'un toucher rectal anormal et/ou des valeurs du marqueur sérique PSA anormales ou avec facteurs de risques familiaux ou liés à l'origine ethnique (africaine en particulier), candidats à une première série de biopsies ou à une biopsie répétée (en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une première série de biopsies négatives) avec lésions suspectes visibles à l'IRM-mp (PIRADS <math>\geq</math> 3).</li> </ul>
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Biopsies ciblées (par fusion d'images, fusion cognitive, « <i>in-bore</i> » IRM) seules par voie endorectale ou transpérinéale et analyse anatomopathologique des prélèvements ;</li> <li>– Biopsies ciblées (par fusion d'images, fusion cognitive, « <i>in-bore</i> » IRM) associées aux biopsies systématisées (12 <math>\pm</math> 2 carottes) échoguidées par voie endorectale ou transpérinéale et analyse anatomopathologique des prélèvements</li> </ul>
<b>Comparateurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Biopsies systématisées échoguidées (12 <math>\pm</math> 2 carottes) par voie endorectale ou transpérinéale et analyse anatomopathologique des prélèvements ;</li> <li>– Examen anatomopathologique des pièces de prostatectomie radicale ;</li> <li>– <math>\pm</math> Suivi des patients pour les résultats de cancer ISUP 1 à l'examen anatomopathologique</li> </ul>
<b>Caractérisation du cancer de la prostate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse anatomopathologique (score de Gleason ou score ISUP) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer cliniquement significatif : score de Gleason <math>\geq</math> 7 ou ISUP <math>\geq</math> 2 ou ISUP 1 et <math>\geq</math> trois biopsies positives ou longueur maximale par carotte <math>&gt;</math> 5 mm ;</li> <li>• Cancer indolent (non cliniquement significatif) : score de Gleason 6 (3 + 3) ou ISUP 1 avec longueur tumorale maximale par carotte <math>\leq</math> 5 mm et <math>&lt;</math> 3 biopsies positives</li> </ul> </li> </ul>
<b>Critères d'évaluation (outcomes)</b>	<p><b>Critères de jugement principal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de détection global de cancers de la prostate (par groupe de grades) ou taux de détection de cancers cliniquement significatifs conformément aux définitions retenues pour la caractérisation des cancers sur la base des résultats de l'analyse anatomopathologique (carottes obtenues lors de la biopsie, pièce opératoire de prostatectomie) ;</li> <li>– Comparaison des taux de détection de cancers de la prostate entre les biopsies ciblées <math>\pm</math> systématisées et les biopsies systématisées ;</li> <li>– Comparaison des taux de détection de cancers de la prostate entre les différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées (par fusion d'images, fusion cognitive, « <i>in-bore</i> » IRM).</li> </ul> <p><b>Critères secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de détection de cancers non cliniquement significatifs, taux de changement de groupe de grades (Gleason ou ISUP) entre les résultats des biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées et ceux de la prostatectomie radicale chez un même patient ;</li> <li>– Impact sur la prise en charge du cancer (type de traitement, surveillance active, ...), qualité de vie, données de survie, ... ;</li> <li>– Aspects sécuritaires : taux de mortalité et taux de complications postopératoires (hémospérmié, urétrorragie <math>&gt;</math> 1 jour, fièvre, sepsis, rectorragie, rétention aiguë d'urines, prostatite aiguë, épидидymite, dysfonction érectile, ...).</li> </ul>
<b>Temps</b>	Moins de 3 mois entre la réalisation de l'IRM-mp et les biopsies
<b>Type de publication publiées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Schéma d'étude pour l'évaluation des performances diagnostiques : essais diagnostiques appariés comparant le(s) test(s) index au test de comparaison chez un même patient, ayant inclus, si possible, de façon prospective et consécutive ou selon un protocole défini, des sujets (n <math>&gt;</math> 30) dont le statut clinique était inconnu à l'inclusion ;</li> <li>– Schéma d'étude pour la comparaison des différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées (par fusion d'images, fusion cognitive, « <i>in-bore</i> » IRM) : essais contrôlés randomisés ayant inclus de façon prospective des sujets (n <math>&gt;</math> 30) dont le statut clinique était inconnu à l'inclusion comparant les taux de cancer de la prostate détectés par les biopsies ciblées selon les différentes modalités de réalisation ;</li> </ul>

- Schéma d'étude pour l'évaluation de l'impact clinique et le recueil des effets indésirables : essais contrôlés randomisés ayant inclus de façon prospective des sujets (n > 30) dont le statut clinique était inconnu à l'inclusion comparant la réalisation de biopsies ciblées seules ± systématisées aux biopsies systématisées ;
- Méta-analyse ou revue systématique ayant sélectionné le type d'études définies ci-dessus ;
- Rapport d'évaluation technologique (*Health technology assessment* HTA) ;
- Exclusion des études présentant des résultats indifférenciés (patients naïfs de biopsies et patients avec biopsies antérieures négatives).

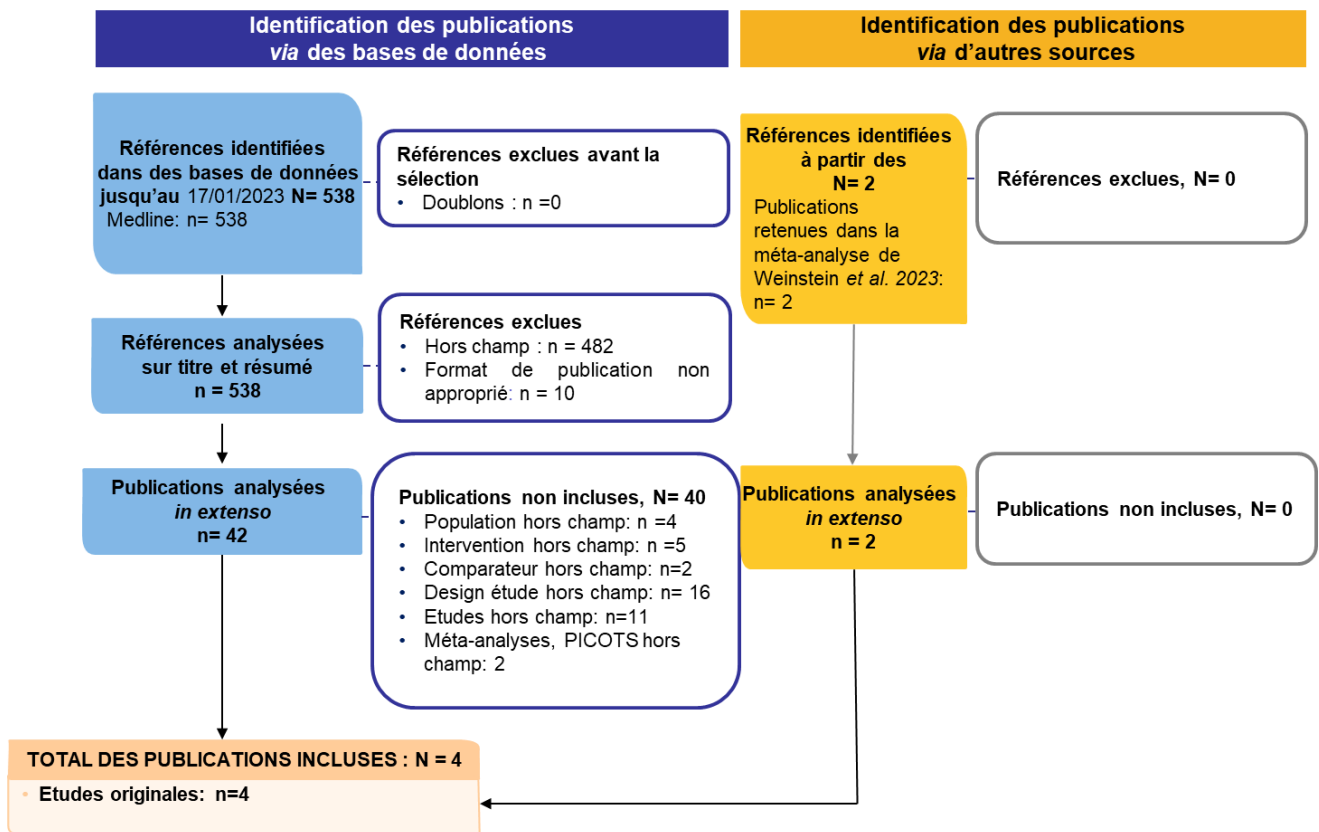
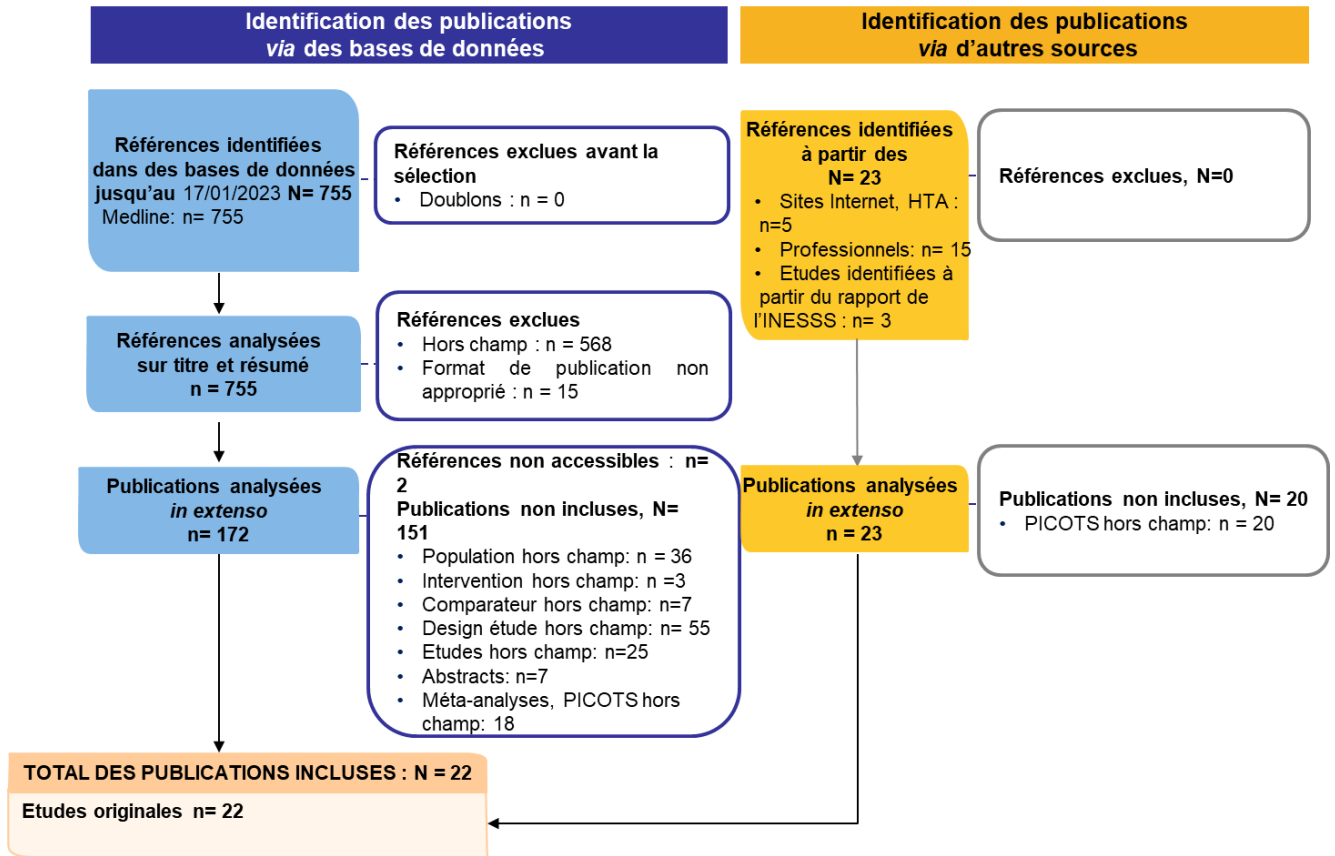
## Définition des conditions de réalisation de l'acte de biopsies ciblées

<b>Population</b>	– Patients avec une suspicion de cancer de la prostate établie sur la base d'un toucher rectal anormal et/ou des valeurs du marqueur sérique PSA anormales ou avec facteurs de risques familiaux ou liés à l'origine ethnique (africaine en particulier), candidats à une première série de biopsies ou à une biopsie répétée (en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une première série de biopsies négatives) avec lésions suspectes visibles à l'IRM-mp (PIRADS ≥ 3).
<b>Intervention</b>	– Biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées échoguidées par voie endorectale ou transpérinéale
<b>Comparateurs</b>	– Biopsies systématisées (12 ± 2 carottes) échoguidées
<b>Critères d'évaluation (outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour la dimension organisationnelle : définition des conditions de réalisation des biopsies ciblées, notamment en ce qui concerne les aspects logistiques (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du patient, durée d'hospitalisation...), techniques (plateau technique, durée de l'intervention...), anesthésiques (durée de l'anesthésie...) et autres dispositions pour que l'acte soit réalisé dans les modalités les plus optimales possibles.</li> <li>– Pour la courbe d'apprentissage : définition du profil optimal de formation initiale de l'opérateur, des compétences et qualifications professionnelles propices à l'acquisition et au maintien de ces compétences techniques.</li> <li>– Contenu minimal préconisé du compte-rendu de l'IRM-mp utilisé pour la fusion d'images.</li> <li>– Contenu minimal préconisé du compte-rendu de l'examen anatomo-pathologique des biopsies de la prostate.</li> </ul>
<b>Type de publication publiées</b>	Tous types de documents disponibles pour chaque question, notamment enquête, retours d'expérience, recommandations, rapports ou avis institutionnels ou collègues de professionnels, etc.

*Nota bene* : Les dimensions (qualité de vie, voie d'abord, modalités de réalisation, ...) qui pourraient impacter le choix du patient seront également prises en compte dans cette évaluation.

### 2.2.3. Sélection des documents identifiés

Deux recherches bibliographiques (cf. annexe 5) ont été conduites afin de couvrir le champ des questions d'évaluation de ce rapport. La première recherche bibliographique (n = 755) ciblait les études comparant les taux de détection de CaP des biopsies ciblées combinées ou non aux biopsies systématisées en comparaison des biopsies systématisées seules. La seconde équation de recherche bibliographique (n = 538) ciblait les études ayant comparé les résultats anatomopathologiques des biopsies à ceux de la prostatectomie. L'ensemble du processus de sélection est résumé dans les schémas ci-dessous. Les motifs d'exclusion des études analysées *in extenso* figurent en annexe 6.





## 2.2.4. Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée

Les vingt-six études originales ainsi sélectionnées ont fait l'objet d'une analyse de leur qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales habituellement utilisées : la grille QUADAS 2 adaptée au présent rapport (cf. 3.1.1.1) pour apprécier la validité interne et l'applicabilité des études de performances diagnostiques sélectionnées et la grille d'analyse de risque de biais RoB 2 de la collaboration Cochrane<sup>6</sup> pour apprécier la validité méthodologique des ECR.

## 2.2.5. Consultation des experts

Une réunion multidisciplinaire d'experts le 5 septembre 2023, suivie de l'audition d'un expert urologue le 15 septembre 2023, ont été organisées. Les experts ont été retenus parmi les listes d'experts proposés par les conseils nationaux professionnels sollicités, listés au chapitre 2.2.6.1. Le CNP d'oncologie et le CNPARMPO n'ont pas répondu ou n'ont pas souhaité répondre à la sollicitation de la HAS.

La liste des personnes ayant participé à la réunion multidisciplinaire et à l'audition est présentée en annexe 28. Un radiologue, un urologue et deux médecins anatomopathologistes ont participé à la réunion.

Les comptes-rendus des consultations validés par l'ensemble des experts sont présentés en annexe 28. Une synthèse de ces comptes-rendus réalisée par la HAS est présentée au chapitre 4.

## 2.2.6. Consultation des parties prenantes

### 2.2.6.1. Consultation

Les spécialités qui ont été sollicitées *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP) ainsi que les associations de patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Conseils nationaux professionnels	Associations de patients
Conseil national professionnel d'urologie (CNPU)	Association de patients porteurs d'un cancer de la prostate
Conseil national professionnel de radiologie française et d'imagerie médicale (G4)	Association de patients des malades du cancer de la prostate (ANAMACAP)
Conseil national professionnel d'oncologie	Association de patients CER HOM
Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO)	La Ligue contre le cancer
Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath)	

### 2.2.6.2. Modalités de consultation des parties prenantes

Cette consultation a été menée du 6 octobre au 30 octobre 2023, conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>

<sup>7</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c\\_2014\\_0115\\_adoption\\_procedure\\_parties\\_prenantes.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf)

Les organismes professionnels et associations de patients ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>8</sup>.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Un questionnaire rédigé par la HAS a été adressé à cette fin, de même qu'un exemplaire du rapport d'évaluation provisoire produit à ce stade par la HAS, contenant le contexte, les résultats de l'analyse de la littérature, le compte-rendu validé du groupe d'experts et les conclusions provisoires qui en étaient issues.

Les parties prenantes ont été sollicitées pour :

- obtenir leur appréciation du rapport envoyé, notamment de ses conclusions provisoires ;
- rapporter l'existence d'éléments de pratiques françaises non mentionnés dans le rapport et qu'elles souhaitent porter à l'attention de la HAS ;
- exprimer d'autres commentaires (quels qu'ils soient).

Les réponses des CNP et associations de patients sont présentées *in extenso* en annexe 29. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS au chapitre 5 de ce rapport.

---

<sup>8</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « *La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences* ».

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>



# 3. Analyse des données de la littérature

## 3.1. Analyse des études originales comparant les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées et les biopsies systématisées

### 3.1.1. Patients candidats à une première série de biopsies

#### 3.1.1.1. Etudes diagnostiques appariées

#### Présentation des études et analyse critique

Quatorze études prospectives publiées entre 2014 et 2022, incluant des patients candidats à une première série de biopsies de la prostate, ont été sélectionnées pour l'analyse. L'objectif de ces études était de comparer le taux de détection de cancer de la prostate cliniquement significatif (CaP Cs) et/ou de cancer de la prostate (CaP) entre les biopsies ciblées et les biopsies systématisées.

- Onze sont des études diagnostiques appariées dans lesquelles il a été réalisé pour chaque patient des biopsies ciblées et des biopsies systématisées (27-37).
- Trois sont des essais contrôlés randomisés (38-40) mais dont seules les données issues du bras incluant des patients pour qui des biopsies ciblées associées à des biopsies systématisées ont été réalisées ont été recueillies pour cette analyse.

Parmi ces études :

- Huit (27, 28, 30, 32-34, 36, 40) étaient monocentriques et les six autres multicentriques.
- Neuf avaient inclus leurs patients consécutivement (27, 29, 30, 33, 34, 37) ou par randomisation (38-40) et cinq (28, 31, 32, 35, 36) ne renseignaient pas avoir inclus leurs patients consécutivement.

La présentation détaillée de chaque étude diagnostique appariée figure en annexe 7 et en annexe 8, et la synthèse globale des caractéristiques des patients et des interventions dans ces études figure en annexe 9.

L'analyse de la qualité méthodologique de ces études et des critères d'hétérogénéité identifiés sont présentés ci-dessous.

#### ➔ **Hétérogénéité entre les études**

Ainsi, ces quatorze études présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- une hétérogénéité sur les critères de sélection des patients ;
- une hétérogénéité de la force du champs magnétique (1,5 ou 3 T) de l'IRM réalisée avant les biopsies ciblées ;
- une hétérogénéité de la version du score PIRADS utilisée pour l'interprétation des images d'IRM-mp ;
- une hétérogénéité du mode de réalisation des biopsies ciblées (fusion cognitive, fusion d'images, directement dans l'IRM) ;
- une hétérogénéité du nombre de carottes prélevées par lésion suspecte et/ou au total pour les biopsies ciblées ;
- une hétérogénéité de la voie d'abord utilisée pour la réalisation des biopsies ciblées et systématisées ;

- une hétérogénéité dans la définition d'un cancer de la prostate cliniquement significatif.

### → **Qualité méthodologique des études**

La qualité méthodologique de ces études a été analysée en s'appuyant sur les items de la grille QUADAS 2 qui ont été adaptés au contexte de cette évaluation. Cette grille du QUADAS 2 distingue trois niveaux de risque de biais et quatre domaines de risque de biais, ainsi qu'une appréciation de l'applicabilité.

*Trois niveaux de risque de biais :*

- un risque « faible » si la publication permet de savoir que le nécessaire a été fait pour maîtriser ce risque ;
- un risque « élevé » si la publication permet de savoir que le nécessaire n'a pas été fait pour maîtriser ce risque ;
- un risque « incertain » si la publication ne permet pas de savoir si le nécessaire a été fait pour maîtriser ce risque; les données communiquées étant insuffisantes pour permettre un jugement.

*Quatre domaines de risque de biais :*

- le risque de biais de sélection des patients, avec deux critères évalués : les modalités d'inclusion et d'exclusion des patients dans les études (les patients ont-ils été inclus de manière consécutive ou aléatoire ? et l'étude a-t-elle évité des exclusions inappropriées ?) ;
- le risque de biais lié aux biopsies ciblées (test index), avec deux critères évalués : les modalités de réalisation (le délai entre l'IRM-mp et la réalisation des biopsies ciblées était-il inférieur à 3 mois ?) et les modalités d'interprétation de ses résultats (les biopsies ciblées ont-elles été interprétées en insu du résultat des biopsies systématisées ou par deux anatomopathologistes indépendants ?) ;
- le risque de biais lié aux biopsies systématisées (le comparateur), avec deux critères évalués : les modalités de réalisation de ce test (les biopsies systématisées ont-elles été réalisées avant les biopsies ciblées ou par deux opérateurs indépendants et en aveugle des images IRM ?), les modalités de son interprétation (les biopsies systématisées ont-elles été interprétées en insu du résultat des biopsies ciblées ou par deux anatomopathologistes indépendants ?) ;
- le risque de biais associé au flux et timing, avec trois critères évalués : l'intervalle de temps entre les deux types de biopsies réalisées, la réalisation systématique des biopsies systématisées et ciblées pour chaque patient et si tous les patients ont été inclus dans l'analyse.

Trois domaines de la grille du QUADAS 2, concernant les préoccupations sur l'applicabilité, ont également été analysés :

- existe-t-il un risque que les patients inclus ne correspondent pas à ceux visés par le protocole d'évaluation ?
- les modalités de réalisation et l'interprétation des résultats des biopsies ciblées diffèrent-elles de celles définies dans le protocole d'évaluation ?
- la pathologie, telle qu'elle a été diagnostiquée par les biopsies systématisées, diffère-t-elle de celle visée par le protocole d'évaluation ?

*En ce qui concerne le risque de biais de sélection des patients (cf. Tableau 2) :*

- cinq études (28, 31, 32, 35, 36) ne renseignaient pas avoir inclus leurs patients consécutivement tandis que ce critère était renseigné pour les neuf autres études ;

- cinq études (28, 30, 32, 36, 40) n'indiquaient pas avoir exclu ou non des patients et/ou ne renseignaient pas les motifs d'exclusion de leurs patients.

Au total, concernant le risque de biais de sélection des patients, sept études, Alqahtani *et al.*, D'Agostino *et al.*, Delongchamps Nicolas *et al.*, Demirtas *et al.*, Rouviere *et al.*, Sonmez *et al.* et Zhang *et al.* (28, 30-32, 35, 36, 40) présentaient un risque incertain et les sept autres études un risque faible (cf. annexe 10).

*En ce qui concerne le risque de biais lié aux biopsies ciblées :*

- le délai entre la réalisation de l'IRM-mp et les biopsies ciblées, réalisées par fusion d'images ou cognitive, était inférieur à 3 mois dans cinq études, Alkema *et al.*, Alqahtani *et al.*, D'Agostino *et al.*, Elkhoury *et al.* et Rouviere *et al.* (27, 28, 30, 33, 35), ce délai pouvait être supérieur à 3 mois dans l'étude de Delongchamps Nicolas *et al.* (31) (pouvant aller jusqu'à 6 mois), il n'était pas renseigné dans les autres études ;
- l'interprétation des biopsies ciblées par un anatomopathologiste a été réalisées en aveugle du type de biopsies (ciblées ou systématisées) et/ou du résultat des biopsies systématisées dans six études Alkema *et al.*, Elkhoury *et al.*, Izadpanahi *et al.*, Pokorny *et al.*, Rouviere *et al.* et Van der Leest *et al.* (27, 33-35, 37, 39), les autres études ne renseignaient pas ce critère.

Au total, concernant le risque de biais lié aux biopsies ciblées, huit études, Alqahtani *et al.*, Borkowetz *et al.*, D'Agostino *et al.*, Delongchamps Nicolas *et al.*, Demirtas *et al.*, Izadpanahi *et al.*, Sonmez *et al.*, Zhang *et al.* (28-32, 36, 39, 40) présentaient un risque incertain et les quatre autres études un risque faible (cf. annexe 10).

*En ce qui concerne le risque de biais lié aux biopsies systématisées :*

- les biopsies systématisées ont été réalisées après les biopsies ciblées et par le même opérateur dans quatre études (29, 32, 36, 39), ou avant les biopsies ciblées mais en aveugle des images IRM dans trois études (27, 33, 38) ou encore par deux opérateurs indépendants dans cinq études (28, 31, 34, 35, 37, 40), et ce dernier critère n'était pas clairement renseigné dans une étude (30) ;
- l'interprétation des biopsies systématisées par un anatomopathologiste a été réalisée en aveugle du type de biopsies (ciblées ou systématisées) et/ou du résultat des biopsies ciblées dans six études (27, 33-35, 37, 39), les autres études ne renseignaient pas ce critère.

Au total, concernant le risque de biais lié aux biopsies systématisées, quatre études, Borkowetz *et al.*, Demirtas *et al.*, Izadpanahi *et al.*, Sonmez *et al.* (29, 32, 36, 39), présentaient un risque élevé, quatre autres études, Alqahtani *et al.*, D'Agostino *et al.*, Delongchamps Nicolas *et al.*, Zhang *et al.* (28, 30, 31, 40), un risque incertain et les six dernières études, Alberts *et al.*, Alkema *et al.*, Elkhoury *et al.*, Pokorny *et al.*, Rouviere *et al.*, Van der Leest *et al.* (27, 33-35, 37, 38), un risque faible (cf. annexe 10).

*En ce qui concerne le risque de biais lié au flux et timing :*

- pour chacun des patients inclus dans ces études, des biopsies ciblées et des biopsies systématisées ont été réalisées successivement, hormis dans l'étude d'Agostino *et al.* (30) où l'intervalle de temps entre la réalisation des deux types de biopsies n'était pas clairement explicité ;
- dans cinq études (28, 30, 32, 36, 40), les auteurs ne spécifiaient pas si des patients inclus dans l'étude ont été exclus des analyses, dans quatre études (27, 33, 34, 39), aucun patient n'a été exclus des analyses ou le taux d'exclusion était inférieur à 10 %, et dans cinq études (29, 31, 35, 37, 38) ce taux était supérieur à 10 %.

Au total, concernant le risque de biais lié au flux et timing, cinq études (29, 31, 35, 37, 38) présentaient un risque élevé, cinq autres études (28, 30, 32, 36, 40) un risque incertain et les quatre dernières études (27, 33, 34, 39), un risque faible (cf. annexe 10).

*En ce qui concerne les préoccupations sur l'applicabilité (cf. Tableau 2) :*

- pour la sélection des patients : les préoccupations sur l'applicabilité étaient élevées pour deux études : celle d'Alberts *et al.* (38) ayant inclus des patients invités à participer à un dépistage du PSA dans la population et celle de Delongchamps *et al.* (31) ayant inclus des patients avec une seule zone suspecte avec un score PIRADS  $\geq 3$  et sans toucher rectal suspect, incertaines pour sept études (27, 28, 32, 33, 35, 36, 39) ayant inclus des patients avec une valeur de PSA inférieure à des seuils compris entre 10 et 25 ng/mL, et faibles pour les cinq études restantes (29, 30, 34, 37, 40) ;
- pour les modalités de réalisation et d'interprétation des biopsies ciblées : cette préoccupation était élevée pour l'étude de Borkowetz *et al.*, car l'échelle PIRADS n'a pas été utilisée pour tous les patients, incertaine pour les trois études de D'Agostino *et al.*, Delongchamps *et al.* et Pokorny *et al.* (30, 31, 34), dans lesquelles les images IRM ont été interprétées avec la version 1 du score PIRADS, et faible pour le reste des études sélectionnées ;
- pour le diagnostic de la pathologie par les biopsies systématisées : cette préoccupation était jugée faible pour l'ensemble des études analysées.

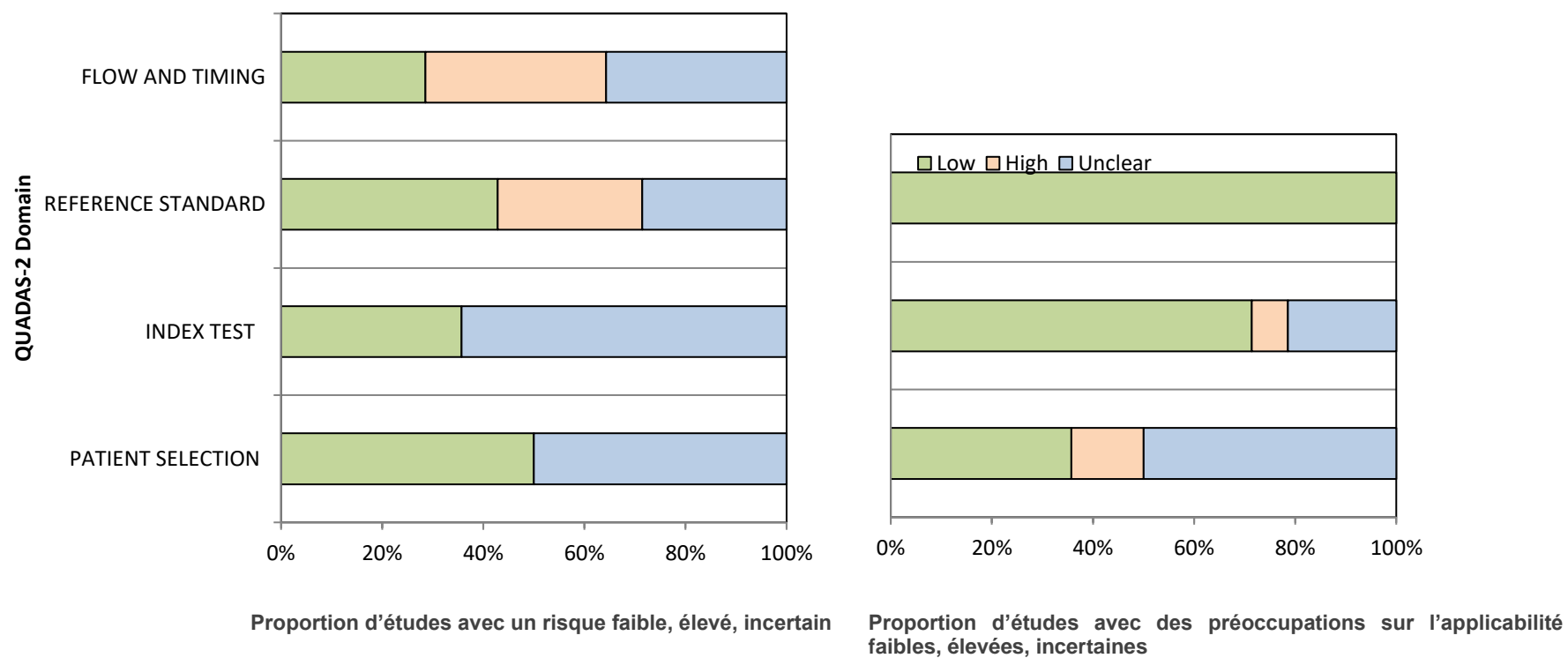
Les résultats d'analyse des risques de biais et des préoccupations concernant l'applicabilité pour les quatorze études portant sur les patients candidats à une première série de biopsies de la prostate sont présentés dans le Tableau 2 et figure 1 ci-dessous.

Tableau 2. Analyse des études (patients candidats à une première série de biopsies) selon l'échelle de qualité méthodologique QUADAS-2

Etudes	RISQUE DE BIAIS				PREOCCUPATIONS SUR APPLICABILITE		
	SELECTION DES PATIENTS	BIOPSIES CIBLEES	BIOPSIES SYSTEMATISEES	FLUX ET TIMING	SELECTION DES PATIENTS	BIOPSIES CIBLEES	BIOPSIES SYSTEMATISEES
Alkema et al., 2022	😊	😊	😊	😊	?	😊	😊
Alqahtani et al., 2022	?	?	?	?	?	😊	😊
Zhang et al., 2022	?	?	?	?	😊	😊	😊
Demirtas et al., 2021	?	?	😞	?	?	😊	😊
Izadpanahi et al., 2021	😊	?	😞	😊	?	😊	😊
D'Agostino et al., 2019	?	?	?	?	😊	?	😊
Elkhoury et al., 2019	😊	😊	😊	😊	?	😊	😊
Rouvière et al., 2019	?	😊	😊	😞	?	😊	😊
Sönmez et al., 2019	?	?	😞	?	?	😊	😊
Van der Leest et al., 2019	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Borkowetz et al., 2018	😊	?	😞	😞	😊	😞	😊
Alberts et al., 2017	😊	?	😊	😞	😞	😊	😊
Delongchamps et al., 2016	?	?	?	😞	😞	?	😊
Pokorny et al., 2014	😊	😊	😊	😊	😊	?	😊

😊 Risque faible    😞 Risque élevé    ? Risque incertain

Figure 1. Graphique de synthèse du risque de biais et de préoccupations sur l'applicabilité établi à l'aide de l'outil QUADAS-2



## Résultats des études diagnostiques appariées comparant les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées vs les biopsies systématisées seules

Les résultats présentés ci-dessous sont issus des quatorze études précédemment décrites qui ont inclus un total de 2 696 patients candidats à une première série de biopsies de la prostate. Les données relatives aux taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs (CaP Cs) et de cancers de la prostate non cliniquement significatifs (CaP non Cs) ont été compilées dans le cadre de méta-analyses. Les proportions ont été combinées en une estimation commune par la méthode de l'inverse de la variance après transformation logit. Un modèle à effet aléatoire a été utilisé avec estimation par la méthode de DerSimonian and Laird. La statistique  $I^2$  a été utilisée pour calculer la partie de la variance globale non expliquée par le hasard afin d'apprécier le degré d'hétérogénéité des estimations entre les études. Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés par la méthode de Clopper-Pearson. Les calculs ont été réalisés avec le langage R en utilisant le package META version 6.5-0.

### – Distribution des patients selon leur score PIRADS

Pour les douze études (27-30, 32, 33, 35-39, 41) renseignant ce critère, la distribution des patients inclus, selon leur score PIRADS, était hétérogène. En effet, selon les études, 11 à 60 % des patients présentaient un score PIRADS de 3, 28 à 61 % des patients un score de 4 et 5 à 61 % des patients un score de 5.

### – Taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs

Le taux combiné de détection de CaP Cs par les biopsies systématisée seules (n = 2 696) était de 36 % IC 95 % [29 ; 45], avec une forte hétérogénéité inter-études ( $I^2$  94 %) (cf. Figure 2), et celui des biopsies ciblées seules (n = 2 696) de 38 % IC 95 % [30 ; 47], avec une forte hétérogénéité entre les études  $I^2$  94 % (cf. Figure 3). En associant les biopsies ciblées aux biopsies systématisées (n = 2 058), ce taux était de 41 % IC 95 % [33 ; 50], mais cette valeur était également associée à une forte hétérogénéité inter-essais ( $I^2$  93 %) (cf. Figure 4).

Par ailleurs, la proportion de CaP Cs non détectée par les biopsies ciblées, mais détectée par les biopsies systématisées (n = 2 058) était de 6 % IC 95 % [4 ; 8], avec une hétérogénéité inter-études importante  $I^2$  50 % (cf. Figure 5). Et inversement, la proportion de CaP Cs non détectée par les biopsies systématisées, mais détectée par les biopsies ciblées (n = 2 058), était de 9 % IC 95 % [7 ; 11], cette valeur était associée à une hétérogénéité inter-essais importante  $I^2$  61 % (cf. Figure 6).

Figure 2. Taux de détection de CaP Cs des biopsies systématisées seules

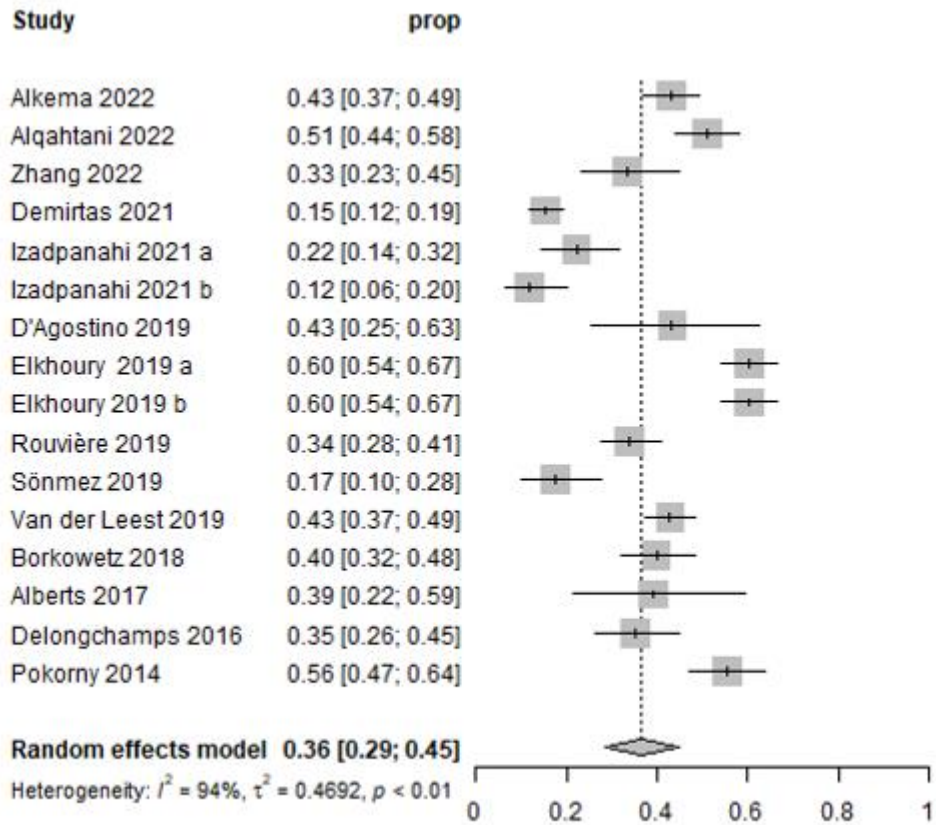




Figure 3. Taux de détection de CaP Cs des biopsies ciblées seules

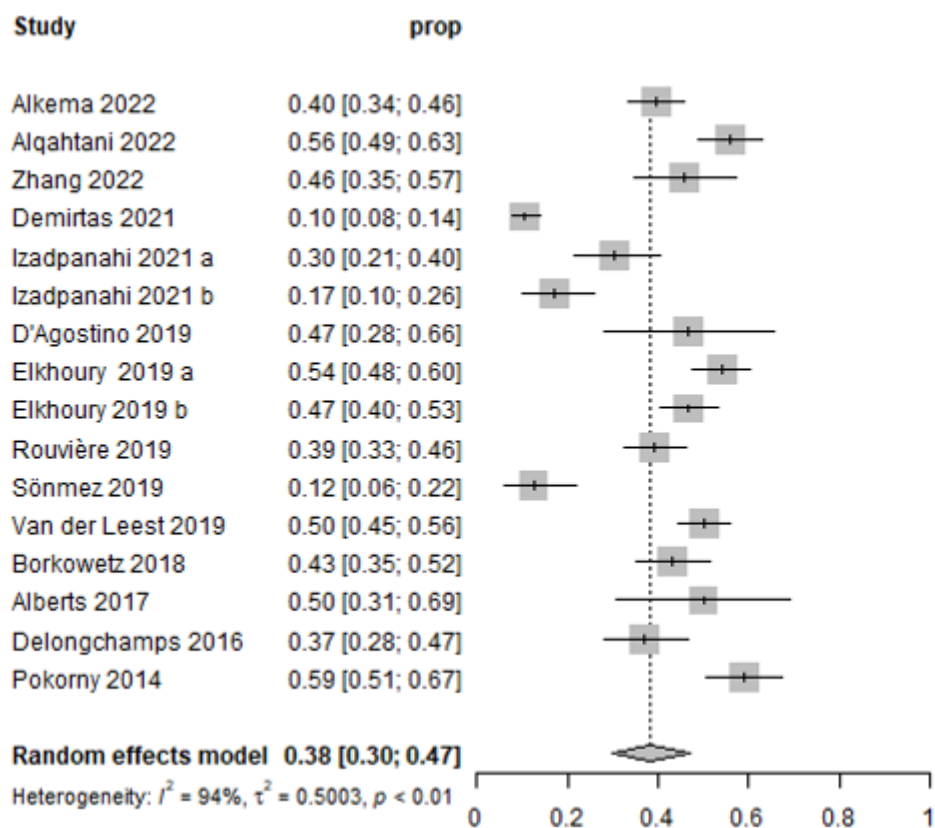


Figure 4. Taux de détection de CaP Cs des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées

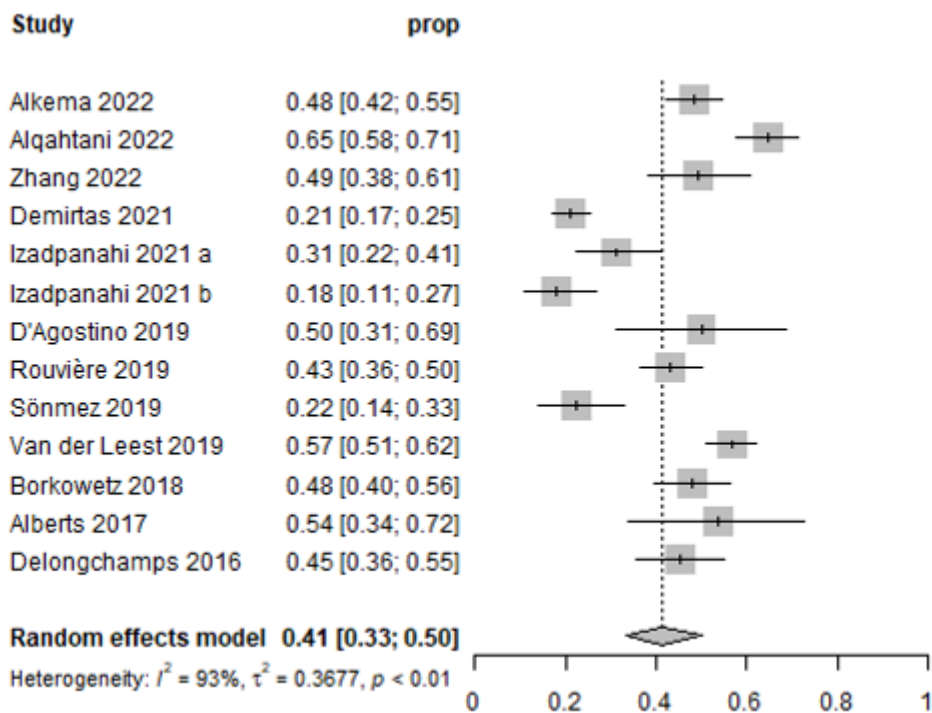


Figure 5. Proportion de CaP Cs non détectés par les biopsies ciblées mais détectés par les biopsies systématisées

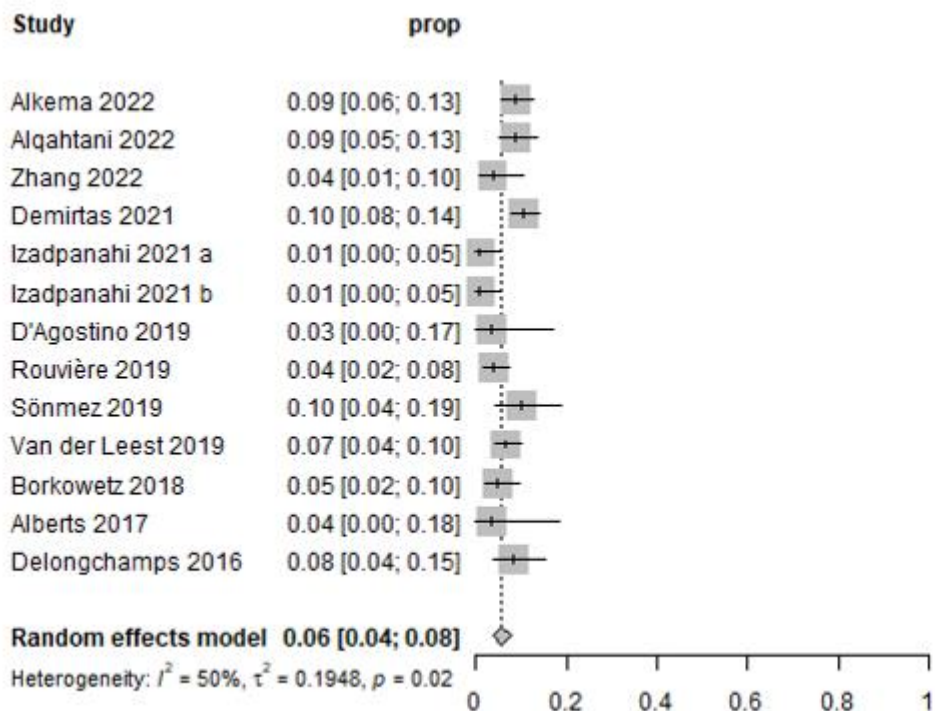
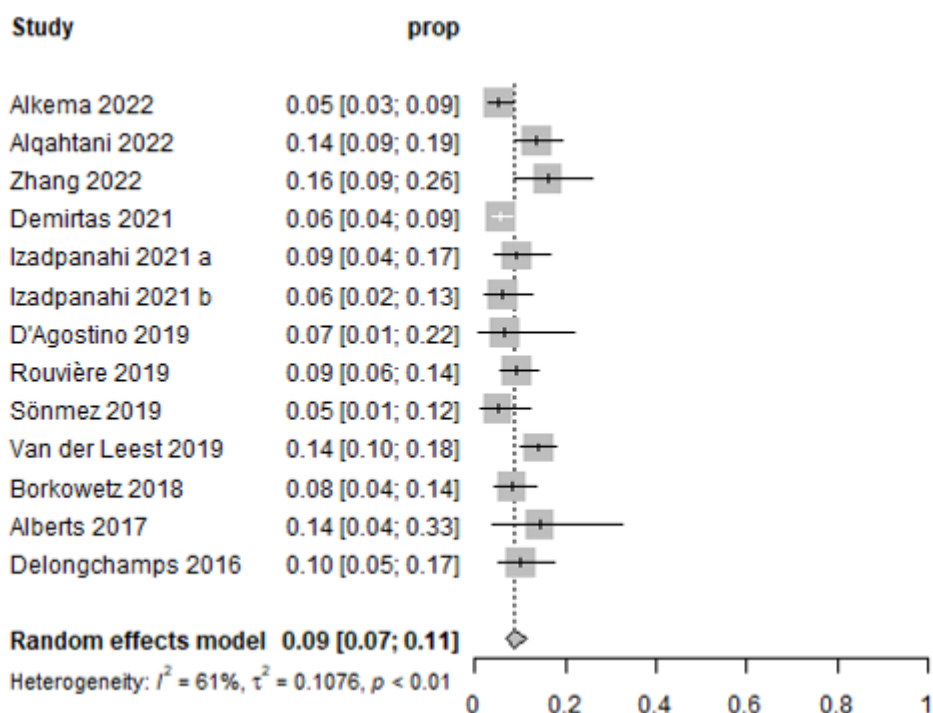


Figure 6. Proportion de CaP Cs non détectés par les biopsies systématisées mais détectés par les biopsies ciblées



- Taux de détection de cancers de la prostate non cliniquement significatifs

Le taux de détection de CaP non Cs ( $n = 2\,349$ ) par les biopsies systématisées seules était de 18 % IC 95 % [14 ; 21], avec une hétérogénéité inter-études forte  $I^2 = 72\%$  (cf. Figure 7) ; celui des biopsies ciblées seules ( $n = 2\,349$ ) de 12 % IC 95 % [9 ; 16], avec une forte hétérogénéité entre les études

à 83 % (cf. Figure 8). En associant les biopsies ciblées aux biopsies systématisées (n = 1 711), ce taux était de 21 % IC 95 % [16 ; 26], avec une forte hétérogénéité inter-études à 72 % (cf. Figure 9).

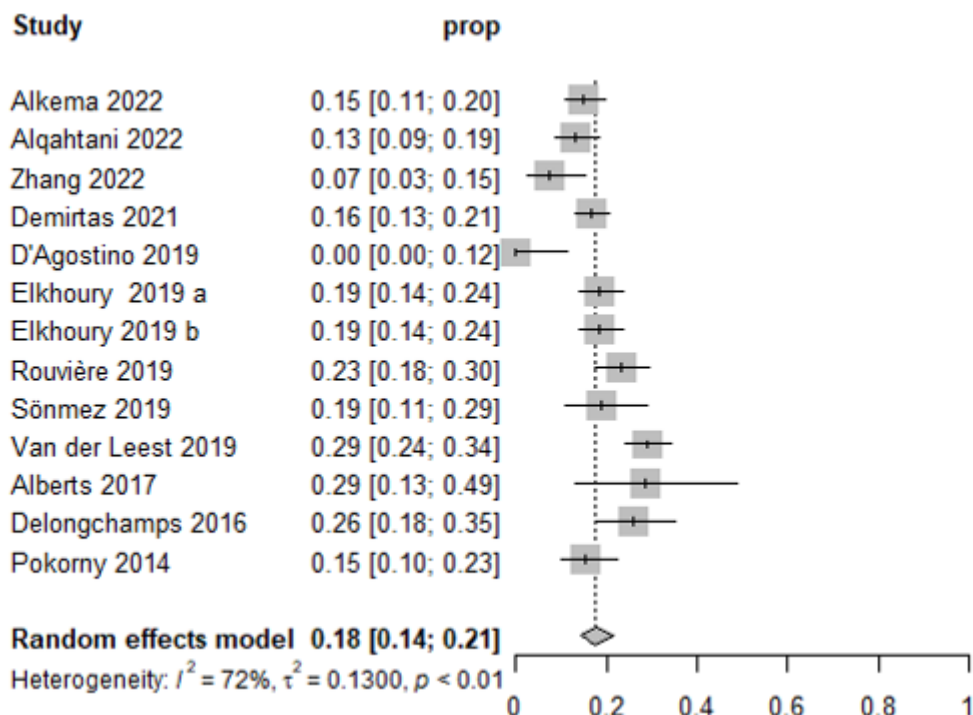
– Analyses secondaires

Des analyses secondaires en sous-groupes<sup>9</sup> ont été réalisées pour tester l'influence sur les résultats des méta-analyses de :

- la version du score PIRADS (version 1 vs version 2 et 2.1) ;
- la définition d'un CaP Cs (ISUP ≥ 2 ou autre définition) ;
- la modalité de réalisation des biopsies ciblées (fusions d'images vs fusion cognitive vs directement dans l'IRM) ;
- la qualité des études évaluée selon la grille d'analyse de biais Quadas-2 (faible vs incertaine vs élevée).

Compte tenu d'un nombre insuffisant d'études dans certains sous-groupes et/ou d'estimations d'effets imprécises (intervalles de confiance larges), il n'a pas été possible de tirer de conclusions de ces analyses en sous-groupes.

Figure 7. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies systématisées seules



<sup>9</sup> Ces analyses en sous-groupes ne peuvent être menées que si au moins trois essais par sous-groupe sont disponibles.

Figure 8. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies ciblées seules

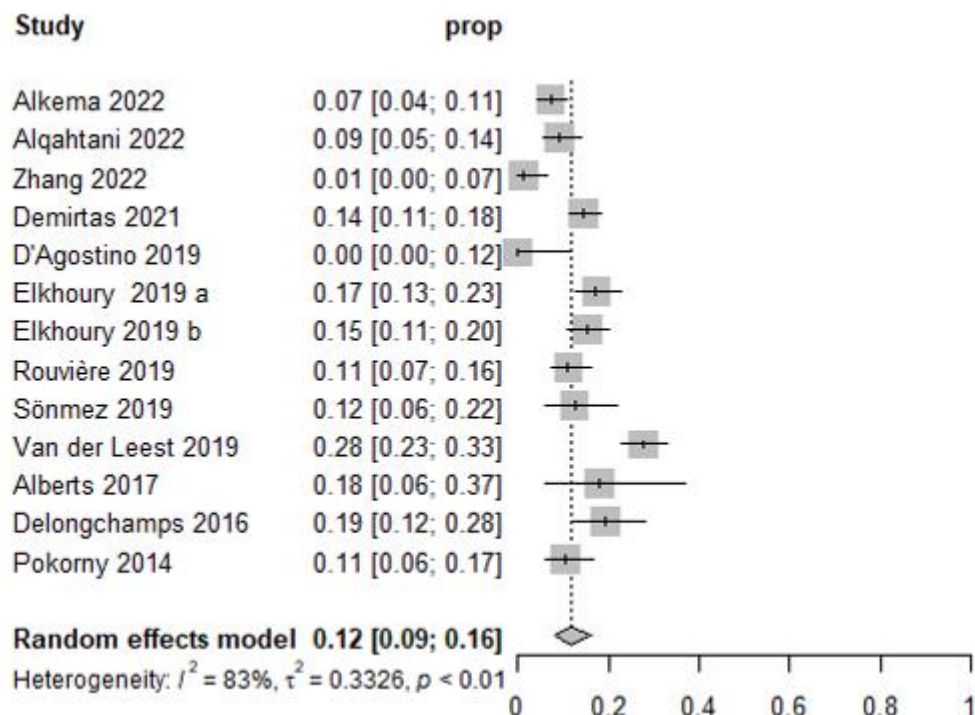
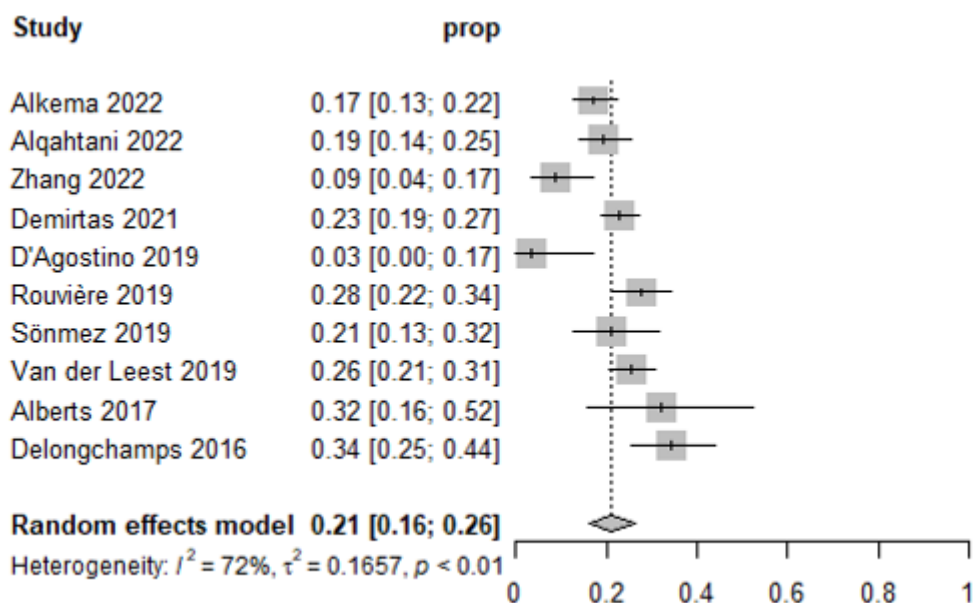


Figure 9. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées



### 3.1.1.2. Essais contrôlés randomisés

#### Présentation des études et analyse critique

Quatre essais contrôlés randomisés (40, 42-44) publiés entre 2017 et 2022, incluant des patients candidats à une première série de biopsies de la prostate, ont été sélectionnés pour l'analyse. L'objectif de ces études était de comparer le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs (CaP Cs) et/ou de cancers de la prostate (CaP) entre les biopsies ciblées et les biopsies systématisées

pour les études de Kasivisvanathan *et al.* (42) (groupe biopsies ciblées : n = 252 vs groupe biopsies systématisées : n = 248), Klotz *et al.* (43) (groupe biopsies ciblées : n = 227 vs groupe biopsies systématisées : n = 226) et Porpiglia *et al.* (44) (groupe biopsies ciblées : n = 107 vs groupe biopsies systématisées : n = 105), ou entre les biopsies ciblées plus systématisées et les biopsies systématisées dans l'étude de Zhang *et al.* (40) (groupe biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées : n = 81 vs groupe biopsies systématisées : n = 80).

Parmi ces études, celles de Porpiglia *et al.* (44) et Zhang *et al.* (40) étaient monocentriques et deux étaient (42, 43) multicentriques.

La présentation détaillée de chaque essai contrôlé randomisé figure en annexe 12 et annexe 13 et la synthèse globale des caractéristiques des patients et des modalités d'interventions dans ces études figure en annexe 14.

L'analyse de la qualité méthodologique de ces études et des critères d'hétérogénéité identifiés sont présentés ci-dessous.

### → **Hétérogénéité des études**

Ainsi, ces quatre études présentaient plusieurs éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité de sélection des patients, notamment sur les critères définissant la suspicion de cancer ;
- hétérogénéité de la force du champs magnétique (1,5 ou 3 T) de l'IRM réalisée avant les biopsies ciblées ;
- hétérogénéité de la version du score PIRADS utilisée pour l'interprétation des images d'IRM-mp ;
- hétérogénéité du mode de réalisation des biopsies ciblées (fusion cognitive, fusion d'images) ;
- hétérogénéité du nombre de carottes prélevées par lésion suspecte et/ou au total pour les biopsies ciblées ;
- hétérogénéité de la voie d'abord utilisée pour la réalisation des biopsies ciblées et systématisées ;
- hétérogénéité de la définition d'un cancer de la prostate cliniquement significatif.

### → **Qualité méthodologique**

La qualité méthodologique de ces études a été analysée selon la grille d'analyse de risque de biais RoB 2 de la collaboration Cochrane<sup>10</sup>. Cette grille distingue trois niveaux de risque de biais et cinq domaines de risque de biais.

*En ce qui concerne le risque de biais lié à la procédure de randomisation (cf. Tableau 3),*

- la procédure de randomisation était jugée adéquate dans trois études Kasivisvanathan *et al.*, Klotz *et al.* et Porpiglia *et al.* (42-44), tandis que l'étude de Zhang *et al.* (40) ne renseignait pas si la séquence d'attribution avait été dissimulée.

Au total, concernant le risque de biais lié à la procédure de randomisation, l'étude de Zhang *et al.* (40) présentait un risque incertain et les trois autres études (42-44) un risque faible.

*En ce qui concerne le risque de biais lié à la déviation par rapport à l'intervention allouée (cf. Tableau 3) :*

<sup>10</sup> <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>

- dans deux études Klotz *et al.* (43) et Porpiglia *et al.* (44), il n'y a pas eu de changement de groupe alloué. Dans l'étude de Kasivisvanathan *et al.* (42), 4,7 % des patients du groupe biopsies ciblées et 8 % de patients du groupe biopsies systématisées (dont 2,4 % ont eu une IRM) n'ont pas eu l'intervention allouée. Tandis que dans l'étude de Zhang *et al.* (40) ce critère n'était pas renseigné ;
- dans trois études (42-44), les analyses statistiques ont été réalisées en intention de traiter, tandis que dans l'étude de Zhang *et al.* (40) ce critère n'était pas renseigné.

Au total, concernant le risque de biais lié à la déviation par rapport à l'intervention allouée, les deux études de Klotz *et al.* et Porpiglia *et al.* (43, 44) présentaient un risque faible, l'étude de Kasivisvanathan *et al.* (42) un risque incertain et l'étude de Zhang *et al.* (40) un risque élevé.

*En ce qui concerne le risque de biais lié aux données manquantes (cf. Tableau 3) :*

- dans les deux études de Kasivisvanathan *et al.* (42) et Porpiglia *et al.* (44), le taux de patients exclus des analyses après randomisation était acceptable au regard de la différence de taux de détection de CaP Cs observée entre les deux groupes, tandis que dans l'étude de Klotz *et al.* (43), ce taux était jugé élevé. L'étude de Zhang *et al.* (40) ne présentait pas de flow chart et ne renseignait pas avoir exclu ou non des patients.

Au total, concernant le risque de biais lié aux données manquantes, les études de Klotz *et al.* et Zhang *et al.* (40, 43) présentaient un risque élevé et les deux autres (42, 44) un risque faible.

*En ce qui concerne le risque de biais lié à la mesure du critère de jugement (cf. Tableau 3) :*

- la lecture des biopsies par l'anatomopathologiste a été réalisée en aveugle du groupe alloué dans trois études (42-44), seule l'étude de Zhang *et al.* (40) ne renseignait pas ce critère.

Au total, concernant le risque de biais lié à la mesure du critère de jugement, l'étude de Zhang *et al.* (40) présentait un risque élevé et les trois autres études (42-44) un risque faible.


















*En ce qui concerne le risque de biais lié à la sélection du résultat rapporté (cf. Tableau 3) :*







- l'étude de Zhang *et al.* (40) n'énonçait pas de critère de jugement principal dans le plan d'analyse statistique, tandis que pour les trois autres études (42-44), ce critère était la proportion d'hommes dans chaque groupe ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate cliniquement significatif.

Au total, concernant le risque de biais lié à la sélection du résultat rapporté, l'étude de Zhang *et al.* (40) présentait un risque élevé et les trois autres études (42-44) un risque faible.



Tableau 3. Analyse des risques de biais des ECR sélectionnés selon RoB 2

Publications	Domaine 1 Procédure de randomisation	Domaine 2 Déviation par rapport à l'intervention allouée	Domaine 3 Données manquantes	Domaine 4 Mesures du critère de jugement	Domaine 5 Sélection du résultat rapporté	Risque global
Zhang <i>et al.</i> , 2022 (40)	 Pas d'information sur dissimulation de la séquence d'attribution	 Pas de flow chart présenté, pas d'exclusion de patients renseignée, pas d'info si analyse en ITT	 Pas de flow chart présenté, pas d'exclusion de patients renseignée	 Aveugle NR pour groupe alloué	 Pas de critère de jugement principal énoncé dans le plan d'analyse statistique	
Klotz <i>et al.</i> , 2021 (43)	 Pas d'information sur dissimulation de la séquence d'attribution	 Analyse en ITT, pas de changement de groupe alloué	 10,6 % (24/226) des patients du bras biopsies systématiques et 2,6 % (6/227) des patients dans le bras IRM. Différence de taux de détection de CaP Cs entre les deux bras de 5,2 %	 anatomopathologiste en aveugle du groupe alloué		
Kasivisvanathan <i>et al.</i> , 2018 (42)	 Pas d'information sur dissimulation de la séquence d'attribution	 Analyse en ITT et en ITT modifiée	 bras IRM : 2,7 % (7/252) des patients exclus après randomisation et bras biopsies systématiques : 5,2 % (13/248) des patients exclus	 Aveugle NR pour groupe alloué		

Publications	Domaine 1 Procédure de randomisation	Domaine 2 Déviation par rapport à l'intervention allouée	Domaine 3 Données manquantes	Domaine 4 Mesures du critère de jugement	Domaine 5 Sélection du résultat rapporté	Risque global
			Différence de taux de détection de CaP Cs entre les deux bras de 12 %			
Porpiglia <i>et al.</i> , 2017 (44)		 Analyse en ITT, pas de changement de groupe alloué	 bras IRM : 3,6 % (4/111) des patients exclus après randomisation et bras biopsies systématiques : 6,3 % (7/112) des patients exclus  Différence de taux de détection de CaP Cs entre les deux bras de 26 %	 anatomopathologiste en aveugle du groupe alloué		



## Résultats des essais contrôlés randomisés

### *Biopsies ciblées vs biopsies systématisées chez les patients candidats à une première série de biopsies*

Trois ECR, Kasivisvanathan *et al.* (42), Klotz *et al.* (43) et Porpiglia *et al.* (44), ont comparé les taux de détection de CaP et de CaP Cs entre deux groupes de patients, mais selon deux designs différents. En effet, les études de Kasivisvanathan *et al.* (42) et Klotz *et al.* (43) ont comparé ces taux de détection entre un groupe dans lequel les patients ont eu des biopsies ciblées à la suite de détection de lésions visibles à l'IRM (score PIRADS  $\geq 3$ ) mais pas de biopsies systématisées, et un groupe dans lequel les patients ont eu des biopsies systématisées (sans réalisation d'une IRM au préalable). Dans l'étude de Porpiglia *et al.* (44), les patients du groupe pour lesquels une IRM a été réalisée au préalable, ont eu des biopsies ciblées en cas de lésions visibles à l'IRM et des biopsies systématisées en l'absence de lésions visibles.

#### – Distribution des patients selon leur score PIRADS

Pour les trois études Kasivisvanathan *et al.* (42), Klotz *et al.* (43) et Porpiglia *et al.* (44), la distribution, des patients inclus selon leur score PIRADS était homogène. En effet, 12 à 22 % des patients présentaient un score PIRADS de 3 et 49 à 52 % des patients un score de 4 ou 5.

#### – Taux de détection de cancers cliniquement significatifs

Dans l'étude de Kasivisvanathan *et al.* (42), une différence significative de 12 % [4 ; 20] ( $p = 0,005$ , analyse en ITT) était observée pour la détection de CaP Cs entre le groupe biopsies ciblées par IRM (38 %) et le groupe biopsies standard (26 %). Dans l'étude de Klotz *et al.* (43), cette différence de taux de détection de CaP Cs observée était de 5,2 % [-3,4% ;  $\infty$ ]. La voie biopsies ciblées associées à l'IRM n'était pas inférieure à la voie standard (test de supériorité non statistiquement significatif,  $p = 0,27$ ) (cf. Tableau 4).

L'étude de Porpiglia *et al.* (44) montrait une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) des taux de détection de CaP Cs par les biopsies ciblées associées à l'IRM-mp (43,9 %) comparativement aux biopsies systématiques (18,1 %) (cf. Tableau 4).

#### – Taux de détection de cancers non cliniquement significatifs

Dans l'étude de Kasivisvanathan *et al.* (42), il y a eu moins de diagnostics de CaP non Cs dans le groupe biopsies ciblées (9 % (23/252)) comparé au groupe biopsies systématisées (22 % (55/252)), avec une différence absolue significative de -13 % ([-19 ; -7]  $p < 0,001$ ) (cf. Tableau 4).

Dans l'étude de Klotz *et al.* (43), une différence absolue significative de 11,6 % ([-18,2 % à -4,9 %] ;  $p < 0,001$ ) était observée (groupe biopsies ciblées par IRM (10,1 % (23/227)) vs groupe biopsies standard (21,7 % (49/226)) (cf. Tableau 4).

Les taux de détection de cancers non cliniquement significatifs observés dans l'étude de Porpiglia *et al.* (44) étaient de 6,5 % (7/107) pour le groupe biopsies ciblées et de 11,4 % (12/105) pour le groupe biopsies systématisées. Cette différence n'a pas été comparée à l'aide d'un test statistique mais la différence de ratio de détection globale CaP Cs/CaP entre les deux groupes (87 % vs 61,3 %) était statistiquement significative ( $p = 0,013$ ) (cf. Tableau 4).

Tableau 4. Comparaison des taux de détection des CaP Cs et CaP non Cs entre les biopsies ciblées et les biopsies systématisées

Auteur, Référence	Taux de détection de CaP Cs			Taux de détection de CaP non Cs		
	Biopsies ciblées	Biopsies systématisées	Différence ajustée ou absolue (DA) / Ratio de détection (RD)	Biopsies ciblées	Biopsies systématisées	Différence ajustée ou absolue (DA) / Ratio de détection (RD)
Kasivisvanathan <i>et al.</i> (42),	38 % (95/252)	26 % (64/248)	DA = 12 % [4 ; 20], p = 0,005	9 % (23/252)	22 % (55/248)	DA = -13 [-19 ; -7] p < 0,001
Klotz <i>et al.</i> (43),	34,8 % (79/227)	29,7 % (67/226)	5,2 % [-3,4 ; ∞] p=0.27	10,1 % (23/227)	21,7 % (49/226)	DA = 11,6 % [-18,2 ; 4,9] p < 0,001
Porpiglia <i>et al.</i> (44)	43,9 % (47/107)	18,1 % (19/105)	DA NR, p < 0,001	6,5 % (7/107)	11,4 % (12/105)	NR

➔ **Biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées vs biopsies systématisées chez les patients candidats à une première série de biopsies**

L'étude de Zhang *et al.* (40) a comparé les taux de détection de CaP et de CaP Cs chez des patients avec un score PIRADS  $\geq 3$  entre un groupe dans lequel les patients ont eu des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées et un groupe dans lequel les patients ont eu des biopsies systématisées seules.

- Distribution des patients selon leur score PIRADS : ce critère n'était pas renseigné dans cette étude.
- Dans cette étude (40), une augmentation significative ( $p = 0,004$ ) des taux de détection de CaP Cs par les **biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées (49,4 %) était observée comparativement à la biopsie systématique (27,5 %)**.
- Les taux de détection de cancers non cliniquement significatifs observés dans cette étude étaient de **8,6 % (7/81) pour le groupe biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées et de 15 % (12/80) pour le groupe biopsies systématisées seules**. Cette différence n'a pas été comparée à l'aide d'un test statistique mais la différence de taux de détection de CaP et de CaP Cs entre les deux groupes était statistiquement significative.

### 3.1.2. Patients avec biopsies antérieures négatives et suspicion persistante de cancer de la prostate

#### 3.1.2.1. Etudes diagnostiques appariées

##### Présentation des études sélectionnées et analyse critique

Quatre études prospectives publiées entre 2017 et 2022 incluant des patients avec biopsies antérieures négatives et suspicion persistante de cancer de la prostate ont été sélectionnées pour l'analyse. Il s'agissait de deux études diagnostiques appariées (45, 46) (des biopsies ciblées associées à des biopsies systématisées ont été réalisées pour chaque patient) et de

deux essais contrôlés randomisés (38, 41) (données issues du bras incluant des patients pour qui des biopsies ciblées associées à des biopsies systématisées ont été réalisées).

Dans l'étude de Gomez *et al.* (45) de 2022, l'objectif était de comparer le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs entre les biopsies ciblées et les biopsies systématisées chez des patients ayant eu des biopsies systématisées antérieures négatives et une suspicion persistante de CaP. L'étude d'Exterkate *et al.* (41) de 2020 comparait les taux de détection de CaP et de CaP Cs entre trois modalités de réalisation de biopsies ciblées (fusion cognitive vs fusion d'images vs directement dans l'IRM). L'étude de Mehmood *et al.* (46) de 2021 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des biopsies de la prostate par voie transpérinéale. Enfin, l'étude d'Alberts *et al.* (38) de 2018 évaluait le potentiel d'une stratégie diagnostique incluant l'IRM pour identifier de façon sélective des hommes âgés de 70 ans et plus, présentant un CaP de haut grade.

Parmi ces études, celles de Gómez-Ortiz *et al.* et de Mehmood *et al.* (45, 46) étaient monocentriques, et celles d'Alberts *et al.* et d'Exterkate *et al.* (38, 41) étaient multicentriques. Les études d'Alberts *et al.*, Exterkate *et al.* et Mehmood *et al.* (38, 41, 46) avaient inclus consécutivement leurs patients et l'étude de Gómez-Ortiz *et al.* (45) ne renseignait pas avoir inclus ses patients consécutivement.

La présentation détaillée de chaque étude diagnostique appariée figure en annexe 16 et en annexe 17, et la synthèse globale des caractéristiques des patients et des interventions dans ces études figure en annexe 18.

L'analyse de la qualité méthodologique de ces études et des critères d'hétérogénéité identifiés sont présentés ci-dessous.

### Hétérogénéité des études analysées

Ainsi, ces quatre études présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité de sélection des patients, notamment sur les critères définissant la suspicion de cancer ;
- hétérogénéité de la force du champs magnétique (1,5 ou 3 T) de l'IRM réalisée avant les biopsies ciblées ;
- hétérogénéité du mode de réalisation des biopsies ciblées (fusion cognitive ou fusion d'images) ;
- hétérogénéité du nombre de carottes prélevées par lésion suspecte et/ou au total pour les biopsies ciblées ;
- hétérogénéité de la voie d'abord utilisée pour la réalisation des biopsies ciblées et systématisées ;
- hétérogénéité de la définition d'un cancer de la prostate cliniquement significatif.

### Qualité méthodologique des études analysées

La qualité méthodologique de ces études a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés du QUADAS 2. Cette grille du QUADAS 2 distingue trois niveaux de risque de biais et quatre domaines de risque de biais ainsi qu'une appréciation de l'applicabilité (cf. chapitre 3.1).

*En ce qui concerne le risque de biais de sélection des patients :*

- l'étude de Gómez-Ortiz *et al.* (45) ne renseignait pas avoir inclus ses patients consécutivement tandis que l'étude de Mehmood *et al.* (46) renseignait ce critère et les deux autres avaient randomisé leurs patients (38, 41) ;
- les deux études de Gomez *et al.* et Mehmood *et al.* (45, 46) n'indiquaient pas avoir exclu ou non des patients.

Au total, concernant le risque de biais de sélection des patients, les deux études de Gómez-Ortiz *et al.* et de Mehmood *et al.* (45, 46) présentaient un risque incertain et les deux autres études (38, 41) un risque faible (cf. annexe 19).

*En ce qui concerne le risque de biais lié aux biopsies ciblées :*

- le délai entre la réalisation de l'IRM-mp et les biopsies ciblées, réalisées par fusion d'images ou cognitive, était inférieur à 3 mois dans une l'étude d'Exterkate *et al.* (41), légèrement supérieur à 3 mois ( $4,1 \pm 3,6$  mois) dans l'étude de Mehmood *et al.* (46) et non renseigné dans les deux autres études (38, 45) ;
- l'interprétation des biopsies ciblées par un anatomopathologiste a été réalisées en aveugle du type de biopsies (ciblées ou systématisées) dans une seule étude, celle d'Exterkate *et al.* (41), et les trois autres études (38, 45, 46) ne renseignaient pas ce critère.

Au total, concernant le risque de biais lié aux biopsies ciblées, trois études (38, 45, 46) présentaient un risque incertain et une étude (41) un risque faible (cf. annexe 19).

*En ce qui concerne le risque de biais lié aux biopsies systématisées :*

- les biopsies systématisées ont été réalisées après les biopsies ciblées et par le même opérateur dans trois études (41, 45, 46), ou avant les biopsies ciblées et en aveugle des images IRM dans la quatrième étude d'Alberts *et al.* (38) ;
- l'interprétation des biopsies ciblées par un anatomopathologiste a été réalisée en aveugle du type de biopsies (ciblées ou systématisées) uniquement dans l'étude d'Exterkate *et al.* (41), les trois autres études (38, 45, 46) ne renseignaient pas ce critère.

Au total, concernant le risque de biais lié aux biopsies systématisées, trois études (41, 45, 46) présentaient un risque élevé et l'étude d'Alberts *et al.* (38) un risque faible (cf. annexe 19).

*En ce qui concerne le risque de biais lié au flux et timing :*

- pour chacun des patients inclus dans ces quatre études, les biopsies ciblées et les biopsies systématisées ont été réalisées successivement ;
- dans les deux études de Gómez-Ortiz *et al.* et de Mehmood *et al.* (45, 46), les auteurs ne spécifiaient pas si des patients inclus dans l'étude ont été exclus des analyses, dans l'étude d'Exterkate *et al.* (41) le taux d'exclusion était inférieur à 10 % et dans l'étude d'Alberts *et al.* (38) ce taux était supérieur à 10 %.

Au total, concernant le risque de biais lié au flux et timing, l'étude d'Alberts *et al.* (38) présentait un risque élevé, les deux études de Gómez-Ortiz *et al.* et de Mehmood *et al.* (45, 46) un risque incertain et la dernière étude d'Exterkate *et al.* (41) un risque faible (cf. annexe 19).

*En ce qui concerne les préoccupations sur l'applicabilité :*

- pour la sélection des patients : les préoccupations sur l'applicabilité étaient élevées pour l'étude d'Alberts *et al.* (38) ayant inclus des patients invités à participer à un dépistage du PSA dans la population, et faibles pour les trois autres études (41, 45, 46);
- pour les modalités de réalisation et d'interprétation des biopsies ciblées : cette préoccupation était faible pour l'ensemble des études sélectionnées ;
- pour le diagnostic de la pathologie par les biopsies systématisées : cette préoccupation était jugée faible pour les quatre autres études analysées.

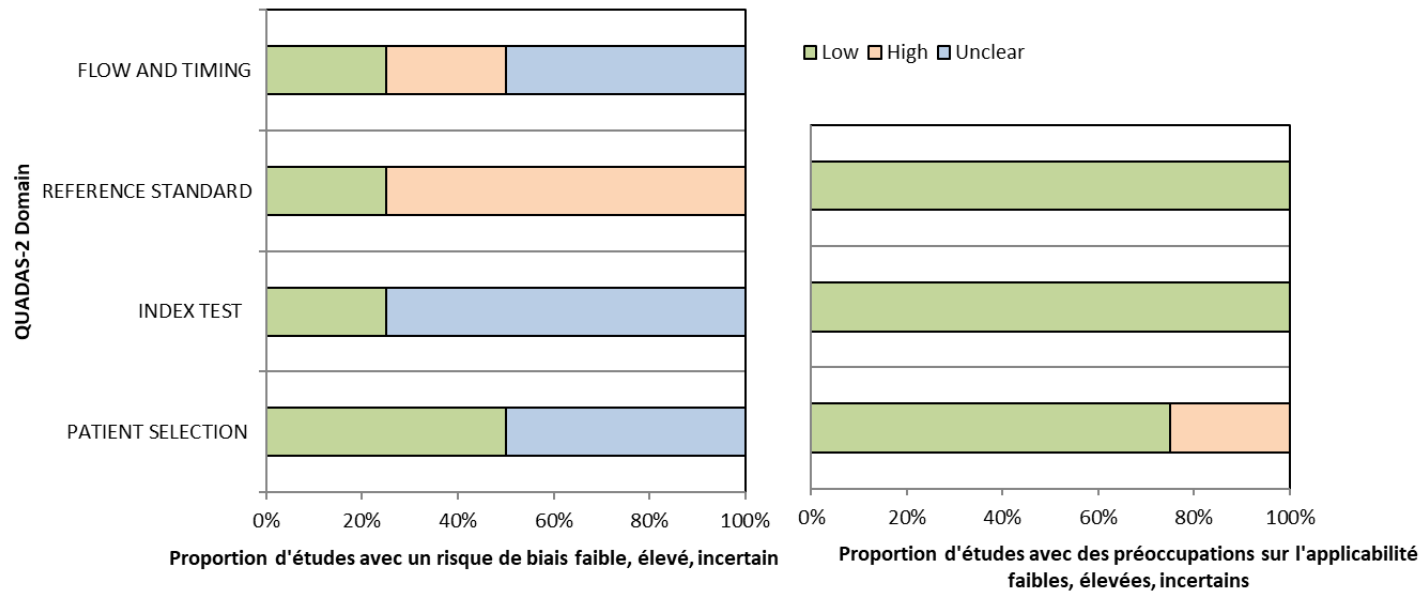
Les résultats d'analyse des risques de biais et des préoccupations concernant l'applicabilité pour les quatre études portant sur les patients avec biopsies antérieures négatives et suspicion persistante de cancer de la prostate sont présentés dans le Tableau 5 et la Figure 10 ci-dessous.

Tableau 5. Analyse des études selon l'échelle de qualité méthodologique QUADAS-2

Etudes	RISQUE DE BIAIS				PREOCCUPATIONS SUR APPLICABILITE		
	SELECTION DES PATIENTS	BIOPSIES CIBLEES	BIOPSIES SYSTEMATISEES	FLUX ET TIMING	SELECTION DES PATIENTS	BIOPSIES CIBLEES	BIOPSIES SYSTEMATISEES
Gomez-Ortiz et al., 2022	?	?	☹	?	😊	😊	😊
Mehmood al., 2021	?	?	☹	?	😊	😊	😊
Exterkate et al., 2020	😊	😊	☹	😊	😊	😊	😊
Alberts et al., 2017	😊	?	😊	☹	☹	😊	😊

😊 Risque faible ☹ Risque élevé ? Risque incertain

Figure 10. Graphique de synthèse du risque de biais et de préoccupations sur l'applicabilité établi à l'aide de l'outil QUADAS-2



## Résultats des études diagnostiques appariées comparant les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées vs les biopsies systématisées seules

Les résultats présentés ci-dessous sont issus des quatre études précédemment décrites qui ont inclus un total de 363 sujets avec biopsies antérieures négatives et suspicion persistante de cancer de la prostate. Les données relatives aux taux de détection des CaP Cs et CaP non Cs ont été compilées dans le cadre de méta-analyses.

### – Distribution des patients selon leur score PIRADS

Pour les trois études Alberts *et al.*, Exterkate *et al.* et Mehmood *et al.* (38, 41, 46) renseignant ce critère, la distribution des patients inclus, selon leur score PIRADS, était homogène. En effet, 21 à 29 % des patients présentaient un score PIRADS de 3, et 71 à 79 % des patients un score de 4 ou 5.

### – Taux de détection de cancers cliniquement significatifs

Le taux combiné de détection de CaP Cs par les biopsies systématisées seules était de 17 % IC 95 % [14 ; 22], avec une absence d'hétérogénéité inter-études ( $I^2$  0 %), et celui des biopsies ciblées seules de 28 % IC 95 % [19 ; 39], avec une forte hétérogénéité entre les études  $I^2$  78,3 %. En associant les biopsies ciblées aux biopsies systématisées, ce taux était de 31 % IC 95 % [24 ; 40], mais cette valeur était associée à une forte hétérogénéité inter-essais ( $I^2$  68 %).

Par ailleurs, la proportion de CaP Cs non détectée par les biopsies ciblées, mais détectée par les biopsies systématisées était de 2 % IC 95 % [1 ; 5], avec une faible hétérogénéité inter-études  $I^2$  9 %. Et inversement, la proportion de CaP Cs non détectée par les biopsies systématisées, mais détectée par les biopsies ciblées était de 10 % IC 95 % [4 ; 26], cette valeur était associée à une forte hétérogénéité inter-essais  $I^2$  83 %.

Pour ce qui concerne les taux de détection obtenus avec la modalité de biopsies ciblées, les résultats des études divergent entre eux, ce qui se traduit par une forte hétérogénéité statistique. Néanmoins, lorsque les résultats des études sont appréciés uns par uns, quel que soit le taux de détection initial de CaP Cs détecté par les biopsies systématisées, on observe une augmentation de ce taux de détection lorsque les biopsies ciblées sont associées aux biopsies systématisées.

Figure 11. Taux de détection de CaP Cs des biopsies systématisées seules

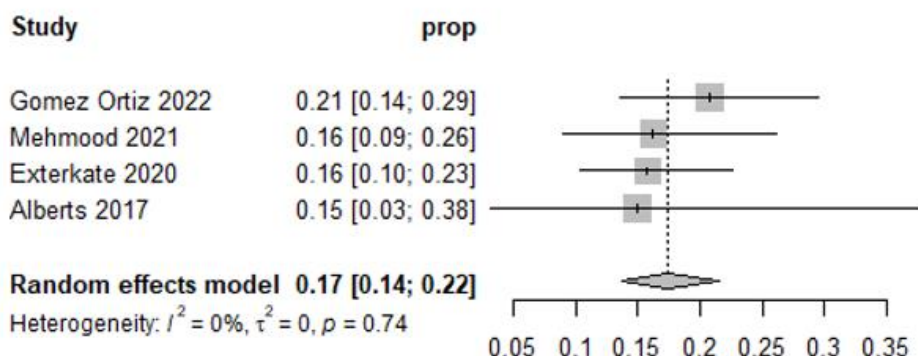




Figure 12. Taux de détection de CaP Cs des biopsies ciblées seules

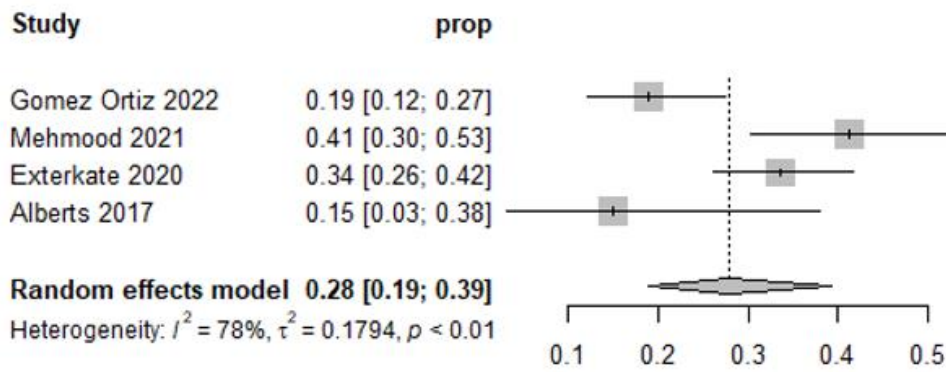


Figure 13. Taux de détection de CaP Cs des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées

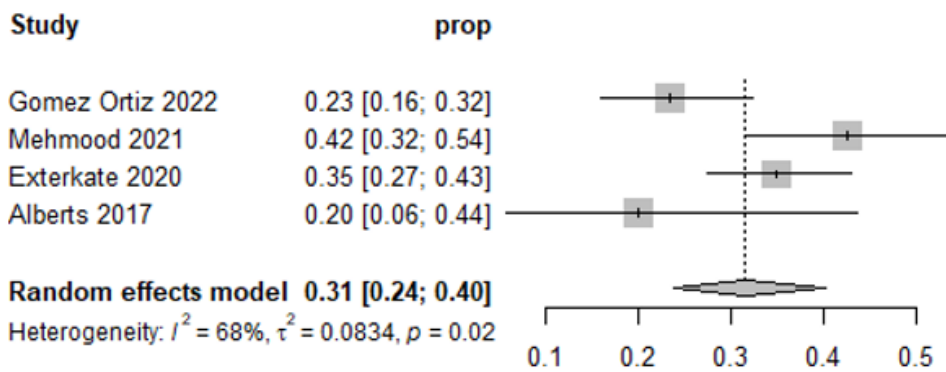


Figure 14. Proportion de CaP Cs non détectée par les biopsies ciblées mais détectée par les biopsies systématisées

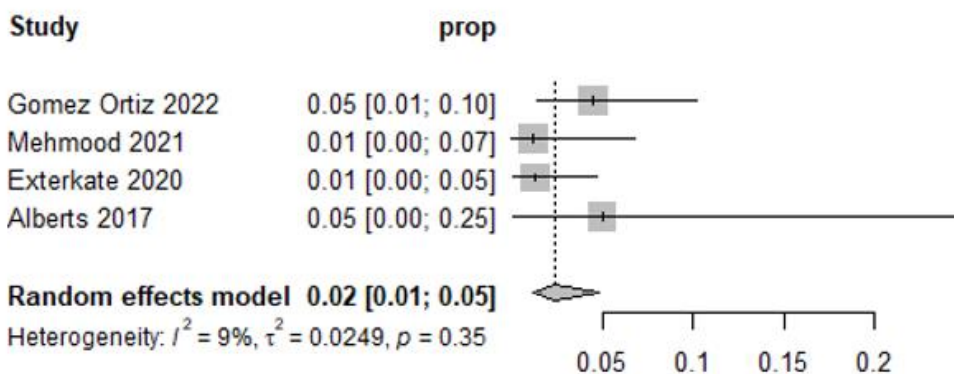
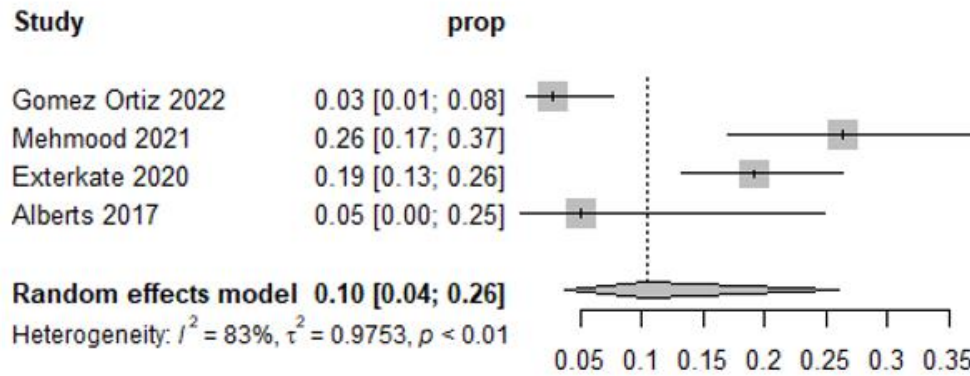


Figure 15. Proportion de CaP Cs non détectée par les biopsies systématisées mais détectée par les biopsies ciblées



– Taux de détection de cancers non cliniquement significatifs

Le taux de détection de CaP non Cs par les biopsies systématisées seules était de 15 % IC 95 % [12 ; 20], avec une absence d'hétérogénéité inter-études  $I^2$  0 %. Celui des biopsies ciblées seules de 11 % IC 95 % [7 ; 18], avec une forte hétérogénéité entre les études  $I^2$  69 %. En associant les biopsies ciblées aux biopsies systématisées, ce taux était de 21 % IC 95 % [16 ; 26], avec une hétérogénéité inter-études importante  $I^2$  53 %.

Figure 16. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies systématisées seules

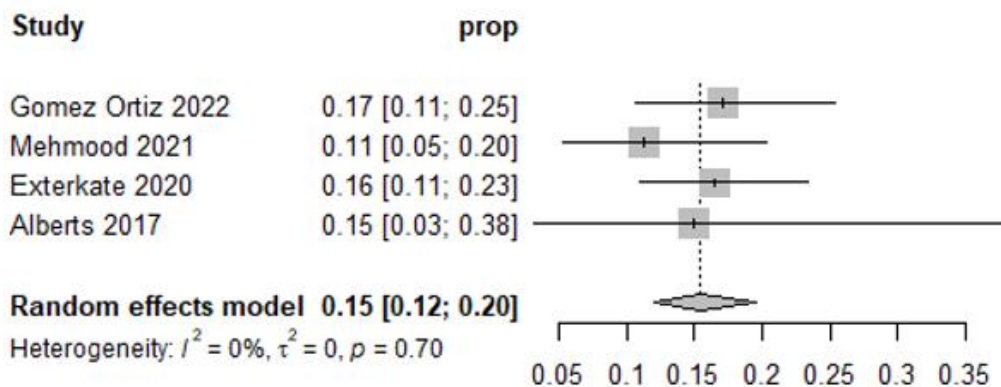


Figure 17. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies ciblées seules

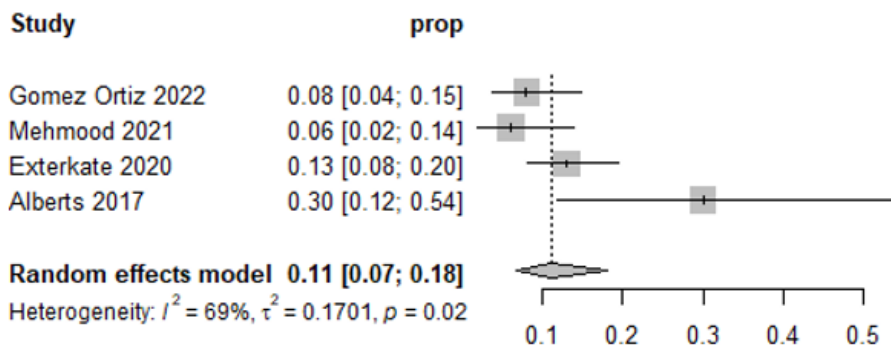
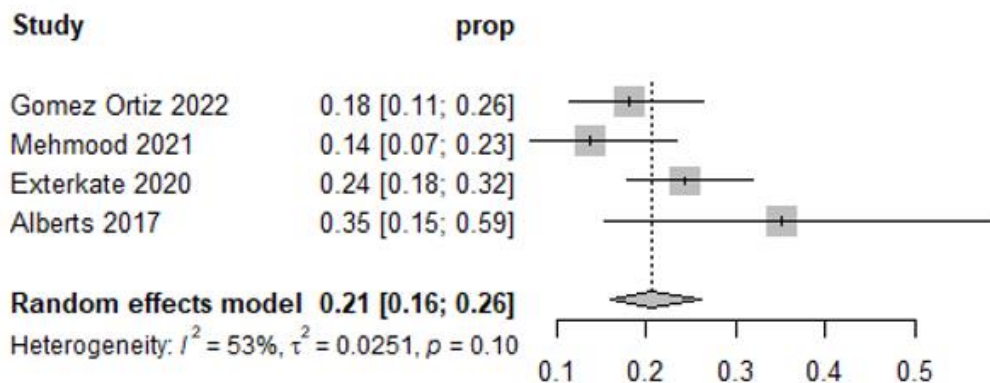


Figure 18. Taux de détection de CaP non Cs des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées



### 3.2. Comparaison des biopsies ciblées et/ou des biopsies systématisées vs la prostatectomie radicale

Parmi les études précédemment sélectionnées et analysées dans ce rapport, les quatre études de Exterkate *et al.* de 2020, Kasivisvanathan *et al.* de 2018, Pokorny *et al.* de 2014 et Van der Leest *et al.* de 2019 (34, 37, 41, 42) ont comparé pour un sous-groupe de patients (entre 40 et 131 patients selon les études) les résultats anatomopathologiques des biopsies ciblées et des biopsies systématisées à ceux de la prostatectomie radicale. Aucune de ces études n'a comparé les résultats des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées à ceux de la prostatectomie radicale. Parmi ces études, pour les trois d'Exterkate *et al.*, de Pokorny *et al.* et de Van der Leest *et al.* (34, 37, 41), les biopsies ciblées et systématisées ont été réalisées pour chaque patient, tandis que dans l'étude de Kasivanathan *et al.* (42), un groupe de patients ayant eu des biopsies ciblées a été comparé à un groupe de patients ayant eu des biopsies systématisées.

**Pour les biopsies ciblées comparées à la prostatectomie**, les taux de concordance étaient compris entre 44 % et 80 %. Les taux de sous-évaluation (score de Gleason ou groupe de grade plus élevé sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies) étaient compris entre 14,6 % et 35 %. Les taux de surévaluation (score de Gleason ou groupe de grade plus faible sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies) étaient compris entre 5,3 % et 37 %.

**Pour les biopsies systématisées comparées à la prostatectomie**, les taux de concordance étaient compris entre 32 % et 70,6 %. Les taux de sous-évaluation étaient compris entre 15 % et 38 %. Les taux de surévaluation (score de Gleason plus faible sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies) étaient compris entre 5,3 % et 37 %. Aucune de ces études n'a comparé statistiquement les différences de concordance de classement par rapport à la prostatectomie radicale entre ces deux modalités de réalisation des biopsies (ciblées vs systématisées). Les résultats détaillés de ces études sont présentés en annexe 21.

La recherche de la littérature a identifié deux méta-analyses des mêmes auteurs sur ce sujet. Seule la plus récente, celle de Weinstein *et al.* de 2023 (47), est présentée ici. Cette méta-analyse avait pour objectif de comparer les taux de concordance, de sous-évaluation (score de Gleason plus élevé sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies) et de surévaluation (score de Gleason plus faible sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies) entre les résultats anatomopathologiques des biopsies et ceux de la prostatectomie radicale, en examinant les résultats anatomopathologiques des biopsies systématisées, ciblées et combinées ainsi que ceux de la prostate. Par ailleurs, les auteurs ont cherché à analyser la pertinence clinique des différents types de sous-évaluation et de surévaluation.

Cette méta-analyse a inclus 26 études (dont sept d'une précédente méta-analyse réalisée par les mêmes auteurs (48)), portant le nombre de sujets à un total de 6 638 hommes. Pour chaque patient, une biopsie de la prostate et une prostatectomie radicale subséquente ont été réalisées. Des études de différents designs ont été sélectionnées. Il s'agissait de onze études diagnostiques appariées, un essai contrôlé randomisé et quatorze cohortes rétrospectives. Parmi ces études, treize ont réalisé des biopsies ciblées et systématisées chez les mêmes patients. Huit études ont comparé une cohorte de biopsies combinées appariées à une cohorte de biopsies systématisées seules, et cinq ont comparé une cohorte de biopsies systématisées seules à une cohorte de biopsies ciblées seules.

Parmi les études incluses dans cette méta-analyse, seulement deux études (49, 50) correspondaient aux critères de sélection de la littérature définis dans la présente évaluation (PICOT présenté au chapitre 2.2.2). Bien que leur design soit rétrospectif (mais avec inclusion consécutive des patients), ces deux études ont été analysées. Par ailleurs, la recherche de la littérature conduite après la période de recherche de cette méta-analyse a permis d'identifier deux autres études, celles de Kim *et al.* de 2021 (51) et de Suresh *et al.* de 2022 (52), dont le design était également rétrospectif (mais avec inclusion consécutive des patients). C'est pourquoi les résultats de cette méta-analyse (cf. Tableau 6) sont présentés à titre informatif faute de données de meilleure qualité.

Tableau 6. Résultats de la méta-analyse de Weinstein *et al.* de 2023 (47)

Comparaison par rapport à la prostatectomie radicale	Biopsies systématisées	Biopsies ciblées	Biopsies ciblées combinées aux biopsies systématisées	Différence de risque (DR)	Odds ratio
Taux de sous-évaluation (score de Gleason plus élevé sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies)	42 %	32 %	27 %	Biopsies ciblées vs systématisées DR : -0,09 [-0,11 ; -0,06], p < 0,001, Tau <sup>2</sup> = 0,01, p < 0,001  Biopsies combinées vs systématisées DR = 0,15 [-0,18 ; -0,13], p < 0,001, Tau <sup>2</sup> = 0,02, p < 0,001	Biopsies ciblées vs systématisées OR = 0,70 [0,63 ; 0,77], p < 0,001, Tau <sup>2</sup> = 0,32, p < 0,001  Biopsies combinées vs systématisées OR = 0,50 [0,45 ; 0,55], p < 0,01, Tau <sup>2</sup> = 0,38, p < 0,001
Taux de surévaluation (score de Gleason plus faible sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies)	10,7 %	12,1 %	18,6 %	Biopsies ciblées vs systématisées DR : NR  Biopsies combinées vs systématisées DR = 0,08 [0,06 - 0,10], p < 0,01, Tau <sup>2</sup> = 0,03, p = 0,26	Biopsies ciblées vs systématisées OR = 1,24 [1,05 ; 1,46], p = 0,012, Tau <sup>2</sup> = 0,04, p = 0,13  Biopsies combinées vs systématisées OR = 1,95 [1,68-2,27], p < 0,01, Tau <sup>2</sup> = 0,03, p < 0,001
Taux de concordance	45,5 %	55,2 %	54,4 %	Biopsies ciblées vs systématisées DR : NR  Biopsies combinées vs systématisées DR : NR	Biopsies ciblées vs systématisées OR = 1,35 [1,23 ; 1,49], p < 0,001, Tau <sup>2</sup> = 0,42, p < 0,001  Biopsies combinées vs systématisées OR = 1,43 [1,29 ; 1,59], p < 0,001, Tau <sup>2</sup> = 0,31, p < 0,001

Les quatre études (49-51, 52 ) identifiées (cf. Tableau 8), répondant aux critères de sélection, ont été publiées en 2021 et 2022 et ont inclus entre 83 et 222 patients. La présentation de ces études est détaillée en annexe 21. Les résultats d'analyse des risques de biais et des préoccupations concernant l'applicabilité pour les quatre études sont détaillés en annexe 21.

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux ci-dessous et en annexe 21.

L'étude d'Aslan *et al.* présentait les résultats de concordance vis-à-vis des prostatectomies selon le score ISUP (cf. Tableau 7) et ne renseignait pas les taux de concordance, sous-évaluation et surévaluation globaux des biopsies ciblées seules et des biopsies systématisées seules. Les résultats des trois autres études montraient une tendance à une augmentation des taux de concordance des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées en comparaison des biopsies systématisées seules et/ou des biopsies ciblées seules mais ces différences n'ont pas été testées statistiquement (cf. Tableau 8). Les taux de sous-évaluation des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées étaient inférieurs à ceux des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules mais ces différences n'ont pas été testées statistiquement. Dans deux études (51, 52 ) sur trois, les taux de surévaluation des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées étaient légèrement supérieurs à ceux des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules mais ces différences n'ont pas été testées statistiquement.

Tableau 7. Résultats de l'étude d'Aslan *et al.*, 2021 – comparaison des biopsies ciblées et/ou des biopsies systématisées vs la prostatectomie radicale selon le score ISUP

n = 127 patients	Biopsies systématisées	Biopsies ciblées	Biopsies ciblées combinées aux biopsies systématisées
<b>Taux de sous-évaluation (score de Gleason plus élevé sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies)</b>			
Global	NR	NR	20,5 %
ISUP 1	64,6 %	41,4 %	38,7 %
ISUP 2	25 %	25 %	21,6 %
ISUP 3	0 %	10,5 %	8,7 %
ISUP 4	0 %	11,1 %	9,1 %
ISUP 5	0 %	0 %	0 %
<b>Taux de surévaluation (score de Gleason plus faible sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies)</b>			
Global	NR	NR	22 %
ISUP 1	0 %	0 %	0 %
ISUP 2	8,3 %	14,6 %	13,7 %
ISUP 3	53,5 %	42,1 %	47,8 %
ISUP 4	60 %	42,1 %	54,6 %
ISUP 5	28,6 %	33,3 %	38,4 %
<b>Taux de concordance entre les biopsies et la prostatectomie</b>			
Global	NR	NR	57,7 %
ISUP 1	46,5 %	58,6 %	61,3 %
ISUP 2	66,7 %	60,4 %	64,7 %
ISUP 3	46,7 %	47,4 %	43,5 %
ISUP 4	40 %	44,4 %	36,4 %
ISUP 5	71,4 %	66,7 %	63,6 %

Tableau 8. Résultats des études originales – comparaison des biopsies ciblées et/ou des biopsies systématisées vs la prostatectomie radicale

Auteur, année, pays	Biopsies systématisées	Biopsies ciblées	Biopsies ciblées combinées aux biopsies systématisées
<b>Taux de sous-évaluation (score de Gleason plus élevé sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies)</b>			
Suresh <i>et al.</i> , 2022 (52) Etats-Unis n = 222 patients	36 %	36 %	24 %
Kim <i>et al.</i> , 2021 (53) Corée du Sud n = 83 patients	33,8 % GG ≥ 3 : 8,5 % GG ≥ 4 : 7,0 %	37,3 % GG ≥ 3 : 9 % GG ≥ 4 : 11,9 %	21,1 % GG ≥ 3 : 2,6 % GG ≥ 4 : 5,3 %
Andras <i>et al.</i> , 2021 (49) Roumanie n = 115 patients	24,5 %	34,9 %	20,9 %
<b>Taux de surévaluation (score de Gleason plus faible sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies)</b>			
Suresh <i>et al.</i> , 2022 (52) Etats-Unis n = 222 patients	11 %	11 %	15 %
Kim <i>et al.</i> , 2021 (53) Corée du Sud n = 83 patients	26,8 % GG ≤ 3 : 12,7 % GG ≤ 2 : 11,3 %	14,9 % GG ≤ 3 : 9 % GG ≤ 2 : 4,5 %	28,9 % GG ≤ 3 : 13,2 % GG ≤ 2 : 11,8 %
Andras <i>et al.</i> , 2021 (49) Roumanie n = 115 patients	15,1 %	19,8 %	17,4 %
<b>Taux de concordance</b>			
Suresh <i>et al.</i> , 2022 (52) Etats-Unis n = 222 patients	53 %	53 %	60 %
Kim <i>et al.</i> , 2021 (53) Corée du Sud n = 83 patients	39,4 %	47,8 %	50 %
Andras <i>et al.</i> , 2021 (49) Roumanie n = 115 patients	60,4 %	45,3 % (différence significative comparée aux biopsies systématisées p < 0,0001)	61,7 %



### 3.3. Comparaison des différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées

#### Présentation des essais contrôlés randomisés sélectionnés et analyse critique

Trois essais contrôlés randomisés (39, 54, 55), publiés entre 2019 et 2021, ont été sélectionnés pour l'analyse. Parmi ces études, les essais d'Izadpanahi *et al.* de 2021 et celui de Kruger-Stokke *et al.* de 2021 (39, 54) incluaient des patients candidats à une première série de biopsie de la prostate, et l'essai de Wegelin *et al.* de 2019 (55) incluait des patients avec des biopsies systématisées antérieures négatives et une suspicion persistante de cancer de la prostate.

L'objectif de ces études était de comparer le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs (CaP Cs) et/ou de cancers de la prostate (CaP) selon différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées (par fusion cognitive, par fusion d'images, ou directement dans l'IRM).

L'étude de Wegelin *et al.* (55) a comparé les taux de détection de cancers de la prostate (CaP) (critère de jugement principal) et de cancers de la prostate cliniquement significatifs (CaP Cs) entre les trois modalités de réalisation des biopsies ciblées (randomisation 1 :1 :1).

L'étude d'Izadpanahi *et al.* (39) avait pour objectif principal de comparer les taux de détection de CaP Cs entre un groupe de patients ayant eu des biopsies ciblées réalisées par fusion cognitive associées à des biopsies systématisées et un groupe de patients ayant eu des biopsies ciblées réalisées par fusion d'images associées à des biopsies systématisées.

L'étude de Krüger-Stokke *et al.* (54) a comparé les taux de détection de CaP Cs entre un groupe de patients ayant eu des biopsies ciblées réalisées directement dans l'IRM puis des biopsies systématisées réalisées deux semaines après et un groupe de patients ayant eu des biopsies ciblées réalisées par fusion cognitive associées à des biopsies systématisées.

Parmi ces ECR, celui de Krüger-Stokke *et al.* (54) était monocentrique et les deux autres (39, 55) étaient multicentriques.

La présentation détaillée de chaque essai contrôlé randomisé décrivant les caractéristiques des patients inclus ainsi que les détails concernant la réalisation des biopsies sont détaillés en annexe 21 et en annexe 23. L'analyse de la validité méthodologique de ces essais est présentée ci-dessous.

#### Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de ces essais contrôlés randomisés a été analysée selon la grille d'analyse de risque de biais RoB 2 de la collaboration Cochrane. Le risque global de ces études a été estimé faible pour l'étude d'Izadpanahi *et al.* (39), incertain pour l'étude de Wegelin *et al.* (55) et élevé pour l'étude de Krüger-Stokke *et al.* (54). L'analyse du risque de biais pour chaque essai et pour chaque domaine de la grille est détaillée en annexe 24.

Par ailleurs, une des limites de l'étude de Wegelin *et al.* (55), signalée par les auteurs, était le manque de puissance de l'étude dû à un nombre de participants recrutés inférieur au calcul du nombre de sujets nécessaires déterminé *a priori*.

#### Résultats

##### ➔ **Biopsies ciblées par fusion d'images associées ou non aux biopsies systématisées versus biopsies ciblées par fusion cognitive associées ou non aux biopsies systématisées**

Dans l'étude d'Izadpanahi *et al.* (39), une augmentation significative ( $p = 0,016$ ) du taux de détection de CaP Cs était observée dans le groupe biopsies ciblées par fusion d'images associées aux biopsies systématisées (33,3 %), comparativement au groupe biopsies ciblées par fusion cognitive associées

aux biopsies systématisées (19 %). Les taux de détection de CaP Cs observés dans cette étude étaient de 21,2 % (21/99) pour les biopsies ciblées par fusion d'images seules et de 11 % (11/100) pour les biopsies ciblées par fusion cognitives seules. Cette différence n'a pas été comparée à l'aide d'un test statistique (cf. annexe 25).

→ **Biopsies ciblées directement dans l'IRM versus biopsies ciblées par fusion d'images versus biopsies ciblées par fusion cognitive**

L'étude de Wegelin *et al.* (55) n'a pas mis en évidence de différence significative de taux de détection de CaP et de CaP Cs entre les trois modalités de réalisation des biopsies ciblées. Les taux de CaP Cs observés pour les biopsies ciblées réalisées directement dans l'IRM était de 32,5 % (25/77), de 34,2 % (27/79) pour les biopsies ciblées par fusion d'images et de 33,3 % (26/78) pour les biopsies ciblées par fusion cognitive ( $p > 0,9$ ) (cf. annexe 25).

→ **Biopsies ciblées directement dans l'IRM associées ou non aux biopsies systématisées versus biopsies ciblées par fusion cognitive associées aux biopsies systématisées :**

Dans l'étude de Krüger-Stokke *et al.* (54), les taux de détection de CaP Cs n'étaient pas significativement différents entre le groupe biopsies ciblées par fusion cognitive associées aux biopsies systématisées (68,4 %) et les biopsies ciblées réalisées directement dans l'IRM seules (57,7 %) ( $p = 0,34$ ) ou les biopsies ciblées réalisées directement dans l'IRM combinées aux biopsies systématisées (64,4 %) ( $p = 0,83$ ) (cf. annexe 25).

### 3.4. Comparaison des taux de complications entre les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées et les biopsies systématisées

Sept études diagnostiques appariées (27, 30, 33-35, 37, 46) parmi les études sélectionnées pour cette évaluation ont renseigné la nature et la fréquence des événements indésirables associés à la réalisation des biopsies ciblées couplées ou non aux biopsies systématisées. Les deux études de Rouvière *et al.* et d'Alkema *et al.* ont rapporté des taux d'événements indésirables sévères respectivement de 1,6 % (35) et de 3,7 % (27). Les trois autres études de Mehmood *et al.* de 2021, de Pokorny *et al.* de 2014 et de Van der Leest *et al.* de 2019 (34, 37, 46) ont rapporté des taux d'événements indésirables compris entre 2,8 % et 6,4 %. Les deux études d'Agostino *et al.* de 2019 et d'Elkhoury *et al.* de 2019 n'ont pas observé de complications (30) ou d'événements infectieux (33) associés aux biopsies. La nature des événements indésirables rapportés dans ces études est présentée en annexe 26.

Deux essais contrôlés randomisés ont renseigné la nature et la fréquence des événements indésirables survenus entre différents groupes de patients. La présentation détaillée de ces données figure en annexe 27.

L'ECR de Wegelin *et al.* de 2019 (56) a comparé la fréquence des événements indésirables entre trois groupes de patients (groupe biopsies ciblées seules directement dans l'IRM vs groupe biopsies ciblées par fusion d'images associées aux biopsies systématisées vs groupe biopsies ciblées par fusion cognitive associées aux biopsies systématisées). Dans cet ECR portant sur un total de 234 patients, aucun événement indésirable de grade 3 ou plus n'est survenu. Cette étude a mis en évidence une différence significative dans la survenue d'événements indésirables de grade 1 ou 2 entre les groupes (52,6 % groupe biopsies ciblées directement dans l'IRM, 70,9 % groupe fusion d'images et 84,7 % groupe fusion cognitive ( $p < 0,001$ )).

L'étude de Klotz *et al.* de 2021, (43) a renseigné les taux d'évènements indésirables entre un groupe de patients ayant eu des biopsies ciblées seules (136 patients PIRADS  $\geq 3$ ) et un autre groupe de patients ayant eu des biopsies systématisées seules (202 patients). Dans cette étude, 59 % des patients du groupe biopsies ciblées et 71 % des patients du groupe biopsies systématisées ont rapporté avoir eu au moins un effet indésirable. Parmi ces patients, 2,9 % des patients du groupe biopsies ciblées et 4,5 % des patients du groupe biopsies systématisées ont eu au moins un effet indésirable de grade  $\geq 3$ . La différence entre les deux groupes n'a pas été testée statistiquement.

Les données de deux autres ECR sont également présentés à titre informatif car ces études ont inclus des patients avec un score PIRADS 1 et 2 dans le groupe de patients chez qui une IRM a été réalisée (cf. annexe 27).

En effet, ces études ont comparé la fréquence des évènements indésirables entre :

- un groupe de patients ayant eu des biopsies ciblées associées à des biopsies systématisées pour les patients avec un score PIRADS  $\geq 3$  et des biopsies systématisées pour les patients avec un score PIRADS 1 - 2 en comparaison à un groupe de patients ayant eu des biopsies systématisées seules dans l'étude d'Eklund *et al.* de 2021 (57) ;
- un groupe de patients ayant eu des biopsies ciblées seules pour les patients avec un score PIRADS  $\geq 3$  et pas de biopsies systématisées pour les patients avec un score PIRADS 1 - 2 en comparaison à un groupe de patients ayant eu des biopsies systématisées seules (42).

### 3.5. Données de qualité de vie

Parmi les études précédemment sélectionnées et analysées dans ce rapport, deux études, celles de Kasivisvanathan *et al.* (42) et Klotz *et al.* (43) ont comparé la qualité de vie autodéclarée par les patients entre un groupe dans lequel les patients ont eu des biopsies ciblées à la suite de détection de lésions visibles à l'IRM (score PIRADS  $\geq 3$ ) mais pas de biopsies systématisées et un groupe dans lequel les patients ont eu des biopsies systématisées (sans réalisation d'une IRM au préalable). La qualité de vie autodéclarée par les patients a été mesurée à l'aide de l'EuroQoL-5D au départ et lors de visites de suivi. Dans ces deux études, aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la qualité de vie autodéclarée, mesurée au départ ou lors de la visite de suivi pour l'étude de Klotz *et al.* (43) et à 24 heures et 30 jours après l'intervention pour l'étude de Kasivisvanathan *et al.* (42).

### 3.6. Conditions de réalisation des biopsies ciblées

Les recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU « Actualisation 2022-2024 : Cancer de la prostate - Diagnostic et prise en charge de la maladie localisée »<sup>11</sup> précisent les conditions de réalisation des biopsies ciblées et systématisées. Des recommandations de la société française d'anesthésie et réanimation et de la société de pathologie infectieuse de langue française « Antibio-prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle » décrivent l'antibioprophylaxie recommandée pour la réalisation des biopsies prostatiques (58). Une synthèse de ces recommandations est retranscrite ci-dessous.

#### Compte-rendu de l'IRM-mp

Le compte rendu doit être détaillé avec :

- la mesure du volume prostatique et le calcul de la densité de PSA associée ;

<sup>11</sup> <https://www.urofrance.org/recommandation/french-afu-cancer-committee-guidelines-update-2022-2024-prostate-cancer-diagnosis-and-management-of-localised-disease/#bib0355>

- la description de chacune des zones suspectes (ou cibles) identifiées et analysées avec la dernière version du score PI-RADS disponible ;
- le bilan d’extension locorégional ;
- un schéma standardisé reprenant les cibles avec leur localisation et leur score de suspicion ;
- une planche résumée avec les images clefs nécessaire pour les biopsies ciblées.

### **Information du patient et recherche de facteurs de risque de complications**

L’AFU recommande d’informer au préalable le patient de l’objectif, des modalités de réalisation et les complications éventuelles des biopsies. L’interrogatoire doit rechercher les facteurs de risque de complications allergiques (latex, Lidocaïne<sup>®</sup>, antiseptiques, antibiotiques), hémorragiques (troubles innés ou acquis de la coagulation par prise d’anticoagulants ou d’antiagrégants plaquettaires) ou infectieuses (antécédents de prostatite, infection symptomatique de l’appareil urinaire ou génital, facteurs de risque de résistance aux quinolones). Il est recommandé d’éliminer, par un interrogatoire ciblé, une possible infection urinaire. En dehors d’une situation clinique pouvant faire évoquer une infection urinaire masculine, devant faire préférer le report des biopsies, il n’est pas recommandé de réaliser un ECBU avant biopsies de la prostate par voie endorectale (avis d’experts).

#### **Gestion du risque hémorragique**

Il est recommandé d’informer le patient du risque thrombotique et hémorragique et de lui expliquer la stratégie thérapeutique envisagée (cf. Tableau 9). La présentation par le patient d’un document précisant la pathologie à l’origine de la prescription du traitement antiagrégant ou anticoagulant, le type de stents dont il est porteur, et les traitements prescrits facilite l’évaluation et lui permet de participer à la décision. En raison de l’absence de démonstration de son efficacité, la transfusion prophylactique systématique de concentrés plaquettaires n’est pas recommandée.

#### **Antiagrégants plaquettaires**

Les biopsies prostatiques sont un geste à risque hémorragique faible à modéré. L’interrogatoire ciblé est l’outil à privilégier pour évaluer le risque hémorragique d’un patient sous antiagrégant plaquettaire, un bilan d’hémostase systématique n’est pas utile.

Les biopsies prostatiques peuvent être réalisées sous aspirine. La réalisation de biopsies prostatiques n’est pas recommandée sous clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor. En cas de traitement par clopidogrel seul, il est recommandé d’effectuer un relais par aspirine (avis d’experts).

En cas de bithérapie aspirine + autre antiagrégant (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), l’aspirine doit être poursuivie, et la durée d’arrêt du second antiagrégant la plus courte possible (avis d’experts).

Le délai d’interruption des traitements est précisé dans le Tableau 9 ([antiagrégants-plaquettaires-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien](#)).

**Tableau 9. Recommandations d'arrêt des principaux traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants avant une biopsie prostatique**

	Traitement	Délai arrêt	Relais	Biologie
Antiagrégants plaquettaires	Aspirine	Maintien	Non	Non
	Clopidogrel (Plavix®)	J-5	Aspirine	Non
	Prasugrel (Efient®)	J-7	Non*	Non
	Ticagrélor (Brilique®)	J-5	Non*	Non
Anticoagulants oraux directs	Rivaroxaban (Xarelto®)	J-3	Non	Non
	Apixaban (Eliquis®)	J-3	Non	Non
	Edoxaban (Lixiana®)	J-3	Non	Non
	Dabigatran (Pradaxa®)	DFG ≥ 50 ml/min J-4 DFG 30-50 ml/min J-5	Non	Non
Antivitamine K	Warfarine (Coumadine®)	J-5**	HBPM/HNF**	INR J-10 à J-7 J-1
	Fluindione (Previscan®)			
	Acenocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®)			

\* Traitement généralement non prescrit en monothérapie, l'aspirine est à poursuivre. \*\* Selon INR 7 à 10 j avant le geste, indication et nature de l'antivitamine K.

### Anticoagulants

Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant par antivitamine K peut être considéré comme élevé. Le délai d'interruption et relais éventuel dépend de la nature de l'antivitamine K, de son indication et de l'INR mesuré 7 à 10 jours avant et la veille de l'intervention.

La gestion des anticoagulants oraux directs (AOD) dépend du type de traitement et de la fonction rénale. Le Tableau 9 résume les recommandations d'arrêt et relais des principaux traitements. Il n'y a plus de place pour les relais anticoagulants ni pour la mesure des concentrations d'AOD sauf situations exceptionnelles. La reprise de l'anticoagulation à dose curative doit être envisagée dès que l'hémostase le permet (24-72h), et à dose prophylactique 6 heures après en cas de nécessité de thromboprophylaxie veineuse.

### Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie par fosfomycine-trométamol (3g per os) est recommandée en une dose unique au moins deux heures avant la réalisation de biopsies prostatiques par voie transrectale (Grade 1). En

cas d'allergie, l'option alternative est la ciprofloxacine (500 mg per os) en dose unique au moins deux heures avant la réalisation des biopsies (Grade 2) (58) 12.

L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée en cas de voie transpérinéale (avis d'expert).

### **Préparation rectale**

La préparation du rectum par un lavement évacuateur préopératoire n'est pas recommandée.

## **Réalisation des biopsies**

### **Anesthésie**

L'anesthésie recommandée est l'anesthésie locale (avis d'experts).

Par voie transrectale, une anesthésie locale par bloc périprostatique à la lidocaïne à 1 % est recommandée. La voie transrectale échoguidée avec l'utilisation d'une aiguille 22 G est la technique de choix. L'instillation intrarectale de gel anesthésiant est moins efficace que le bloc périprostatique. L'analgésie au MEOPA est possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé.

Les biopsies par voie transpérinéale peuvent également être réalisées sous anesthésie locale après injection d'anesthésique local en sous-cutané et en périprostatique, en superficie et en profondeur au niveau du noyau périnéal.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée en cas de mauvaise tolérance de l'anesthésie locale, de sténose anale, d'antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale.

### **Antisepsie cutanéomuqueuse**

Une préparation rectale à la povidone iodée a montré son intérêt lors de la réalisation de biopsies par voie transrectale pour réduire le risque infectieux. La préparation cutanée du périnée est recommandée lors de la réalisation de biopsies transpérinéales (grade faible). Le

---

<sup>12</sup> Ce chapitre a été actualisé en juin 2024 à la suite de la parution des recommandations de la SFAR et de la SPLIF. Lors de la consultation des parties prenantes, le CNP d'urologie avait informé la HAS de la publication à venir de ces recommandations.

Tableau 10 résume les précautions selon la voie d'abord utilisée.

### ***Voie transpérinéale versus transrectale***

La voie transpérinéale a montré son intérêt pour la réduction du risque d'infection post-biopsie (grade fort). Pour cette raison, cette voie d'abord doit être privilégiée chaque fois qu'elle est techniquement possible (grade faible).



Tableau 10. Résumé des précautions pré-biopsies – recommandations selon la voie d’abord.

	Voie transrectale	Voie transpérinéale	Grade
<b>Bilan pré-biopsie</b>			
ECBU	Non recommandé	Non recommandé	Faible
Bilan de coagulation (hors traitement coagulant)	Si anomalie de l’hémostase clinique	Si anomalie de l’hémostase clinique	Fort
<b>Préparation du patient</b>			
Lavement rectal évacuateur	Non recommandé	Non recommandé	Fort
Antiseptie	Recommandé (désinfection rectale à la povidone iodée)	Recommandé (préparation cutanée du périnée)	Fort
Antibioprophylaxie	Recommandé	Non recommandé	Fort

## Anatomopathologie

### Prise en charge des biopsies

Les éléments concernant la prise en charge des biopsies sont présentés dans le Tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11. Prise en charge des biopsies

<b>Par l’urologue</b>	<p>Biopsies adressées soit en flacons remplis de fixateur, soit en cassettes</p> <p>Flacons ou cassettes identifiés par site</p> <p>Au moins un flacon par sextant, un flacon par cible</p> <p>Nécessité de séparer les biopsies ciblées et les biopsies en sextant</p> <hr/> <p><b>Renseignements cliniques :</b> PSA, données du TR, éventuellement résultats de l’IRM, traitements antérieurs (radiothérapie, traitement focal, traitement hormonal, inhibiteurs de la 5 alpha réductase), notion de biopsies antérieures et résultats</p>
<b>Par le pathologiste</b>	<p>Pas plus de deux biopsies par cassette</p> <p>Au moins trois niveaux de coupe</p> <p>Coloration par l’HES (Hématoxyline, Eosine, Safran)</p> <p>En cas de doute sur un foyer tumoral, étude immunohistochimique en utilisant un anticorps dirigé contre les cellules basales et un anticorps dirigé contre les cellules tumorales (P504S), si possible en cocktail</p>

### Contenu du compte-rendu

Les données indispensables qui doivent figurer dans le compte-rendu anatomopathologique pour chaque site et chaque cible sont présentées dans le

Tableau 12 ci-dessous. Concernant les biopsies ciblées, un score ISUP global doit être précisé pour chaque cible, quel que soit le nombre de biopsies ciblée.

**Tableau 12. Données indispensables dans le compte-rendu anatomopathologique pour chaque site et chaque cible**

<b>En cas de cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Longueur de la biopsie</li><li>– Longueur de cancer</li><li>– Type histologique (acinaire, ductal, autre)</li><li>– Groupe de grading (score) ISUP en précisant le pourcentage de haut grade</li><li>– Préciser si :<ul style="list-style-type: none"><li>• Extension extra capsulaire</li><li>• Infiltration péri-nerveuse</li><li>• Invasion vasculaire</li><li>• Composante cribiforme en cas de grade 4</li><li>• Composante intra-ductale</li></ul></li></ul>
<b>En cas d'absence de cancer infiltrant</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Longueur de la biopsie</li><li>– Préciser si :<ul style="list-style-type: none"><li>• PIN de haut grade</li><li>• Foyer atypique type ASAP</li><li>• Carcinome intra-ductal isolé</li><li>• Prostatite marquée ou granulomateuse</li></ul></li></ul>

## 4. Synthèse de la consultation des experts

Les comptes-rendus de la consultation des experts sont présentés dans leur intégralité en annexe 28. Une synthèse de cette consultation est présentée ci-dessous.

### **Concernant les données issues de l'analyse de la littérature**

Les experts sont d'avis que les résultats de l'évaluation montrent un intérêt à associer les biopsies ciblées aux biopsies systématisées afin de mieux détecter les CaP Cs. Les patients, qui n'auraient pas été détectés par les biopsies systématisées seules, pourraient ainsi être pris en charge immédiatement sans attendre une nouvelle biopsie. Par ailleurs, selon les experts, l'augmentation concomitante du taux de détection de CaP non Cs ne représente pas un risque de surtraitement des patients (non Cs) étant donné qu'ils seront placés sous surveillance active. Un expert a précisé que depuis la mise en place de l'IRM avant la réalisation de biopsies, celles-ci ne sont plus systématiquement réalisées chez les patients sous surveillance active dont le suivi se fait désormais surtout par dosage de PSA et par la réalisation d'une IRM en cas de doute. Selon l'expert, parmi ces patients sous surveillance active, il n'y a plus beaucoup de patients pour lesquels le grade de lésions va évoluer en un CaP Cs. Grâce à l'IRM, il a ainsi été possible de ne plus réaliser de biopsies systématisées chez les patients avec un score PIRADS 1 ou 2, ce qui a permis de réduire le taux de détection de CaP non Cs chez ces patients. Actuellement, est également discutée la pertinence de ne pas réaliser de biopsies chez des patients avec un score PIRADS 3 répondant à des critères en faveur d'un faible risque de CaP Cs.

Les experts ont explicité certaines données de la littérature qui montrent une surestimation de grade entre un CaP Cs sur la biopsie et un CaP non Cs sur la prostatectomie. Selon les experts, cette situation n'est pas possible car la mise en évidence d'un haut grade (grades 4 ou 5), sur l'examen anatomopathologique des biopsies, indique que ce grade doit être nécessairement présent sur la prostatectomie. Les experts anatomopathologistes expliquent que cette situation de surévaluation résulterait principalement de biais dans les études qui n'auraient pas effectué de relecture centralisée des prélèvements biopsiques.

Les experts indiquent également que parmi les CaP Cs, il est tout aussi possible de surestimer le grade (ex : ISUP 3 sur le résultat des biopsies et ISUP 2 sur le résultat de la prostatectomie) que de le sous-évaluer (un résultat de CaP non Cs sur biopsies peut s'avérer cliniquement significatif sur le résultat de la prostatectomie). Cependant, les experts ont indiqué en exemple que le passage d'un score ISUP 2 sur les biopsies à un ISUP 3 sur la prostatectomie radicale ne devrait pas forcément changer la prise en charge mais changerait en revanche le pronostic. Pour les experts, le grade 4 est le grade charnière qui a un impact sur la prise en charge du patient.

### **Concernant les conditions de réalisation**

- Les experts ont rappelé que la stratégie de biopsies ciblées dépend aussi des résultats de l'IRM et de la qualité de l'IRM pour laquelle les radiologues ont une expertise très différente d'un centre à l'autre. L'interprétation d'une IRM prostatique nécessite une formation continue de la part du radiologue.
- Ils ont précisé que la fusion d'images permet une homogénéisation des pratiques. Elle minimise l'expérience de l'opérateur par rapport à la fusion cognitive, permet de raccourcir la courbe d'apprentissage et d'obtenir des résultats plus fiables, quel que soit l'opérateur.
- Les recommandations actuelles ne prennent pas position entre les deux modalités de réalisation des biopsies ciblées (par fusion cognitive ou par fusion d'images).

- La fusion rigide est plus rapide mais plus difficile à réaliser, tandis que la fusion élastique est plus longue mais plus facile et plus accessible pour les non-radiologues, c'est-à-dire les urologues.

Les experts ont indiqué se référer, en règle générale, aux dernières recommandations de l'Association française d'urologie (AFU) qui définissent les conditions de réalisation des biopsies ciblées. Pour l'antibioprophylaxie, celle recommandée par l'AFU est la prise de quinolones mais de nouvelles recommandations à venir d'ici la fin de l'année pourraient proposer une autre antibioprophylaxie. Les experts ont précisé que la résistance aux quinolones est dépendante de l'écologie bactérienne des centres dans lesquels les biopsies sont réalisées.

Les experts ont répondu ne pas avoir connaissance de publications sur la courbe d'apprentissage des biopsies ciblées. Cet apprentissage se fait par compagnonnage avec un senior. Le seul élément de repère, concernant la courbe d'apprentissage pour la réalisation des biopsies ciblées, pourrait être un DU de radio-urologie (spécialisation en imagerie) pour lequel serait indiqué le nombre d'actes à réaliser pour valider le DU.

## 5. Synthèse du point de vue des parties prenantes

Le point de vue de trois organismes professionnels (OP) (CNPU, G4 et CNPath) et de deux associations de patients (CER HOM et APCLP) ont été recueillis.

La consultation s'est déroulée entre le 6 octobre 2023 et le 30 octobre 2023 au moyen d'un questionnaire adressé à chacun des organismes professionnels et associations de patients.

Les réponses aux questionnaires figurent *in extenso* en annexe 29 du rapport. Ne figure ci-dessous que la synthèse des principaux commentaires.

### 5.1. Réponses des organismes professionnels

Le Conseil national professionnel d'oncologie et le Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire (CNPARMPO) ont été sollicités mais n'ont pas souhaité participer à cette évaluation.

#### Contenu d'évaluation et conclusions

*Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet du contenu de cette évaluation ?*

Le G4 (Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale) et le CNPU (Conseil national professionnel d'urologie) considèrent que l'analyse de la littérature est exhaustive. Les organismes professionnels ont néanmoins fait quelques remarques d'ordre général.

Le G4 a indiqué que la courbe d'apprentissage des biopsies ciblées par fusion d'images concerne le maniement du logiciel, qui varie d'un constructeur à un autre. Ils ont souligné que dans le cadre des DES de radiologie, les opérations de fusion logicielle sont enseignées, les radiologues sont donc formés à la pratique des biopsies ciblées par fusion d'images. Ils ont également précisé que les urologues assurent l'essentiel des biopsies en France, mais le geste est également réalisé dans quelques centres par des radiologues. Le CNPU a indiqué à cet égard que la courbe d'apprentissage des biopsies ciblées est d'environ 50 cas.

Le CNPU a signalé que, dans le rapport, la définition d'un CaP Cs inclue les ISUP 1 avec plus de trois biopsies positives, or aucun CaP ISUP 1 n'est actuellement considéré comme cliniquement significatif, et ce, quel que soit le nombre de biopsies envahies, ou la longueur tumorale par carotte. Le CNPU a identifié les études analysées dans le rapport d'évaluation qui incluaient cette définition d'un CaP Cs.

Sur le volet de l'antibioprophylaxie, le CNPU a fait part de recommandations à venir de la SFAR-AFU qui devraient proposer le Monuril (Fosfomycine trométamol) mais conseille néanmoins d'attendre la publication de cette recommandation avant de l'intégrer au rapport.

Le CNPU a par ailleurs proposé quelques modifications de forme à apporter au rapport, celles-ci ont été prises en compte dans la présente version.

*Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des conclusions provisoires de cette évaluation (cf. chapitre 6 du document) ?*

Les parties prenantes sont en accord avec les conclusions du rapport.

Le CNPU considère que les données relatives aux biopsies ciblées devraient être recueillies au sein d'un registre, et ce afin de permettre l'évaluation de leur impact sur la prise en charge des malades et

de conclure en conséquence sur leur utilité clinique. Les données collectées au sein de ce registre permettraient par ailleurs de définir la courbe d'apprentissage des biopsies ciblées, de montrer l'apport des échographes dotés de fusion d'image IRM par rapport à la fusion cognitive et d'émettre ainsi les recommandations qui y sont relatives.

### Remarques complémentaires

*Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?*

Les trois organismes professionnels n'ont pas émis de remarques complémentaires.

## 5.2. Réponses des associations de patients

L'ANAMACaP et la Ligue contre le cancer n'ont pas répondu à la sollicitation de la HAS.

*Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des conclusions provisoires de cette évaluation (cf. chapitre 6 du document) ?*

Les associations de patients sont en accord avec les conclusions provisoires du rapport.

*Quel est le degré de connaissance et d'information des patients sur la biopsie ciblée associée ou non à la biopsie systématisée dans le diagnostic du cancer de la prostate ?*

L'association CER HOM indique que la connaissance des patients de l'existence des possibilités de biopsies ciblées semble très faible, voire inexistante. Elle signale que l'annonce des résultats (score de Gleason, PIRADS, etc..) nécessitent une explication claire de la part du praticien.

*Lorsque la réalisation de biopsies est envisagée, l'information donnée au patient sur les limites de la technique (risque de sous-détection de tumeurs agressives et de sur-diagnostic de cancers indolents) ainsi que les risques et complications possibles vous semble-t-elle claire et adaptée pour permettre une prise de décision partagée ? Le recueil de consentement est-il réalisé dans les conditions optimales ?*

Les associations de patients n'ont pas répondu précisément à ces questions.

*Existe-t-il des attentes et/ou des demandes des patients concernant le diagnostic du cancer de la prostate ?*

L'association CER HOM estime que les résultats de cet examen, avec de très rares complications et souvent indolore pour le patient, lui apporte un bénéfice psychologique en lui permettant d'être informé de la présence ou non de cellules cancéreuses.

Les patients ont par ailleurs besoin de comprendre et d'assimiler le degré d'agressivité (score de Gleason) des lésions cancéreuses et si celles-ci sont localisées ou étendues.

L'APCLP indique que les demandes les plus fréquentes des patients concernant le diagnostic du CaP sont sur l'expression des termes utilisés, et parfois, sur ce qui n'est pas dit par le praticien.

L'APCLP rapporte le fait que les patients évoquent le souhait d'un dépistage du CaP dès 50 ans.

*Auriez-vous d'autres remarques générales à exprimer ?*

L'association CER HOM indique que le retour d'expérience des patients montre que les biopsies semblent être un acte dont l'intérêt est bien compris et l'examen bien supporté.

L'APCLP estime que la mise en œuvre des biopsies ciblées devrait permettre une meilleure détection des cancers indolents et à traiter, afin d'éviter les sous et surtraitements inutiles, suivis souvent d'effets délétères sur le ressenti et la qualité de vie du patient et de sa famille.



## 6. Synthèse et conclusion

L'objectif de ce rapport était d'évaluer la capacité des biopsies ciblées par fusion d'images à améliorer le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs et la caractérisation des lésions de la prostate dans les deux indications mentionnées ci-dessous. Deux stratégies diagnostiques seront ainsi comparées : i) biopsies ciblées vs biopsies systématisées, ii) biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées vs biopsies systématisées seules.

Les patients concernés sont ceux chez qui il existe une suspicion de cancer de la prostate établie sur la base d'un toucher rectal anormal et/ou des valeurs du marqueur sérique PSA anormales ou avec des facteurs de risques familiaux ou liés à l'origine ethnique (africaine, en particulier), qui sont :

- i) candidats à une première série de biopsies ;
- ii) candidats à des biopsies répétées (en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une première série de biopsies négatives), avec lésions suspectes visibles à l'IRM mp (PIRADS  $\geq$  3).

Les autres objectifs étaient d'évaluer :

- la fréquence et la nature des effets indésirables liés aux biopsies ciblées réalisées seules ou associées aux biopsies systématisées comparées à celles des biopsies systématisées ;
- l'utilité clinique des biopsies ciblées réalisées seules ou associées aux biopsies systématisées (sur la prise en charge des patients, la qualité de vie, leur survie) ;
- les conditions de réalisation des biopsies ciblées.

Sur la base de l'évaluation réalisée dans ce rapport dont la méthode a consisté i) en une analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique puis sélectionnée sur des critères explicites, ayant conduit à la réalisation de méta-analyses lorsque les données le permettaient, ii) au recueil de la position d'experts individuels, professionnels de santé impliqués dans le diagnostic du cancer de la prostate, iii) au recueil du point de vue de leurs organismes professionnels et associations de patients, la synthèse et les conclusions de la HAS sont les suivantes.

### Synthèse des résultats

#### *Qualité méthodique et hétérogénéité inter-études*

- Les études sélectionnées et analysées dans ce rapport étaient, pour la majorité, de faible niveau de preuve car elles présentaient un risque de biais élevé ou incertain.
- Ces études présentaient également des éléments d'hétérogénéité entre elles, concernant :
  - la sélection des patients, notamment sur les critères définissant la suspicion de cancer ;
  - la force du champ magnétique (1,5 ou 3 T) de l'IRM réalisée avant les biopsies ciblées ;
  - la version du score PIRADS utilisée pour l'interprétation des images d'IRM-mp ;
  - le mode de réalisation des biopsies ciblées (fusion cognitive, fusion d'images, directement dans l'IRM-mp) ;
  - le nombre de carottes prélevées par lésion suspecte et/ou au total pour les biopsies ciblées ;
  - la voie d'abord utilisée pour la réalisation des biopsies ciblées et systématisées ;
  - la définition d'un cancer de la prostate cliniquement significatif.

## Résultats des études comparant les taux de détection de CaP Cs et non Cs entre les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées vis-à-vis des biopsies systématisées seules

### Données issues de l'analyse de la littérature

**Chez des patients candidats à une première série de biopsies**, les résultats combinés des études diagnostiques appariées (quatorze études) montrent une forte hétérogénéité inter-études. Ces résultats suggèrent que les biopsies ciblées seules permettraient de détecter des taux de CaP Cs (38 % IC 95 % [30 ; 47]) proches de ceux détectés par les biopsies systématisées seules (36 % IC 95 % [29 ; 45]), tout en diminuant les taux de détection de lésions non cliniquement significatives (12 % IC 95 % [9 ; 16] vs 18 % IC 95 % [14 ; 21]). Ces résultats suggèrent également que la combinaison des biopsies ciblées avec les biopsies systématisées pourrait augmenter les taux de détection de CaP Cs (41 % IC 95 % [33 ; 50]). Cependant, cela aurait comme conséquence d'augmenter la détection des cancers non cliniquement significatifs (21 % IC 95 % [16 ; 26]). Le taux de CaP Cs détecté par les biopsies systématisées et non détecté par les biopsies ciblées était de 6 % (IC 95 % [4 ; 8]). Et inversement, le taux de CaP Cs détecté par les biopsies ciblées et non détecté par les biopsies systématisées était de 9 % (IC 95 % [7 ; 11]).

Deux ECR (42, 43) ont comparé les taux de détection de CaP Cs entre un groupe, dans lequel les patients ont eu des biopsies ciblées à la suite de lésions visibles à l'IRM (score PIRADS  $\geq$  3) mais pas de biopsies systématisées, et un groupe, dans lequel les patients ont eu des biopsies systématisées (sans réalisation d'une IRM au préalable). Dans un troisième ECR, les patients du groupe, pour lesquels une IRM a été réalisée au préalable, ont eu des biopsies ciblées en cas de lésions visibles à l'IRM, et des biopsies systématisées en l'absence de lésions visibles. Les résultats de ces trois ECR montrent une augmentation (significative pour deux études sur trois) des taux de détection de CaP Cs par les biopsies ciblées seules en comparaison des biopsies systématisées seules. Les taux de détection de CaP non Cs détectés par les biopsies ciblées seules étaient inférieurs (significativement dans deux études sur trois) à ceux des biopsies systématisées seules.

Un quatrième ECR a comparé les taux de détection de CaP et de CaP Cs chez des patients avec un score PIRADS  $\geq$  3 entre un groupe, dans lequel les patients ont eu des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées, et un groupe, dans lequel les patients ont eu des biopsies systématisées seules. Les résultats de cet ECR montrent une augmentation significative des taux de détection de CaP Cs par les biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées en comparaison des biopsies systématisées seules. Contrairement aux résultats des études diagnostiques appariées, le taux de détection de CaP non Cs détecté par les biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées était inférieur à celui des biopsies systématisées seules.

**Chez des patients avec biopsies antérieures négatives et suspicion persistante de cancer de la prostate**, les résultats combinés des études diagnostiques appariées (quatre études) montrent les mêmes tendances que les résultats des études chez les patients candidats à une première série de biopsies. Une forte hétérogénéité entre les études est retrouvée. Ces résultats suggèrent que les biopsies ciblées seules permettraient d'augmenter le taux de détection de CaP Cs (28 % IC 95 % [19 ; 39]), en comparaison des biopsies systématisées seules (17 % IC 95 % [14 ; 22]), tout en diminuant les taux de détection de lésions non cliniquement significatives (11 % IC 95 % [7 ; 18] vs 15 % IC 95 % [12 ; 20]). Ces résultats suggèrent également que la combinaison des biopsies ciblées avec les biopsies systématisées pourrait davantage augmenter les taux de détection de CaP Cs (31 % IC 95 % [24 ; 40]), en comparaison des biopsies systématisées seules. Cependant, cela aurait comme conséquence d'augmenter le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs (21 % IC 95 % [16 ; 26]). Le taux de CaP Cs détectés par les biopsies systématisées et non détectés par les biopsies

ciblées était de 2 % (IC 95 % [1 ; 5]). Et inversement, le taux de CaP Cs détectés par les biopsies ciblées et non détectés par les biopsies systématisées était de 10 % (IC 95 % [4 ; 26]).

Au total, les résultats des études qui comparent des taux de détection de cancers de la prostate (CaP) cliniquement significatifs (Cs) et CaP non Cs entre les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées et ceux des biopsies systématisées seules montrent que :

- les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées permettraient d'améliorer la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs, comparées aux biopsies systématisées seules ;
- les biopsies ciblées comparées aux biopsies systématisées diminueraient le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs ;
- l'association des biopsies ciblées aux biopsies systématisées augmenterait le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs (les données issues d'un ECR montraient néanmoins la tendance inverse, c'est-à-dire, une diminution de ce taux de détection de CaP non Cs).

### *Position des experts*

Les experts sont d'avis que les résultats de l'évaluation montrent un intérêt à associer les biopsies ciblées aux biopsies systématisées afin de mieux détecter les CaP Cs. Selon les experts, l'augmentation concomitante du taux de détection de CaP non Cs ne représente pas un risque de surtraitement des patients (non Cs), étant donné qu'ils seront placés sous surveillance active. Le suivi de ces patients se fait désormais surtout par dosage de PSA et la réalisation d'une IRM en cas de doute.

### ***Résultats des études évaluant les taux de concordance des résultats anatomopathologiques des biopsies ciblées et des biopsies systématisées vis-à-vis de la prostatectomie radicale***

#### *Données issues de l'analyse de la littérature*

Quatre études prospectives (deux ECR et deux études diagnostiques appariées), analysées dans ce rapport, ont également évalué pour un sous-groupe de patients les résultats de concordance entre les résultats anatomopathologiques des biopsies ciblées vis-à-vis de la prostatectomie radicale, et ceux des biopsies systématisées vis-à-vis de la prostatectomie radicale. Les résultats de ces études montrent, pour trois études sur quatre, que la concordance des résultats des biopsies ciblées vis-à-vis de la prostatectomie est meilleure que celle des biopsies systématisées. Dans trois études sur quatre, les taux de sous-évaluation des biopsies ciblées par rapport au résultat de la prostatectomie (score de Gleason plus élevé sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies) étaient inférieurs à ceux des biopsies systématisées. Dans deux études sur quatre, les taux de surévaluation (score de Gleason plus faible sur le résultat de la prostatectomie comparé aux biopsies) des biopsies ciblées par rapport au résultat de la prostatectomie étaient comparables à ceux des biopsies systématisées et dans deux autres études, ils étaient inférieurs ou supérieurs. Aucune de ces quatre études n'a utilisé une méthode statistique pour comparer ces différences de taux de concordance entre les biopsies ciblées et les biopsies systématisées vis-à-vis de la prostatectomie radicale.

Une méta-analyse incluant vingt-six études pour un total de 6 638 hommes montrait des taux légèrement plus élevés de surévaluation avec les biopsies ciblées en comparaison des biopsies systématisées et des taux de sous-évaluation plus faibles en comparaison des biopsies systématisées. Les

biopsies combinées montraient des taux plus élevés de surévaluation en comparaison des biopsies systématisées, et des taux de sous-évaluation plus faibles en comparaison des biopsies systématisées. Parmi les études incluses dans cette méta-analyse, seulement deux études correspondaient aux critères de sélection de la littérature définis dans la présente évaluation, c'est pourquoi les résultats de cette méta-analyse ne sont présentés qu'à titre informatif.

Les résultats de trois études rétrospectives (dont deux incluses dans la méta-analyse), évaluant également les résultats de concordance entre les résultats anatomopathologiques des biopsies ciblées vis-à-vis de la prostatectomie radicale et ceux des biopsies systématisées vis-à-vis de la prostatectomie radicale, montraient des résultats divergents entre les études. Ces trois études ont également présenté des résultats de concordance entre les biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées en comparaison des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules. Elles montraient une tendance à une meilleure concordance des résultats des biopsies combinées avec ceux de la prostatectomie par rapport aux biopsies systématisées seules et aux biopsies ciblées seules. Les taux de sous-évaluation des biopsies combinées étaient inférieurs à ceux des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules. Dans deux études sur trois, les taux de surévaluation des biopsies combinées étaient légèrement supérieurs à ceux des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules. Aucune de ces études n'a comparé statistiquement ces différences de taux de concordance entre les biopsies combinées et les biopsies systématisées seules et les biopsies ciblées seules vis-à-vis de la prostatectomie radicale.

Une étude, également rétrospective, incluant 127 patients, a comparé, les résultats de concordance du score ISUP vis-à-vis de la prostatectomie radicale pour les biopsies systématisées, les biopsies ciblées et les biopsies combinées. Les résultats de cette étude montraient que pour le score ISUP 1, les biopsies combinées avaient une meilleure concordance et un plus faible taux de sous-évaluation vis-à-vis de la prostatectomie radicale en comparaison des biopsies ciblées et des biopsies systématisées. Pour les autres scores ISUP, les résultats étaient divergents et ne permettaient d'émettre aucune conclusion.

Au total, les résultats des études comparant les résultats anatomopathologiques des biopsies ciblées vis-à-vis de ceux de la prostatectomie radicale sont hétérogènes et ne permettent de conclure avec confiance sur le degré de concordance des résultats. En l'absence de données robustes, il n'est pas possible de conclure que la biopsie ciblée associée ou non aux biopsies systématisées permet, au-delà d'une classification en CaP Cs et non CS, une caractérisation plus précise des stades ISUP des cancers en comparaison des biopsies systématisées seules.

### **Position des experts**

Devant ces résultats, les experts ont indiqué que le classement d'un cancer comme cliniquement significatif sur la biopsie mais non cliniquement significatif sur la prostatectomie n'est pas possible car la mise en évidence d'un haut grade (grades 4 ou 5 cliniquement significatifs), sur l'examen anatomopathologique des biopsies, indique que ce grade doit être nécessairement présent sur la prostatectomie. En revanche, il est possible de sous-évaluer le grade et un résultat de CaP non Cs sur biopsies peut s'avérer cliniquement significatif sur le résultat de la prostatectomie.

Par ailleurs, parmi les CaP Cs, il est tout aussi possible de surestimer le grade que de le sous-évaluer (ex : ISUP 3 sur le résultat des biopsies et ISUP 2 sur le résultat de la prostatectomie et vice-versa). Cependant, les experts ont indiqué en exemple, que le passage d'un score ISUP 2 sur les biopsies à

un ISUP 3 sur la prostatectomie radicale ne devrait pas forcément changer la prise en charge, mais changerait en revanche le pronostic. Pour les experts, le grade 4 est le grade charnière qui a un impact sur la prise en charge du patient.

### **Comparaison des différentes modalités de réalisation des biopsies ciblées**

Les données disponibles (seulement trois études de design différents) étaient insuffisantes pour apprécier cette comparaison. Cependant, les experts étaient d'avis que la fusion d'images permet une homogénéisation des pratiques en minimisant l'expérience de l'opérateur par rapport à la fusion cognitive, ce qui permet d'obtenir des résultats plus fiables, quel que soit l'opérateur.

### **Données d'utilité clinique**

La recherche de la littérature n'a pas identifié de données permettant de démontrer que la réalisation de biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées a un impact favorable sur la prise en charge des patients (apprécié au travers de l'amélioration de la survie et/ou de la qualité de vie).

### **Données de sécurité**

Les données disponibles montrent la survenue d'événements indésirables, majoritairement de grade 1 ou 2, associés à la réalisation des biopsies ciblées combinées ou non aux biopsies systématisées. Néanmoins, cette évaluation met en évidence l'absence de données de la littérature provenant d'ECR comparant la fréquence de survenue d'événements indésirables associés aux biopsies ciblées combinées aux biopsies systématisées en comparaison des biopsies systématisées seules.

### **Condition de réalisation des biopsies ciblées**

Les dernières recommandations de l'Association française d'urologie (AFU) définissent les conditions auxquelles il convient de se référer pour une réalisation des biopsies ciblées dans les conditions optimales d'efficacité et de sécurité. Ces recommandations abordent les éléments suivants :

- le contenu du compte-rendu de l'IRM-mp ;
- l'information du patient et la recherche de facteurs de risque de complications (gestion du risque hémorragique, anticoagulants, antiagrégants plaquettaires) ;
- l'antibioprophylaxie ;
- l'anesthésie ;
- l'antisepsie cutanéomuqueuse ;
- la voie d'abord (transrectale ou transpérinéale) ;
- la prise en charge des biopsies ;
- le contenu du compte-rendu anatomopathologique.

Ces recommandations ne précisent cependant pas la courbe d'apprentissage, ni le type de formation continue requise pour la mise en œuvre de la fusion d'images IRM/Echo dans les biopsies ciblées de la prostate.

Les experts ont indiqué se référer à ces recommandations.

### **Position des parties prenantes**

Les parties prenantes sont en accord avec les conclusions du rapport. Le CNPU considère que les données relatives aux biopsies ciblées devraient faire l'objet d'un registre, et ce, afin de permettre l'évaluation de leur impact sur la prise en charge des malades et de conclure en conséquence sur leur utilité clinique. Les données collectées permettraient par ailleurs de définir la courbe



d'apprentissage des biopsies ciblées, de montrer l'apport des échographes dotés de fusion d'image IRM par rapport à la fusion cognitive et d'émettre ainsi les recommandations qui y sont relatives.

## Conclusion

**En préambule, la HAS souhaite rappeler qu'elle ne recommande pas le dépistage systématique du cancer de la prostate en population générale.**

**Les conclusions de ce rapport concernent les patients avec une suspicion de cancer de la prostate établie sur la base d'un toucher rectal anormal et/ou des valeurs du marqueur sérique PSA anormales ou avec des facteurs de risques familiaux ou liés à l'origine ethnique, avec lésions suspectes visibles à l'IRM-mp (PIRADS  $\geq$  3), candidats aux biopsies.**

Au regard de l'analyse critique de la littérature, des opinions des experts professionnels et des positions des parties prenantes consultés :

### **Les biopsies ciblées seules :**

- amélioreraient la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs comparées aux biopsies systématisées seules ;
- diminueraient le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs comparées aux biopsies systématisées seules.

### **Les biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées :**

- amélioreraient la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs en comparaison des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules ;
- augmenteraient le taux de détection de cancers non cliniquement significatifs en comparaison des biopsies systématisées seules et des biopsies ciblées seules.

**D'après les experts, considérant le bénéfice global de cette modalité de biopsie qui permettrait de détecter plus de CaP Cs, l'augmentation du taux de CaP non Cs ne constituerait pas un inconvénient en soi, du fait que** ces patients sont placés sous surveillance active et ne sont ainsi pas exposés à **un risque de surtraitement**. De plus, l'évolution des pratiques depuis l'introduction de l'IRM a permis d'espacer la réalisation de biopsies de suivi en l'absence de lésions visibles à l'IRM et de progression des autres critères de surveillance (PSA et toucher rectal).

**Concernant l'amélioration attendue de la caractérisation des lésions de la prostate (selon la classification ISUP) grâce à la réalisation des biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées, les résultats des études comparant les résultats anatomopathologiques des biopsies vis-à-vis de ceux de la prostatectomie radicale sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure avec confiance sur le degré de concordance des résultats.** En l'absence de données robustes, il n'est pas possible de conclure dans quelle mesure les biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées permettraient, **au-delà d'une classification en CaP CS et non Cs**, une caractérisation plus précise des stades ISUP des cancers en comparaison des biopsies systématisées seules.

Concernant la sécurité des biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées, les évènements secondaires recueillis dans le cadre de cette analyse sont principalement légers à modérés.

Concernant l'évaluation de l'**utilité clinique** de cet acte, **il n'a pas été identifié de données** permettant de démontrer que la réalisation des biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées a un impact favorable sur la prise en charge des patients (apprécié au travers de l'amélioration de la survie et/ou de la qualité de vie).

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments (hétérogénéité et manque de robustesse des résultats, position favorable des experts et parties prenantes), la HAS estime que la réalisation des biopsies ciblées associées aux biopsies systématisées présenterait une balance performance/risque favorable et pourrait être indiquée pour détecter les cancers de la prostate en cas de lésions suspectes visibles à l'IRM-mp (PIRADS  $\geq 3$ ) dans les deux indications évaluées : i) les patients candidats à une première série de biopsies ou ii) à des biopsies répétées (en cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une première série de biopsies négatives).**

Concernant les **conditions de réalisation des biopsies ciblées**, celles-ci sont décrites dans les **dernières recommandations de l'Association française d'urologie** et celles de la société française d'anesthésie et réanimation et de la société de pathologie infectieuse de langue française pour ce qui concerne l'antibioprophylaxie recommandée pour la réalisation des biopsies prostatiques. Toutefois, la courbe d'apprentissage des biopsies ciblées réalisées par fusion d'images « IRM-échographie » avec recalage informatique reste à être définie par les professionnels.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, la décision de réaliser des biopsies ciblées doit reposer sur une décision médicale partagée entre les professionnels de santé et le patient. Cette décision doit se fonder sur une information claire et loyale des patients sur l'intervention, ses risques et ses complications. Le patient doit être informé que l'ajout des biopsies ciblées aux biopsies systématisées permet d'augmenter le taux de détection de cancers de la prostate cliniquement significatifs, mais augmente également le taux de détection de cancers de la prostate non cliniquement significatifs, ce qui peut nécessiter la mise en œuvre d'une surveillance active. Il doit en outre être informé des modalités pratiques de cette surveillance, notamment la nature des examens requis et leur fréquence.

Enfin, un registre national sur les cancers localisés de la prostate va être mis en place par le CNP d'urologie et la FSM. Ce registre permettra de collecter des données afin d'estimer d'une part, la faisabilité et l'applicabilité des biopsies ciblées, et d'autre part, si la réalisation de biopsies ciblées associées ou non aux biopsies systématisées permet une caractérisation plus précise des stades ISUP en comparaison des biopsies systématisées seules. Par ailleurs, le recueil des données de suivi à long terme au sein de ce registre permettra d'évaluer le taux de patients sous surveillance active chez qui sera détecté ultérieurement un CaP Cs.



# Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Détection précoce du cancer de la prostate. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_prostate\\_vfinale.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf)
2. Grenier N, Devonec M. Imagerie de la prostate normale, de l'hyperplasie bénigne et de la pathologie inflammatoire. *J Radiol* 2006;87(2, Part 2):165-87.  
[https://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363\(06\)73992-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363(06)73992-0)
3. Collège français des pathologistes. Tumeurs de la prostate - Item 307 (ex item 156) Paris: CoPath; 2013.  
[http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_33/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_33/site/html/cours.pdf)
4. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2019.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
5. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de la prostate. Guide ALD. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_30\\_guide\\_prostate\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf)
6. Institut national du cancer. Les traitements des cancers de la prostate. Paris: INCa; 2016.  
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-de-la-prostate>
7. Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, *et al.* French AFU cancer committee guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. *Prog Urol* 2022;32(15):1275-372.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2022.07.148>
8. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2021;79(2):243-62.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
9. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline. London: NICE; 2019.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133>
10. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, *et al.* Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-34.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
11. Haider M, Brown J, Chin J, Loblaw A, Perlis N, Schieda N. Multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. Guideline 27-2 Version 2. Toronto: Cancer Care Ontario; 2021.  
<https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc27-2%20v2f.pdf>
12. Bjurlin MA, Carroll PR, Eggener S, Fulgham PF, Margolis DJ, Pinto PA, *et al.* Update of the standard operating procedure on the use of multiparametric magnetic resonance imaging for the diagnosis, staging and management of prostate cancer. *J Urol* 2020;203(4):706-12.  
<https://dx.doi.org/10.1097/ju.0000000000000617>
13. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. Version 2.2020. Plymouth: NCCN; 2020.
14. British Columbia Ministry of Health. Prostate cancer part 1: diagnosis and referral in primary care ; 2020.  
<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/prostate-cancer-part-1>
15. Haider MA, Yao X, Loblaw A, Finelli A. Evidence-based guideline recommendations on multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer: a Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J* 2017;11(1-2):E1-E7.  
<https://dx.doi.org/10.5489/cuaj.3968>
16. Rendon RA, Mason RJ, Marzouk K, Finelli A, Saad F, So A, *et al.* Canadian urological association recommendations on prostate cancer screening and early diagnosis. *Can Urol Assoc J* 2017;11(10):298-309.  
<https://dx.doi.org/10.5489/cuaj.4888>
17. Rouvière O. Faut-il réaliser une IRM multiparamétrique avant chaque biopsie de prostate ? *Bull Epidémiol Hebdo* 2016;39-40:706-11.
18. Renard-Penna R, Mozer P, Lunelli L, Cussenot O. Place de l'imagerie IRM, des biopsies en fusion d'image et des nouveaux marqueurs dans la stratégie diagnostique des cancers de la prostate. *Presse Med* 2017;46(10):928-34.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.03.017>
19. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. *Clin Radiol* 2017;72(8):665-79.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.02.010>
20. Omer A, Lamb AD. Optimizing prostate biopsy techniques. *Curr Opin Urol* 2019;29(6):578-86.  
<https://dx.doi.org/10.1097/MOU.0000000000000678>
21. Fiard G, Mallet R, Cormier L, Descotes JL, Defontaine J, Coloby P, *et al.* Biopsies ciblées de la prostate par fusion échographie-IRM : quel dispositif choisir en 2018 ? *Prog Urol* 2018;28(3):F66-F71.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.fpurol.2018.06.002>
22. Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. *Prog Urol - FMC* 2014;24(1):F13-F5.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.fpurol.2013.06.004>
23. Tuppin P. Vers une évolution des pratiques de détection et de prise en charge du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus en France (2009-2014) ? *Bull Epidémiol Hebdo* 2016;9:156-63.

24. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has\\_methode\\_generale\\_actes\\_08\\_03\\_2018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf)
25. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Pertinence de l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique dans l'investigation diagnostique du cancer de la prostate. IRMmp et diagnostic du cancer de la prostate. Québec: INESSS; 2021.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_IRMmp\\_Prostate\\_Avis.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_IRMmp_Prostate_Avis.pdf)
26. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2019; Issue 4: CD012663.  
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012663.pub2>
27. Alkema NG, Hoogeveen S, Cauberg ECC, Witte LPW, van 't Veer-Ten Kate M, de Boer E, *et al.* Magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsy compared with systematic prostate biopsy in biopsy-naïve patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol Open Sci* 2022;44:125-30.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.euros.2022.08.005>
28. Alqahtani S, Zhang X, Wei C, Zhang Y, Szweczyk-Bieda M, Wilson J, *et al.* Predicting the performance of concurrent systematic random biopsies during image fusion targeted sampling of multi-parametric mri detected prostate cancer. A prospective study (PRESET Study). *Cancers* 2021;14(1).  
<https://dx.doi.org/10.3390/cancers14010001>
29. Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, Toma M, Torsev G, Renner T, *et al.* Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naïve patients. *BJU Int* 2018;121(1):53-60.  
<https://dx.doi.org/10.1111/bju.14017>
30. D'Agostino D, Mineo Bianchi F, Romagnoli D, Corsi P, Giampaoli M, Schiavina R, *et al.* Comparison between "In-bore" MRI guided prostate biopsy and standard ultrasound guided biopsy in the patient with suspicious prostate cancer: Preliminary results. *Arch Ital Urol Androl* 2019;91(2).  
<https://dx.doi.org/10.4081/aiua.2019.2.87>
31. Delongchamps Nicolas B, Portalez D, Bruguière E, Rouvière O, Malavaud B, Mozer P, *et al.* Are magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound guided targeted biopsies noninferior to transrectal ultrasound guided systematic biopsies for the detection of prostate cancer? *J Urol* 2016;196(4):1069-75.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.04.003>
32. Demirtas T, Gur A, Golbasi A, Sonmez G, Tombul ST, Demirtas A. A prospective study and single-center experience: effectivity of fusion prostate biopsy in biopsy-naïve patients. *Cureus* 2021;13(10):e19002.  
<https://dx.doi.org/10.7759/cureus.19002>
33. Elkhoury FF, Felker ER, Kwan L, Sisk AE, Delfin M, Natarajan S, Marks LS. Comparison of targeted vs systematic prostate biopsy in men who are biopsy naïve: the prospective assessment of image registration in the diagnosis of prostate cancer (PAIREDCAP) study. *JAMA Surg* 2019;154(9):811-8.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1734>
34. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;66(1):22-9.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.03.002>
35. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, *et al.* Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100-9.  
[https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2)
36. Sonmez G, Tombul ST, Imamoglu H, Akgun H, Demirtas A, Tatlisin A. Multiparametric MRI fusion-guided prostate biopsy in biopsy naïve patients: preliminary results from 80 patients. *Turk J Urol* 2019;45(3):196-201.  
<https://dx.doi.org/10.5152/tud.2019.03710>
37. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, *et al.* Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2019;75(4):570-8.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.023>
38. Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, Drost FH, van Leenders GJ, Krestin GP, *et al.* Characteristics of prostate cancer found at fifth screening in the European randomized study of screening for prostate cancer Rotterdam: can we selectively detect high-grade prostate cancer with upfront multivariable risk stratification and magnetic resonance imaging? *Eur Urol* 2018;73(3):343-50.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.019>
39. Izadpanahi M-H, Elahian A, Gholipour F, Khorrami M-H, Zargham M, Mohammadi Sichani M, *et al.* Diagnostic yield of fusion magnetic resonance-guided prostate biopsy versus cognitive-guided biopsy in biopsy-naïve patients: a head-to-head randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021.  
<https://dx.doi.org/10.1038/s41391-021-00366-9>
40. Zhang J, Zhu A, Sun D, Guo S, Zhang H, Liu S, *et al.* Is targeted magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion prostate biopsy enough for the detection of prostate cancer in patients with PI-RADS  $\geq$ 3: Results of a prospective, randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther* 2020;16(7):1698-702.  
[https://dx.doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_1495\\_20](https://dx.doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1495_20)
41. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO, van der Leest MG, Kummer JA, Vreuls W, *et al.* Is there still a need for repeated systematic biopsies in patients with previous negative biopsies in the era of magnetic resonance imaging-targeted biopsies of the prostate? *Eur Urol Oncol* 2020;3(2):216-23.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.005>
42. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, *et al.* MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767-77.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801993>
43. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, *et al.* Comparison of multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy with systematic transrectal

ultrasonography biopsy for biopsy-naive men at risk for prostate cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(4):534-42.

<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7589>

44. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, *et al.* Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsy-naive patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72(2):282-8.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.041>

45. Gómez-Ortiz D, Garza-Gangemi AM, Oropeza-Aguilar M, Rangel-Suárez S, Espinosa-Cruz V, Villegas-Hernández AC, *et al.* Routine systematic prostate biopsies not replaced by magnetic resonance imaging-targeted biopsy. *Rev Invest Clin* 2022;74(4):212-8.

<https://dx.doi.org/10.24875/ric.22000084>

46. Mehmood S, Alothman KI, Alwehaibi A, Alhashim SM. Diagnostic efficacy and safety of transperineal prostate targeted and systematic biopsy: The preliminary experience of first 100 cases. *Arch Ital Urol Androl* 2021;93(2):127-31.

<https://dx.doi.org/10.4081/aiua.2021.2.127>

47. Weinstein IC, Wu X, Hill A, Brennan D, Omil-Lima D, Basourakos S, *et al.* Impact of magnetic resonance imaging targeting on pathologic upgrading and downgrading at prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2023;6(4):355-65.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2023.04.004>

48. Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, *et al.* Concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology in the era of targeted biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2020;3(1):10-20.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.001>

49. Andras I, Cata ED, Serban A, Kadula P, Telecan T, Buzoianu M, *et al.* Combined systematic and MRI-US fusion prostate biopsy has the highest grading accuracy when compared to final pathology. *Medicina (Mex)* 2021;57(6).

<https://dx.doi.org/10.3390/medicina57060519>

50. Aslan G, Çelik S, Sözen S, Akdoğan B, İzol V, Yücel Bilen C, *et al.* Comparison of TRUS and combined MRI-targeted plus systematic prostate biopsy for the concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Int J Clin Pract* 2021;75(3):e13797.

<https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13797>

51. Kim J, Lim B, Jeong IG, Ro JY, Go H, Cho YM, Park KJ. Biopsy-integrated 3D magnetic resonance imaging modeling of prostate cancer and its application for Gleason grade and

tumor laterality assessment. *Arch Pathol Lab Med* 2023;147(2):159-66.

<https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2021-0256-OA>

52. Suresh N, Teramoto Y, Wang Y, Miyamoto H. Radical prostatectomy findings and oncologic outcomes in patients with prostate cancer detected on systematic sextant biopsy only, MRI-targeted biopsy only, or both. *Urol Oncol* 2022;40(5):193 e7- e14.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.02.010>

53. Kim CH, Kim CK, Park JJ, Park SY, Yoon YC. Yield of concurrent systemic biopsy during MRI-targeted biopsy according to prostate imaging reporting and data system version 2 in patients with suspected prostate cancer. *Eur Radiol* 2021;31(3):1667-75.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07167-z>

54. Kruger-Stokke B, Bertilsson H, Langorgen S, Sjobakk TAE, Bathen TF, Selnaes KM. Multiparametric prostate MRI in biopsy-naive men: a prospective evaluation of performance and biopsy strategies. *Front Oncol* 2021;11:745657.

<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.745657>

55. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, *et al.* The FUTURE trial: a multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2019;75(4):582-90.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.040>

56. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch J, Barentsz JO, *et al.* Complications and adverse events of three magnetic resonance imaging-based target biopsy techniques in the diagnosis of prostate cancer among men with prior negative biopsies: results from the FUTURE trial, a multicentre randomised controlled trial. *Eur Urol Oncol* 2019;2(6):617-24.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.007>

57. Eklund M, Jaderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, *et al.* MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med* 2021;385(10):908-20.

<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2100852>

58. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. Recommandations formalisées d'experts. Paris: SFAR; SPILF; 2024.

<https://sfar.org/antibioprophyllaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle/>

# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

- CNP d'urologie
- CNP de radiologie et d'imagerie médicale
- CNP d'anatomie et cytologie pathologiques
- CNP d'oncologie
- CNP d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire
- Association de patients porteurs d'un cancer de la prostate
- Associations de patients des malades du cancer de la prostate (ANAMACAP)
- Associations de patients CER HOM
- La Ligue contre le cancer

## Groupe de travail

- Dr Marc André, radiologiste à Marseille
- Pr Jean-Luc Descotes, urologue à Grenoble
- Dr Adil Ouzzane, urologue à Auxerre
- Pr Gaëlle Fromont-Hankard, anatomo-pathologiste à Tours
- Pr Nathalie Rioux-Leclercq, anatomo-pathologiste à Rennes

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

AFU	Association française d'urologie
CaP	Cancer de la prostate
CaP Cs	Cancer de la prostate cliniquement significatif
CaP non Cs	Cancer de la prostate non cliniquement significatif
CNP	Conseil national professionnel
HAS	Haute Autorité de santé
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRM-bp	Imagerie par résonance magnétique biparamétrique
IRM-mp	Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique
PICOTS	<i>Patients, Intervention, Compareteur, Outcomes, Timing, Study design</i>
PIRADS	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
QUADAS	<i>Quality assessment of comparative diagnostic accuracy studies</i>
RoB 2	<i>Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>

