Les complications des biopsies prostatiques à la loupe

Une revue systématique des complications des biopsies prostatiques vient d'être publiée par une équipe new yorkaise, estimant des taux d'hématuries dans 10 à 84 % des cas, des hémospermies (1,1-93 %) et des rectorragies (1,3-45 %) la plupart mineures, mais aussi des dysuries transitoires (6-25 %) et des rétentions (0,2-1,7 %). Cette étude parmi d'autres a aussi le mérite de poser la question d'une nouvelle stratégie à adopter face aux hospitalisations croissantes pour infections suite à ce geste exploratoire. C'est l'occasion de se pencher sur cet examen courant mais non dénué de risques.

Mots-clés :
Biopsies prostatiques, Prostatites, Résistances bactériennes, Imagerie par résonance magnétique

Pr Vincent Ravery, chef du service d'urologie, Hôpital Bichat, Paris

Déclaration d'intérêt : pas de conflit d'intérêt avec l'article.

Une vaste étude de dépistage nommée PLCO a estimé la mortalité et les complications suite à une biopsie prostatique de suivi (1). Sur 37 345 hommes inclus, 4 861 ont eu au moins une biopsie. Parmi les 3 706 biopsies négatives, le taux (pour 1 000) de toutes complications, infectieuses ou non, étaient respectivement de 20,2, 7,8 et 13,0 %. Comparativement aux hommes qui n'ont pas subi de biopsie, la conclusion de l'essai est que les taux de mortalité ne sont pas plus importants chez les patients biopsiés, avec des complications relativement rares. Néanmoins, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, comme une augmentation du volume prostatique, un antécédent de prostatite et la race noire. Le nouveau profil de résistance des germes, notamment les *E. Coli* devenus plus résistants aux fluoroquinolones, pourrait cependant avoir modifié ces chiffres.

Les complications dans le détail

Il n'en reste pas moins que la morbidité du geste de biopsie prostatique n'est pas négligeable. Dix à 25 % des patients seraient concernés, selon le grade et le type d'évènement indésirable.

L'inconfort et les douleurs rectales ou pelviennes

Ils sont désormais bien évalués dans la littérature. Le geste exploratoire se pratique sous sédation dans le meilleur des cas, et le plus souvent en ambulatoire sans anesthésie. La douleur, fréquente lors des biopsies, est significativement réduite par l'anesthésie locale. Les publications sont abondantes mais sans méthodologie fiable, monocentriques. Néanmoins, sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10, dans le cas des biopsies par voie transrectale, on évalue l'inconfort lié à l'introduction de la sonde d'échographie à une douleur moyenne mais constante comprise entre 3 et 4. Quant aux prélèvements biopsiques, les EVA varient entre 6 et 8. Une anesthésie locale par bloc périprostatique est recommandée par le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie 2013-2016*.

Troubles urinaires

Jusqu'à 25 % des malades ont des troubles urinaires transitoires et un peu moins de 2 % font une rétention (2).

Les infections (infections urinaires, prostatites)

Elles constituent la morbidité des biopsies prostatiques la plus problématique du fait des décès qui surviennent chaque année, entre 0,1 et 0,2 % selon les séries, dus à des septicémies et des chocs septiques. La prise en charge des complications infectieuses repose sur une bi-antibiothérapie adaptée, qui doit nécessiter une hospitalisation en cas de signes de gravité.

La prophylaxie infectieuse est une réelle préoccupation aujourd'hui. Les pratiques sont pourtant bien codifiées : vérification de l'absence d'infection urinaire avant le geste (examen cytobactériologique des urines [ECBU], recommandé si antécédent d'infection urinaire ou suspicion) et antibioprophylaxie à titre probabiliste. La préparation rectale reste optionnelle (Eductyl®, lavement…). En l'absence d'allergie, une antibioprophylaxie est nécessaire par une dose unique de fluoroquinolones (FQ) de 2e génération 1 à 2 heures avant la biopsie (ciprofloxacine 500 mg par exemple). Les fluoroquinolones sont l'antibioprophylaxie de choix des biopsies de prostate du fait d'une bonne diffusion tissulaire, d'un large spectre d'activité, d'une facilité d'administration per os et qui a fait ses preuves sur la diminution des infections post-biopsie prostatique*.

Néanmoins, l'écologie microbienne évolue et les résistances se développent, notamment celles aux quinolones. Les recommandations préconisent encore aujourd'hui l'emploi des quinolones mais il est devenu très banal de rencontrer des résistances de la part de bactéries à Gram négatif. En effet, selon les chiffres de l'*European Centre of Disease Prevention and Control* (ECDC) qui a évalué l'évolution de la résistance des *E. coli* aux FQ entre 2005 et 2009, la résistance est passée de 14 à 23 % (www.ecdc.europa.eu).

L'évolution de la résistance des *E. coli* aux ATB a été décrite

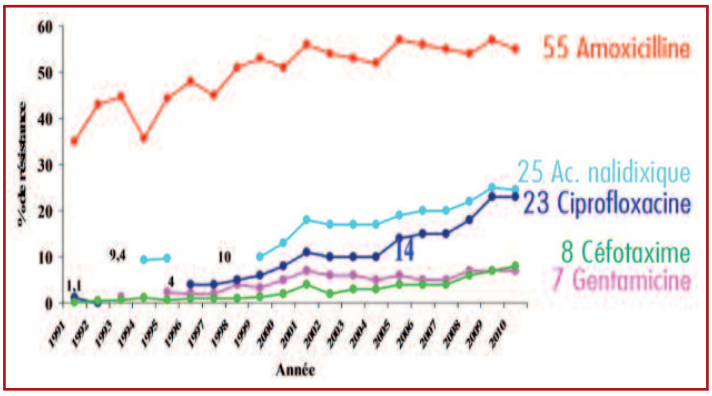

Figure 1 - Évolution de la résistance des *E. coli* aux ATB (n = 2 745), à l'hôpital Bichat-Claude Bernard, entre 1991 et 2010.

dans une série de l'hôpital Bichat-Claude Bernard entre 1991 et 2010 **(Figure 1)**.

Une étude parue en 2013 (3) a déterminé les porteurs de germes résistant à la ciprofloxacine par écouvillonnage rectal et ECBU pré-biopsie chez 865 patients : 19 % avaient des BGN (bactéries Gram négatif) résistants. Seuls 9 % d'entre eux ont développé une complication infectieuse. La présence de germes résistant à la ciprofloxacine est habituelle, spécialement chez les patients ayant eu un remplacement de valve cardiaque et chez ceux ayant pris récemment de la ciprofloxacine. L'équipe du Centre de la prostate, à Londres (4), a récemment publié sur le risque de complication infectieuse après biopsie, celui-ci serait jusqu'à 4 fois supérieur en cas d'antécédents biopsiques ou de voyage international récent dans une zone reconnue d'endémie de souches bactériennes résistantes (Inde, Moyen Orient…). Cela pose la question du dépistage pertinent des patients à risque de portage pour adapter l'antibioprophylaxie.

• Prostatites post-biopsies et résistance

Dans une série effectuée par l'hôpital Bichat, à Paris (5), sur 2 144 biopsies réalisées entre 2005 et 2010 sous antibioprophylaxie (500 mg de ciprofloxacine 2 heures avant), 151 patients ont eu une durée d'hospitalisation ≥ 3 jours après la biopsie, ou ont été ré-hospitalisés dans le mois. Il y aura eu 22 infections fébriles post-biopsie prostatique, c'est-à-dire une incidence de 1 % (IC 0,6-1,4).

Sur 17 bactéries isolées (78 % des bactéries totales) les biologistes ont repéré 15 *E. coli* dont une entérobactérie sécrétrice de bêta-lactamases à spectre étendu (BSLE), une *M. morganii* et une *P. aeruginosa*. Sept échantillons contenaient des bactéries résistantes à la ciprofloxacine soit un pourcentage de résistance de 44 %.

• Statu quo et surveillance

Si l'on regarde l'évolution 2005-2010, 56 % des entérobactéries sont responsables d'infections sensibles aux FQ, d'où la préoccupation actuelle d'améliorer l'antibioprophylaxie, soit en augmentant la posologie, soit en ajoutant une dose supplémentaire 1 heure avant la biopsie prostatique, soit en modifiant l'antibioprophylaxie. Trois possibilités existent : changer le type de fluoroquinolone, le choisir en fonction de l'écologie bactérienne de chaque établissement de soins pratiquant des biopsies ou bien dépister sélectivement les patients à risque.

Néanmoins, s'appuyant sur le fait que l'incidence des infections par des entérobactéries résistantes aux FQ n'a pas évolué entre 2005 et 2010 (de 0,8 % à 1,2 %), les experts jugent qu'il n'y a pas lieu - pour le moment - de changer l'antibioprophylaxie des biopsies prostatiques.

Les hémorragies (hématurie/hémospermie/rectorragie)

Souvent moins graves que les infections, elles sont néanmoins assez courantes : aux alentours de 10 % des patients ont un saignement considéré comme sévère. Les hémorragies pendant le geste exploratoire sont rares mais d'emblée très sévères.

L'évaluation du risque hémorragique est bien codifiée avec un interrogatoire, une évaluation des médicaments pris et la réalisation d'une hémostase biologique lorsqu'il existe un doute quant à un risque hémorragique potentiellement important.

En effet, pour prévenir les saignements, selon les recommandations du CC-AFU 2013-2016, le bilan de coagulation n'est pas indispensable et un questionnaire ciblé peut suffire pour identifier des facteurs de risque. En cas de traitement antiagrégant ou anticoagulant, l'avis du cardiologue est nécessaire pour décider de l'arrêt ou du remplacement par une héparine de bas poids moléculaire.

Dans la majorité des biopsies prostatiques aujourd'hui, les anticoagulants sont interrompus avant le geste, même si leur influence sur le risque de saignement reste discutée. Des essais n'ont pas montré d'augmentation du risque sous antivitamine K ou aspirine à dose antiagrégante (cf Reco CC AFU*). Une étude (6) a distingué parmi 200 hommes qui allaient subir une biopsie prostatique sous faible dose d'aspirine, ceux qui continuaient avec cette prescription (67), ceux chez qui on a substitué l'aspirine par une héparine de bas poids moléculaire (67) et ceux cessant tout traitement anticoagulant (66). Suite au geste de biopsie prostatique, aucune différence n'a été constatée vis-à-vis du risque de saignement, mais la durée médiane d'hématurie et d'hémospermie était plus longue dans les groupes 1 et 2 : 21,4 % et 18,5 % versus 9,3 % après 30 jours pour hémospermie. Cela illustre le fait que l'arrêt d'un traitement antiagrégant n'exclut pas une hémorragie retardée.

Alors qu'une hémorragie immédiate doit être traitée sur le moment notamment par la compression digitale, les possibilités en cas d'hémorragie abondante retardée sont symptomatiques une fois l'hémorragie définitivement stoppée. Dans le cas contraire - en cas d'hémorragie active ou à risque élevé de récidive -, l'emploi de l'endoscopie hémorragique (ligature élastique et injection d'adrénaline) est la règle.

• Quid du risque hémorragique et NACO ?

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO : rivaroxaban, apixaban et dabigatran) sont prescrits avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les risques emboliques

en cas d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire et la prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique. Leur bon usage est un des challenges à venir car il n'existe pas de contrôle biologique ni d'antidote disponible, ni de recommandations claires sur leur usage. A ce propos, il a été rapporté récemment un cas clinique d'une hématurie prolongée après biopsies prostatiques sous rivaroxaban (7). ■

** Progrès en Urologie 2013, Vol 23, n°15.*

Bibliographie

1. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G, et al. Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. BJU Int 2014;113:254-9. **2.** Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol 2013;64:876-92. **3.** Taylor S, Margolick J, Abughosh Z, et al. Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. BJU Int 2013;111:946-53. **4.** Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, et al. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. BJU Int 2012;109:1781-5. **5.** Benchikh el Fegoun A, Jolivet S, Dumortier C, et al. Faut-il modifier la prophylaxie des biopsies de prostate devant l'augmentation de la résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones ? Prog Urol 2012;22:802-4. **6.** Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial Urology 2007; 70:501-5. **7.** Olivier J, Yakoubi R, Gras S, et al. Critical haematuria after prostate biopsies with RIVAROXABAN. Case report. Prog Urol 2013;23:1012-4.

L'imagerie par résonance magnétique s'intercale entre le PSA et la biopsie prostatique

Pourquoi tant de publications récentes à propos de la biopsie prostatique, pourtant un examen de routine ?

Les biopsies prostatiques font partie des évènements porteurs de risque dans les évaluations des pratiques professionnelles. Cet examen courant sert de traceur aux bonnes pratiques.

Selon des chiffres récents, après un dosage du PSA en 2010, 2,1 % des hommes ont eu une biopsie l'année suivante et 1 % un cancer de la prostate pris en charge (1). La pratique des biopsies semble régresser ces dernières années, un certain nombre d'entre elles étaient réalisées inutilement, mais aussi parce que les hommes étaient trop âgés ou trop malades et que l'impact du diagnostic n'était pas évident sur leur espérance de vie. Les urologues ont aussi pris conscience que ce geste exploratoire est grevé d'une morbidité assez lourde et des méthodes alternatives d'évaluation ont été développées, notamment l'imagerie qui commence à se substituer dans certains cas aux biopsies comme, par exemple, chez les patients en surveillance active d'un cancer connu.

Il y a encore 10 ans, un taux de PSA élevé (au-dessus de la normalité du laboratoire) entraînait la réalisation systématique d'une biopsie prostatique. Qu'en est-il aujourd'hui ?

Le toucher rectal reste recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du cancer de la prostate. Un toucher rectal suspect (induration) est une indication de biopsie prostatique quelle que soit la valeur du PSA, sauf lorsque l'espérance de vie est limitée, affirme le Comité de cancérologie de l'AFU dans ses recommandations 2013-2016. Mais ces dernières années, de plus en plus souvent, on intercale entre la réalisation du taux de PSA et les biopsies un temps d'imagerie (notamment par imagerie par résonance magnétique [IRM]), qui rend plus pertinent ou pas la réalisation d'une biopsie. Compte tenu de l'amélioration de l'imagerie et des complications potentielles des biopsies, il devient nécessaire d'analyser la balance bénéfice/risque en cas de PSA élevé ou de toucher rectal anormal. Car les soignants disposent aujourd'hui de moyens de faire autrement (l'imagerie ou l'étude de la cinétique du PSA) et de ne pas se précipiter sur une biopsie prostatique éventuellement inutile.

L'imagerie, en tant qu'alternative à la biopsie prostatique, induit-elle un revirement d'attitude de la part des urologues ?

Depuis 5 ans environ, la décision de biopsie est individualisée. Auparavant, un PSA > 4 ng/ml chez un homme entre 50 et 70 ans conduisait à une biopsie systématique. Or, la valeur d'un PSA n'a aucun sens, il faut évaluer son profil évolutif dans le temps, interprété en fonction du volume prostatique. Cette attitude est entérinée dans les recommandations de bonnes pratiques en cancérologie de l'AFU 2013-2016 (2) par le comité de cancérologie, avec un volet sur les biopsies prostatiques. L'étude de la cinétique permet d'observer l'apparition de seuils de PSA plus significatifs permettant de déclencher l'indication de biopsies à différents âges de la vie (3). ■

Bibliographie

1. Tuppin P, Samson S, Fagot-Campagna A, et al. Dépistage et diagnostic de cancer de la prostate et son traitement en France (2009-2011) selon le Sniiram. Bull Epidémiol Hebd 2014;9-10:163-71. **2.** Comité de cancérologie de l'association française d'urologie (AFU). Recommandations 2013-2016 en onco-urologie. Prog Urol 2013;23:S51-S54. **3.** Recommandations CCAFU 2013-2016, chapitre "Détection précoce du cancer de prostate", Progrès en Urologie 2013 Volume 23 n°15 *page S75*

Les biopsies prostatiques dirigées par l'imagerie par résonance magnétique

Si l'échographie est peu sensible et peu précise pour la détection du cancer de la prostate, elle est utilisée avant tout pour l'évaluation du volume prostatique. Elle reste aussi l'examen de référence pour la réalisation des biopsies de la prostate qui peut être sensibilisée par l'injection de microbulles, par l'élastographie et la fusion d'images avec l'IRM. En cas d'anomalie échographique, des biopsies dirigées additionnelles sont recommandées par le CCAFU, sauf si la zone suspecte a déjà été prélevée par une des biopsies systématisées.
En cas de suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate, la réalisation d'une IRM avant toute biopsie ou re-biopsie prostatiques permet d'orienter les prélèvements sur les zones considérées comme suspectes (amélioration de la détection des cancers de la prostate dans les zones mal échantillonnées par les biopsies systématisées, détection des lésions antérieures). Ces prélèvements peuvent être effectués par guidage visuel ou avec l'aide de fusion d'image **(Figure 2)**. Cette détection tumorale par IRM avant une première série de biopsies est en cours d'évaluation. La réalisation d'une IRM de la prostate pour orienter la réalisation des biopsies est en cours d'étude, néanmoins, certaines données préliminaires suggèrent que l'IRM pourrait augmenter la détection du cancer, tout en réduisant le nombre de prélèvements nécessaires (1, 2). Il existe désormais des appareils (Système Kéolis, par exemple) qui couplent l'imagerie par résonance magnétique et l'échographie pour que les prélèvements biopsiques réalisés sous échographie soient précisément localisés.

1. Harnden P, Shelley MD, Clements H, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. Cancer 2007;109:13-24.
2. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. Eur Urol 2009;55:87-99.

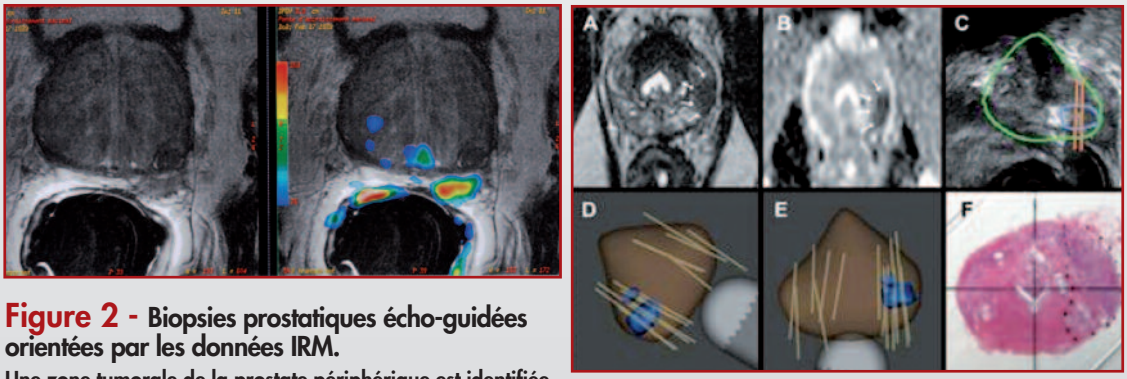

Figure 2 - Biopsies prostatiques écho-guidées orientées par les données IRM.
Une zone tumorale de la prostate périphérique est identifiée en séquence T2 et en diffusion, puis biopsiée sous échographie après fusion d'images IRM.
Image : service d'urologie de l'hôpital Bichat, Paris.

En BREF

Complications et voie d'abord de la biopsie prostatique

Aux USA, 2 % des urologues utilisent la voie périnéale. Cette voie d'abord est peu utilisée en France. La voie transrectale et le guidage échographique sont privilégiés par le CCAFU 2013-2016. Quoi qu'il en soit, il n'y a pas de différence en termes d'infection ni de saignement.

Brössner C, Madersbacher S, Bayer G, et al. Comparative study of two different TRUS-guided sextant biopsy techniques in detecting prostate cancer in one biopsy session. Eur Urol 2000;37:65-71.

Complications et quantité de tissu prélevé

Concernant le nombre de biopsies effectuées et leur taille (16 Gauge vs 18 G), aucun impact de la taille des biopsies sur les taux d'infection, de saignement mais aussi le niveau de douleurs n'a été retrouvé dans une étude prospective parue en 2012 (1). Un autre essai a relevé un risque d'hématurie et de rectorragie plus important au-delà de 8 prélèvements (2).

1. McCormack M, Duclos A, Latour M, et al. Effect of needle size on cancer detection, pain, bleeding and infection in TRUS-guided prostate biopsies: A prospective trial. Can Urol Assoc J 2012;6:97-101. 2. Argyropoulos AN, Doumas K, Farmakis A, et al. Time of administration of a single dose of oral levofloxacin and its effect in infectious complications from transrectal prostate biopsy. Int Urol Nephrol 2007;39:897-903.

Complications de l'anesthésie périprostatique

En préopératoire, l'infiltration périprostatique de lidocaïne ne semble pas augmenter le risque d'infection urinaire ou de prostatite.

Gan VH, Kuo TL, Lee LS, et al. Does periprostatic block increase the transrectal ultrasound (TRUS) biopsy sepsis rate in men with elevated PSA? Ann Acad Med Singapore 2013;42:168-72.