



LABORATOIRE SION

ANALYSE BIOLOGIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

Examens spécialisés – Echographie – prélèvement à domicile ou au bureau.

LE PSA DANS LE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

SI LA MESURE DU PSA TOTAL EST DETERMINANTE, L'EVALUATION DU RAPPORT PSA LIBRE/PSA TOTAL DONNE UNE MEILLEURE ORIENTATION DIAGNOSTIC POUR LE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE



N°10
Septembre 2018

Resumé

La détection du cancer de la prostate est principalement basée sur les taux sériques de PSA et le toucher rectal. Une large utilisation du PSA avec le temps a entraîné une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate dans les pays aux ressources les plus élevées avec un taux de mortalité moindre comparé aux régions les moins développées du monde. Le dépistage du cancer de la prostate est l'un des sujets les plus controversés dans le domaine de l'urologie. Les Sociétés Scientifiques ont élaboré leurs recommandations en faveur d'une prise de décision après information des patients ayant au moins 10 à 15 ans d'espérance de vie. Compte tenu de l'imprécision des deux examens de diagnostic, les stratégies pour réduire le surdiagnostic et un sur-traitement sont nécessaires. La recherche porte sur des biomarqueurs permettant d'améliorer la détection du cancer de la prostate, comme le prostate health index (phi) et le score PCA3. Chez les patients présentant un PSA total de 2-10 ng/ml, la mesure du rapport fPSA/tPSA semble être le meilleur indicateur de cancer de la prostate.

In fine, dans le cadre du diagnostic individuel précoce, la mesure du taux de PSA libre semble apporter un certain intérêt en augmentant la valeur prédictive positive du dosage du tPSA tout en diminuant les indications de biopsies prostatiques.

Un peu de physiopathologie

Le PSA (Prostatic Specific Antigen) est une glycoprotéine appartenant au groupe des kallikréines (kallikréine humaine 3 : hK3), famille de 14 protéines identifiées à ce jour. Il est sécrété quasi exclusivement par les cellules épithéliales sécrétoires des acini de la prostate et en moindre quantité par les cellules épithéliales des glandes périurétrales. Le PSA est spécifique de l'épithélium sécrétoire de la prostate et non d'une maladie de la prostate.

Le PSA est une sérine protéase, sécrétée en grande quantité dans le liquide spermatique et dont l'activité enzymatique protéolytique est impliquée dans la fluidité de l'éjaculat (fragmentation des sémenogélines) et faciliterait la migration des spermatozoïdes. Le PSA est normalement présent dans le sérum des hommes à un taux de l'ordre du nanogramme/ml. Chez la femme, il peut être détecté à des taux inférieurs au picogramme/ml.

Dans le sang, le PSA circule sous une forme libre (fPSA) (10 à 40 % du PSA total) ou complexée à des inhibiteurs des protéases, essentiellement à l'inhibiteur de sérine protéase ACT ou alpha-1 antichymotrypsine (60 à 90 % du tPSA), à l'alpha-1 antitrypsine ou API (3 à 5 % du tPSA) et à l'alpha-2 macroglobuline (< 1 % du tPSA).

Variation du taux sérique du PSA(s) liée aux méthodes de dosage

Le dosage sérique du tPSA est réalisé sur le sérum ou le plasma à partir d'un simple prélèvement sanguin.

Les méthodes de dosages immunologiques peuvent avoir une sensibilité différente en ce qui concerne le dosage du PSA total (libre et lié) en fonction des épitopes qu'elles détectent. Il est très important de faire pratiquer des dosages PSA successifs dans le même laboratoire, parce que les techniques de mesures peuvent varier et donner l'impression de discordance entre deux dosages. Une abstinence sexuelle est recommandée 3 jours avant le dosage, faute de quoi le taux de PSA libre risquerait d'augmenter.

Le laboratoire Sion effectue des dosages de PSA total et libre par immunoenzymologie.

Variations du taux sérique de PSA liées au statut hormonal, aux médicaments et aux manipulations prostatiques

Le taux de PSA est dépendant du taux d'androgènes. Il est bas lors des hypogonadismes. En dehors des médicaments utilisés dans le cadre du traitement hormonal du cancer de la prostate, les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (finastéride DCI) indiqués dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate ou dans la chimio-prévention des calvities réduisent la concentration sérique du PSA mais n'influencent pas le taux de PSA libre. Le toucher rectal, le massage prostatique, l'échographie endorectale ou l'éjaculation entraînent des variations non significatives du taux de tPSA (inférieures à 1 ng/ml). En revanche, les manœuvres endo-urétrales (sondage vésical, cystoscopie) et a fortiori les biopsies prostatiques ou la chirurgie prostatique entraînent une élévation significative de la concentration sérique du tPSA. Dans ces conditions, un délai minimum correspondant au moins à 21 jours doit être respecté avant d'effectuer un dosage sérique de tPSA.

Variations du taux sériques du PSA liées aux pathologies non cancéreuses

Les prostatites aiguës et les rétentions vésicales aiguës peuvent entraîner une élévation importante du taux sérique du PSA. Il en est de même, mais de façon sporadique, pour certaines pathologies aiguës comme l'insuffisance rénale aiguë, les hépatites aiguës ou l'infarctus du myocarde. L'hypertrophie prostatique et l'inflammation prostatique (prostatites chroniques) augmentent quant à elles de façon variable les taux de tPSA et peuvent être à l'origine de faux positifs pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate (taux de PSA entre 4 et 10 ng/ml).

Élévation du taux sérique du tPSA et symptomatologie évocatrice de cancer de la prostate

Une élévation du taux de tPSA, généralement supérieure à 10 ng/ml chez un patient présentant une symptomatologie évocatrice de cancer de la prostate témoigne souvent d'une maladie localement avancée ou métastatique. Il peut alors s'agir de troubles mictionnels, d'hématuries initiales ou de douleurs osseuses. Le toucher rectal retrouvera une induration prostatique, et des biopsies prostatiques seront faites pour confirmer le diagnostic et donner le degré de différenciation (score de Gleason) de la tumeur. La probabilité d'avoir un cancer confiné à la prostate diminue avec l'augmentation de la concentration sérique du tPSA. Mais la valeur prédictive positive du tPSA est trop faible pour pouvoir prévoir, chez un sujet donné, le volume tumoral ou distinguer le caractère confiné ou non de la tumeur. La valeur du taux de PSA libre pourrait statistiquement être associée au stade pathologique mais il existe un important recouvrement des valeurs, si bien que, par rapport au PSA total, la mesure du taux de PSA libre ne semble pas apporter d'information pronostique. Entre autres paramètres, un seuil du tPSA de 16 ng/ml permettrait de diagnostiquer 97,8% des patients avec un cancer confiné à la prostate. La probabilité de métastases lymphatiques ou osseuses augmente quand la concentration sérique du tPSA croît.

Circonstances du dépistage du cancer de la prostate

Il est habituellement admis que, lorsque la stratégie de diagnostic précoce est adoptée, la tranche d'âge pour les candidats au dosage du PSA est celle de 50-70 ans. La limite supérieure dépend de l'espérance de vie. On considère que le diagnostic précoce ne s'applique qu'aux sujets ayant au moins une espérance de vie de 10 ans. On se rappellera alors que l'espérance de vie moyenne varie respectivement entre 12 et 9 ans pour des sujets de 70 à 75 ans. Lorsqu'il existe des antécédents familiaux de cancer de la prostate (parent du premier degré atteint ou du deuxième degré (oncles maternels et paternels, neveux), le principe de précaution pourrait être de proposer un dépistage dès l'âge de 45 ans ou, si l'on se réfère à l'attitude adoptée pour les autres cancers à composante héréditaire, le dépistage doit être proposé à un âge inférieur de 10 ans à celui de l'apparenté atteint le plus tôt dans la famille.

Seuil de normalité et zone d'incertitude du PSA pour le dépistage du cancer de la prostate

Habituellement, le seuil de 4 ng/ml est utilisé pour le PSA total comme valeur normale. Cependant, deux études récentes, où des biopsies ont été réalisées pour des valeurs de tPSA entre 2,5 et 4 ng/ml pour des patients ayant un toucher rectal normal, montrent que l'on trouve entre 12 et 23 % de cancer de la prostate. **Ces seuils ont amené certains experts à recommander de diminuer la valeur seuil du PSA pour réaliser des biopsies.** A contrario, la forte prévalence de l'hypertrophie bénigne de la prostate dans la population masculine de plus de 50 ans, et les modifications du taux de PSA qui s'y associent, grèvent le dosage du tPSA d'une faible valeur prédictive de cancer pour des valeurs du taux de tPSA inférieure à 10 ng/ml. En effet près de 25 % des hommes de plus de 50 ans ont un PSA total supérieur à 2 ng/ml. Il en résulte que la tranche 4-10 ng/ml (et a fortiori 2,5-10 ng/ml) pour les valeurs de PSA total est considérée comme une zone d'incertitude (zone grisée) pour décider ou non de pratiquer des biopsies prostatiques. **C'est pourtant la tranche de valeur de PSA où le maximum de cancers curables peuvent être diagnostiqués.**

Tests PSA qui augmentent les performances du dosage du PSA total

Les performances insuffisantes du dosage sérique du PSA total dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate justifient

des modifications dans l'utilisation du dosage sérique du tPSA afin de diminuer les faux négatifs et améliorer la valeur prédictive positive. Il s'agit ainsi de diminuer le nombre de biopsies prostatiques inutiles (négatives) en évitant de méconnaître des cancers.

La situation clinique habituelle à laquelle s'adressent ces optimisations du test est celle d'un patient dont le toucher rectal est normal et dont la concentration sérique du tPSA est comprise entre 4 et 10 ng/ml (pour des tests de tPSA dont la norme est égale à 4 ng/ml, ce qui correspond à la situation la plus fréquente). Plusieurs méthodes d'optimisation du PSA ont été proposées (indexation à l'âge, densité du PSA, cinétique du PSA, rapport PSA libre /total).

De ces différentes méthodes, le rapport du PSA libre/total serait la méthode qui augmenterait le plus la valeur prédictive positive du test à sensibilité constante pour des valeurs de tPSA entre 4 et 10 ng/ml. Le taux de PSA libre (rapport de la concentration du PSA libre sur la concentration du PSA total) est en moyenne plus élevé en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate qu'en cas de cancer de la prostate. Le dosage des formes libre et complexées du PSA aux macromolécules augmente la spécificité du dosage du PSA, en particulier entre 4 ou 2,5 et 10 ng/ml. **Pour des raisons encore inconnues, le cancer de la prostate est associé à une diminution du pourcentage du rapport PSA libre sur PSA total alors que ce taux ne sera pas modifié par l'hypertrophie bénigne prostatique.**

En revanche, l'inflammation chronique de la prostate serait associée à un taux de PSA libre bas. Récemment, un kit de dosage du PSA complexé (cPSA) à l'alpha-1 antitrypsine et l'alpha-1 antichymotrypsine a été rendu disponible, mais est encore non commercialisé. Le dosage du cPSA est proposé pour remplacer le PSA total ou le rapport PSA libre/total. Il apparaît à travers plusieurs études que le cPSA a la même signification clinique que le rapport PSA libre/total, avec cependant l'avantage de ramener le coût du dosage à un seul contre deux pour l'étude du rapport PSA libre/total et d'avoir une meilleure stabilité que le PSA libre.

Ratio PSA libre/total	> 25 %	Surveillance	Surveillance	BIOPSIES
	15-25 %	Surveillance	BIOPSIES	BIOPSIES
	< 15 %	BIOPSIES	BIOPSIES	BIOPSIES
		2,5-3,9 ng/ml	4-10 ng/ml	> 10 ng/ml
PSA total				

Comment pratiquer la surveillance ?

Il y a peu d'information disponible sur le délai optimal entre deux dosages du tPSA. Si le premier dosage du tPSA est normal et qu'il n'y a pas de suspicion clinique de cancer de la prostate, la force de l'habitude est de proposer le dosage du PSA une fois par an. Il a été toutefois proposé de ne réaliser le dosage du PSA que tous les deux ans en interrompant celui-ci à 75 ans ou dès 65 ans pour les hommes ayant des taux de tPSA bas, inférieur à 0,5 ou 1 ng/ml.

Tranches d'âges ([40 - 79])	Valeur normales de PSA
40 - 49 ans	<2,5ng/ml
50 - 59 ans	<3,5ng/ml
60 - 69 ans	<4,5ng/ml
70 - 79 ans	<6,5ng/ml

Références

1. ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. 1998. *Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate*. Paris : ANAES.
2. Bangma C.H., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H. 1997. Free and total prostate-specific antigen in a screened population. *Br J Urol* 79 : 756-762.
3. Barry M.J. 2001. Prostate specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 344 : 1373-1377.