

Antigène spécifique de la prostate (PSA): dosage en toute connaissance de cause

Peter Marko^a, Daniel Schmid^b, Michael T. Koller^c

^a Praktischer Arzt, St. Gallen, ^b Klinik für Urologie, Universitätsspital, Zürich, ^c Institut für klinische Epidemiologie, Universitätsspital, Basel

Quintessence

● L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est un marqueur souvent utilisé dans le diagnostic et le dépistage des pathologies prostatiques, en particulier pour tenter de différencier une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) d'un carcinome prostatique (CaP).

● Assurer un dosage adéquat du PSA requiert le respect de certaines règles notamment lors du prélèvement sanguin et lors de la préparation de l'échantillon (phase préanalytique). Toute compression de la prostate, qu'elle soit physiologique lors d'une éjaculation, iatrogène ou secondaire à la présence d'une sonde urinaire à demeure peut donner des résultats faussement élevés.

● Il est en outre bien connu que des résultats isolés du PSA peuvent s'avérer faux. Une méthode plus précise pour distinguer l'HBP du carcinome a été proposée dans la littérature: l'analyse de la dynamique des taux de PSA évaluée en fonction du temps.

Introduction

Le PSA est une protéase à sérine fluidifiant l'éjaculat et donc utile à la reproduction. Il est sécrété dans le sang aussi bien par les cellules épithéliales que par les cellules cancéreuses de la prostate. D'autres organes produisent du PSA mais en quantités négligeables. Des méthodes de mesure ultrasensibles peuvent par exemple en détecter des traces chez les femmes, en particulier produit par un cancer du sein. Dans le sang, il existe une fraction de PSA libre et une fraction liée à l'alpha₁-antichymotrypsine, l'alpha₁-trypsine et l'alpha₂-macroglobuline.

Le dosage du PSA à des fins diagnostiques a été introduit en clinique au milieu des années 1980. Son indication comme test de dépistage du carcinome de la prostate à un stade précoce chez l'homme asymptomatique est encore actuellement contestée, ceci pour différentes raisons. Il existe un débat sur l'adéquation du rapport coût-efficacité du dosage du PSA pour l'ensemble de la population et son utilité dans la stratification du risque, à savoir identifier les individus qui bénéficient ou ne bénéficient pas d'un dépistage [1-4]. Indépendamment de cette polémique, de nombreux hommes, même sans anamnèse familiale, exigent au cabinet de savoir s'ils courent un risque de cancer de la prostate ou non. Le toucher rectal (TR) à lui seul n'est pas adéquat car il s'agit d'un examen dont l'évaluation est subjective, difficilement reproductible et peu sensible [4]. Le dosage du PSA est simple et d'accès facile, il fournit de précieux renseignements dans la prévention individuelle, chez les patients symptomatiques suspects d'avoir un carcinome

de la prostate et dans le diagnostic différentiel d'autres pathologies urologiques.

Il y a plus de 5 ans qu'a été publiée dans ce journal une brève revue sur l'antigène spécifique de la prostate (PSA), dans laquelle a été discutée l'importance de son dosage en pratique dans le dépistage du cancer de la prostate et le suivi clinique de la tumeur [3]. Les

L'indication du PSA comme test de dépistage du carcinome de la prostate chez l'homme asymptomatique est encore actuellement contestée

recommandations ont été revues et corrigées avant d'être publiées [2]. Dans cet article, nous souhaitons aborder les indications reconnues du dosage du PSA et la méthodologie

requis pour optimiser le prélèvement et la phase préanalytique en pratique. C'est une condition requise pour obtenir un résultat et une interprétation fiables du PSA. Si nous évitons les erreurs préanalytiques et évaluons une dynamique des taux de PSA, nous pouvons probablement augmenter l'utilité du dosage du PSA dans le dépistage du carcinome prostatique et également éviter d'autres examens en partie invasifs et leurs éventuelles complications.

Indications au dosage du PSA

Ces indications sont:

- dépistage du carcinome prostatique avec ou sans facteurs de risque;
- diagnostic de patients symptomatiques en particulier:
 - dans les «lower urinary tracts symptoms» (LUTS, par ex. troubles mictionnels, infections urogénitales, hématurie d'étiologie indéterminée, douleurs pelviennes), afin d'évaluer si une pathologie prostatique contribue également aux symptômes;
 - pour décider si une pathologie prostatique doit être recherchée par une ponction ou une biopsie;
 - pour évaluer un éventuel résultat faussement négatif d'une biopsie prostatique malgré la suspicion clinique de cancer;
 - dans le suivi d'un traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HPB);
- après diagnostic de carcinome prostatique:
 - pour surveiller la progression ou la rémission du cancer avec ou sans traitement;
 - lorsqu'une «surveillance attentive» («watchfull waiting») est préconisée pour décider du moment opportun où l'éventuelle indication à initier un traitement anticancéreux est indiquée;



Peter Marko

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

- diagnostic de récurrence après traitement: pour évaluer l'indication à initier un traitement de seconde ligne (une nouvelle ascension lente du PSA [pendant des années] après traitement curatif parle plutôt pour une récurrence locale, alors qu'une augmentation rapide [semaines-mois] des taux de PSA ou une baisse partielle du nadir en dessous du seuil de détection du test sont des indices qui évoquent une dissémination systémique [N⁺, M⁺]);
- pour faire la distinction entre récurrence locale ou la présence de métastases (il est généralement recommandé de ne faire un bilan par TC abdominale et scintigraphie osseuse qu'à partir d'un PSA >20 ng/ml).

Importance de la phase préanalytique dans le dosage du PSA

Le taux de PSA sanguin est influencé par de très nombreux facteurs. Si nous voulons avoir des résultats fiables, nous devons veiller à assurer une optimisation du prélèvement sanguin et également de sa préparation (préanalytique).

Le PSA est sécrété en grandes quantités dans l'HBP et le carcinome prostatique, mais également dans d'autres circonstances pouvant rendre l'interprétation des résultats plus délicate:

- toute compression de la prostate, qu'elle soit physiologique (éjaculation, effort physique, vélo) ou iatrogène (toucher rectal, rectosigmoïdoscopie, sondage vésical ou sonde transurétrale à demeure) *peut, mais ne doit pas obligatoirement* faire augmenter temporairement le PSA dans le sang. Comme nous ne savons par avance pas si ces facteurs perturbateurs jouent un rôle chez tel ou tel patient, nous devons les éliminer dans la mesure du possible.

Toute compression de la prostate, peut, mais ne doit pas obligatoirement faire augmenter temporairement le PSA dans le sang


- Chez les patients âgés ayant de volumineuses glandes prostatiques, la probabilité qu'une manipulation augmente les taux de PSA est plus élevée.
- la demi-vie d'élimination du PSA dans le sang est d'environ 3 jours. Donc il faut attendre jusqu'à une semaine après toute manipulation de la prostate (même après éjaculation!) par souci de sécurité.
- l'alitement tout comme l'effort physique peuvent fausser les taux de PSA.
- des changements alimentaires (régime végétarien) et le poids peuvent avoir des répercussions sur les taux de PSA.
- rétention urinaire, cystite et prostatite peuvent faire augmenter considérablement le taux de PSA. Il doit être dosé au plus tôt 4 semaines après guérison certaine d'une inflammation ou après une opération.
- des opérations ailleurs que dans le petit bassin (par ex. cœur) peuvent augmenter le passage du PSA dans le sang.
- il existe également des interactions médicamenteuses: les médicaments utilisés dans les pathologies de la prostate (finastéride, inhibiteur de l'alpha-réductase) et hormones sexuelles peuvent modifier les taux de PSA, mais également certaines vitamines

(D₃), phytomédicaments et les anti-inflammatoires et analgésiques courants (même paracétamol) peuvent diminuer le taux sanguin de PSA. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (finastéride ou dutastéride) peuvent abaisser d'environ 50% le taux de PSA lors de la première année de traitement.

- variations saisonnières: le PSA augmente en été et en automne, ce qui pourrait augmenter le nombre de biopsies inutiles.
- différences ethniques: les hommes à peau foncée ont en moyenne des taux de PSA plus élevés que ceux à peau claire.
- nous ne pouvons comparer que des résultats obtenus dans le même laboratoire et avec les mêmes méthodes. (Les normes peuvent varier d'un laboratoire à l'autre).
- le sang doit être prélevé le matin à jeun: le délai entre la prise de sang et la préparation de l'échantillon doit être le même dans la mesure du possible (lundi à jeudi = 24 h; vendredi = 72 h; samedi = 48 h).

Il est bien connu que les différences intraindividuelles peuvent être marquées entre plusieurs dosages du PSA. Aucun des travaux (même sur le dépistage du CaP) n'a jusqu'ici tenu compte de toutes les influences citées. La littérature n'explique malheureusement pas à cet égard lesquelles sont importantes et quand [1]. Nous pouvons supposer qu'en respectant au mieux la phase préanalytique, les dosages du PSA seront plus fiables et variables et les différences intraindividuelles plus petites.

Dans le cadre d'un développement malin de la prostate, de plus grandes quantités de PSA passent dans le sang. Un tel «hiatus» dans l'évolution du PSA est un indicateur important pour différencier une HBP d'un carcinome. L'évolution des valeurs du PSA peut être quantifiée par différentes méthodes comme la vitesse d'augmentation («velocity»), la densité et le temps de doublement du PSA [1, 3, 5].

Avec le temps de doublement du PSA, on peut estimer le temps de doublement de la prostate aussi bien pour une HBP que pour la masse de cellules tumorales d'un CaP et corrélérer ainsi le taux de croissance avec l'agressivité du carcinome. Le temps de doublement peut être déterminé de façon fiable avec plusieurs valeurs, et deux valeurs seulement permettent une évaluation suffisante pour un usage pratique [6–8]. Une étude d'ensemble a fourni les valeurs suivantes (illustrées dans la figure 1 ) qui doivent être considérées plus comme des valeurs indicatives que des limites absolues [5]:

- prostate normale: 73,9–98,9 ans;
- HBP: 12,4–16,9 ans;
- carcinome prostatique stades T1 et T2: <2 ans;
- carcinome prostatique T3 et T4: <1 année.

En pratique non urologique, il est important de savoir d'abord pourquoi un PSA est élevé et si ce taux est effectivement totalement hors norme comparé à son dosage précédent. Il est indiqué de contrôler la phase préanalytique et de s'assurer qu'il ne s'agit pas de résultats faussement trop élevés. Si nous ne trouvons pas de facteurs d'erreur, nous répétons le dosage après

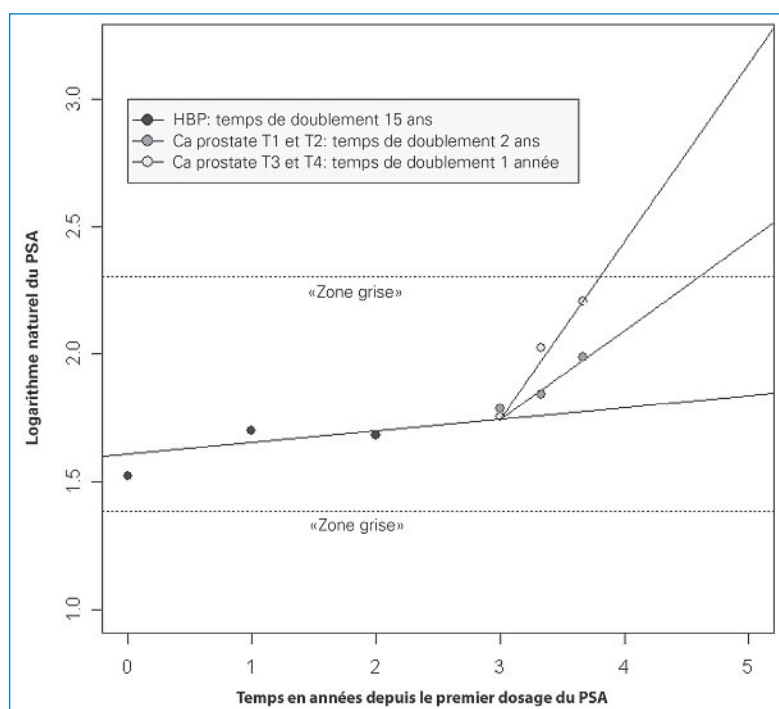


Figure 1
Exemple de courbe du PSA dans l'HBP et lors de la transition vers un carcinome prostatique (à 3 ans) en tenant compte du temps de doublement du PSA.

1–3 mois. Même une tumeur à croissance rapide permet un tel délai [5]. Si le PSA continue d'augmenter, l'urologue peut en calculer le temps de doublement ou recourir à une autre analyse quantitative. Chez les patients symptomatiques surtout, il ne faut pas se laisser induire en erreur par un PSA bas, car une tumeur peu différenciée peut produire peu de PSA et le sécréter dans le sang. Un carcinome avec un taux initial de PSA bas pourrait donc être démasqué par un bref temps de doublement. C'est cela qui explique pourquoi les normes de PSA sont toujours controversées et pourquoi il n'est pas toujours

Aux stades précoces, la biopsie n'est pas très sensible

possible de faire une distinction fiable entre hyperplasie bénigne et carcinome de la prostate avec un seul taux de PSA, bas ou haut [2]. Cela explique aussi en partie pourquoi le dosage du PSA n'a pas encore (entièrement) répondu aux attentes dans le

dépistage du carcinome prostatique.

Dans le diagnostic des pathologies prostatiques, nous complétons le dosage du PSA par un toucher rectal (TR). Comme nous l'avons déjà mentionné, le TR à lui seul est un examen subjectif, difficilement reproductible et peu sensible pour le diagnostic du CaP. Un résultat suspect augmente il est vrai la probabilité de carcinome, mais dans seulement 22% des cas suspects à la palpation et ayant un PSA de 4,0 à 9,9 ng/ml et dans 67% de ceux

ayant un PSA >10 ng/ml, la suspicion est confirmée par la biopsie. A cela vient s'ajouter que le CaP découvert à la palpation en est la plupart du temps à un stade très avancé [4]. Il est donc admis que l'évolution du PSA pourrait être plus appropriée pour le diagnostic précoce du carcinome prostatique.

Le dosage du PSA libre est lui aussi peu sûr pour faire la distinction entre HBP et CaP, comme démontré dans une récente méta-analyse [9]. De nouveaux marqueurs du CaP, plus chers, sont en outre à disposition. Mais leur supériorité sur le PSA n'a pas encore été suffisamment documentée.

En cas de forte suspicion de carcinome prostatique, nous examinons le tissu prélevé par biopsie. L'histologie positive est une confirmation et donne le degré de malignité (score dit de Gleason). Mais la biopsie n'est pas très sensible, surtout aux stades précoces, lorsque le carcinome est encore petit et le ciblage de la ponction peu sûr. 80% environ des biopsies avec des taux de PSA de 4,5 à 10 ng/ml (ancienne zone grise) sont négatives. Le dosage du PSA permet de suivre de tels cas. Il serait utile de recourir à la biopsie de la manière la plus ciblée possible [1], car elle est invasive et peut présenter des effets indésirables tels qu'hémorragies ou infections. Le suivi du PSA peut être utile dans ces situations. La cinétique du PSA, avec l'âge biologique et les comorbidités, est une bonne base décisionnelle pour les autres mesures diagnostiques et thérapeutiques du CaP. Un bon exemple de prise en considération et d'analyse de la courbe du PSA dans le management d'un carcinome prostatique a récemment été publié [10].

Perspectives

Les auteurs postulent qu'en respectant soigneusement la phase préanalytique et l'évolution du PSA il est possible d'améliorer la validité du dosage de la PSA en pratique, même pour le dépistage chez des hommes asymptomatiques. En plus d'une éventuelle diminution du nombre de biopsies inutiles, cette approche devrait optimiser notre prise en charge des patients souffrant de problèmes de prostate. Il reste à espérer que les études cliniques futures s'intéresseront à l'efficacité du suivi du PSA pour idéalement optimiser la prise en charge clinique du cancer de la prostate.

Correspondance:

Dr Peter Marko
Praxis für Ernährungsberatung
Heinestrasse 26
CH-9008 St. Gallen
peter.j.marko@hin.ch

Références recommandées

- Kwiatkowski M, Stieber P, Huber AR, Recker F. Gezielter Einsatz des Tumormarkers PSA. *Ther Umsch.* 2008;65(9):493–501.
- Zellweger T, Gasser T. Urologie: PSA – malédiction ou bénédiction? *Forum Med Suisse.* 2003;3(51–52):1284–6.
- Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology.* 2006;67(4):762–8.

Les références complètes et numérotées sont disponibles dans la version en ligne de cet article à l'adresse www.medicalforum.ch.

Prostataspezifisches Antigen (PSA): Bestimmung mit Besinnung / Antigène spécifique de la prostate (PSA): dosage en toute connaissance de cause

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003;289(20):2695–700.
- 2 Kwiatkowski M, Stieber P, Huber AR, Recker F. Gezielter Einsatz des Tumormarkers PSA. *Ther Umsch*. 2008;65(9):493–501.
- 3 Zellweger T, Gasser T. Urologie: PSA – malédiction ou bénédiction? *Forum Med Suisse*. 2004;4:1284–6.
- 4 Zellweger T, Gasser T. Urologie: PSA – Fluch oder Segen? *Schweiz Med Forum*. 2003;3(51–52):1284–6.
- 5 Wilt TJ, Thompson IM. Clinically localised prostate cancer. *BMJ*. 2006;25;333(7578):1102–6.
- 6 Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem*. 1999;45(10):1695–707.
- 7 Cannon GM Jr, Walsh PC, Partin AW, Pound CR. Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology*. 2003;62(Suppl 1):2–8.
- 8 Fall K, Garmo H, Andren O, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Adami HO, et al. Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(7):526–32.
- 9 Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, Benaim E. Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation methodology. *Câncer*. 2006;106(5):1047–53.
- 10 Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology*. 2006;67(4):762–8.
- 10 Barry MJ, Kaufman DS, Wu CL. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-2008. A 55-year-old man with an elevated prostate-specific antigen level and early-stage prostate cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2161–8.