

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine de masse relative 33 kDa, produite presque exclusivement par la glande prostatique et en moindre quantité par les cellules épithéliales des glandes péri-urétrales. Grâce à la biologie moléculaire, on a pu également mettre en évidence une expression ectopique du PSA à l'état de traces au niveau de certains tissus : tissu mammaire cancéreux ou non, tissu ovarien.

Le PSA est une sérine protéase de structure similaire à celle de la kallikréine. Retrouvée en grande quantité dans le liquide spermatique, son activité protéolytique augmenterait la fluidité de l'éjaculat et faciliterait la migration des spermatozoïdes.

Dans le sang, le PSA circule sous forme libre (10 à 40 % du PSA total) ou complexé à des inhibiteurs de protéases : essentiellement l' α 1-antichymotrypsine (PSA-ACT ; 60 à 90 % du PSA total) et l' α 2-macroglobuline (PSA-AMG).

Les dosages actuels utilisent pour la plupart une technique « sandwich » à deux anticorps. Le dosage du PSA total est la somme du PSA libre et du PSA-ACT. Le complexe PSA-AMG n'est pas dosé, car tous les sites antigéniques du PSA sont masqués par l'AMG. La standardisation des antigènes et des anticorps utilisés par les fournisseurs dans les kits de dosages a permis d'amoindrir de façon significative les différences inter-techniques :

- calibrateurs : le standard « yang » est abandonné aujourd'hui. Il existe deux types de standards depuis 1997 : le standard « Hybritech » et le standard « 90/10 » défini par Stamey. Il est recommandé actuellement d'utiliser le standard international de composition 90/10 qui est composé de 90 % de PSA-ACT et de 10 % de PSA libre (standard 90/10 = standard Hybritech $\times$ 0,9 à 0,95) ;
- anticorps : il est recommandé d'utiliser des anticorps qui permettent une reconnaissance équimolaire des formes circulantes du PSA. Un dosage équimolaire retrouve la même quantité de PSA quelle que soit la proportion de formes libres ou liées. En effet, le taux de PSA libre peut varier de manière importante selon les individus et les pathologies prostatiques.

Malgré cela, dans le cadre d'un suivi, il est toujours préférable de suivre le patient par la même technique de dosage.

La demi-vie du PSA est de 2 à 3 jours. Il n'y a pas de variation nyctémérale. Le taux de PSA augmente avec l'âge. À partir de 60 ans, chez un homme sans cancer

de la prostate cliniquement évident, la concentration sérique du PSA augmenterait d'environ 3,2 % par an. Le toucher rectal, le massage prostatique, l'échographie endorectale ou l'éjaculation ne semblent pas entraîner une élévation significative de la concentration du PSA. En revanche, l'infection, les biopsies ou la chirurgie prostatiques entraînent une élévation significative de la concentration du PSA. Dans ces conditions, un délai minimal de 7 demi-vies, soit 21 jours, doit être respecté avant d'effectuer un nouveau dosage. Des traces de PSA ont été retrouvées chez 1 à 6 % d'une population de femmes, grâce à des techniques ultrasensibles avec des taux n'excédant pas 0,1 ng/ml.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans et son incidence augmente avec l'âge (pic de fréquence à 80 ans). En revanche, il se situe au deuxième rang des causes de décès par cancer après le cancer du poumon.

La valeur seuil clinique la plus souvent utilisée est de 4 ng/ml.

Valeurs normales : pourquoi utilise-t-on le plus souvent cette valeur seuil de 4 ng/ml ?

Le PSA n'étant pas spécifique de cancer mais spécifique d'organe, la question qui est posée est : à partir de quelle valeur de PSA doit-on effectuer une biopsie prostatique, seule à même de faire le diagnostic de cancer de la prostate ? Le *cut-off* de 4 ng/ml représente cette limite décisionnelle clinique déterminée à partir d'une combinaison optimale entre la spécificité et de la sensibilité du PSA. Au seuil de 4, la sensibilité pour le diagnostic du cancer de la prostate est de l'ordre de 75 % et la spécificité de l'ordre de 90 %. Au seuil de 4, la valeur prédictive positive (VPP) est de l'ordre de 30 %, ce qui signifie que, parmi les personnes qui ont un PSA total supérieur à 4 ng/ml, 3 sur 10 ont un cancer de la prostate et 7 sur 10 n'en ont pas. La VPN est de l'ordre de 90 %, ce qui signifie que lorsque le seuil de PSA total est inférieur à 4 ng/ml, l'absence de cancer de la prostate est réelle dans 9 cas sur 10. La valeur moyenne du taux de PSA dans la population des hommes de moins de 50 ans est de 0,5 ng/ml, avec une valeur supérieure pour 95 percentile à 1,5 ng/ml.

Pour augmenter la spécificité du PSA, on peut :

- indexer la concentration sérique du PSA avec l'âge : aucune étude prospective utilisant ce critère n'a permis de valider son intérêt ;
- mesurer la vélocité du PSA : c'est la mesure de la croissance de la concentration sérique du PSA sur plusieurs mois. La concentration sérique du PSA des patients atteints d'un cancer de la prostate croît plus vite avec le temps que celles des patients présentant une prostate normale ou une hypertrophie bénigne de

la prostate. Un taux de croissance de plus de 0,75 ng/ml/an a été proposé comme valeur seuil ;

- mesurer la densité de la concentration sérique du PSA : la « densité du PSA » mesure le rapport entre la concentration sérique du PSA et le volume de la glande prostatique mesurée par échographie endorectale ;
- mesurer le taux de PSA libre : le rapport de la concentration du PSA libre sur la concentration du PSA total est en moyenne plus élevé en cas d'hypertrophie bénigne qu'en cas de cancer de la prostate. Mais il existe un important recouvrement des valeurs. Aucune valeur seuil du taux de PSA libre n'est définie. Pour obtenir une sensibilité de 90 %, des valeurs comprises entre 14 et 25 % ont été proposées, avec une spécificité variable.

Dépistage

L'HAS ne recommande pas un dépistage de masse pour le cancer de la prostate car aucune étude n'a encore démontré qu'il aurait un impact sur la baisse de la mortalité. Une étude européenne importante actuellement en cours va peut-être bientôt le formaliser. Pourtant, l'Association Française d'Urologie (AFU) le recommande chez tous les hommes de 50 à 75 ans par un dosage de PSA total annuel, associé à un toucher rectal (TR). En effet, 15 % des cancers sont diagnostiqués sur un TR anormal avec un PSA normal. Une biopsie est faite lorsque l'un des deux est positif.

La valeur sérique du PSA n'est pas un test diagnostique. Seule une analyse histologique peut affirmer le diagnostic d'adénocarcinome de la prostate.

Valeur pronostique dans la classification du cancer de la prostate

La probabilité d'avoir un cancer confiné à la prostate diminue avec l'augmentation de la concentration sérique du PSA. Mais la valeur prédictive positive du PSA est trop faible pour pouvoir prévoir, en préopératoire, le volume tumoral ou distinguer le caractère confiné ou non de la tumeur (le traitement n'est pas le même). Il a été proposé un seuil de PSA à 16,3 ng/ml qui permettrait de diagnostiquer 97,8 % des patients avec un cancer confiné à la prostate, mais ce seuil n'a pas été confirmé par d'autres études.

Le risque de métastases est corrélé à un taux de PSA supérieur à 20 ng/ml, à un cancer localement avancé, à une vélocité élevée du PSA et surtout à un temps de doublement de PSA inférieur à 3 mois.

Suivi thérapeutique

- Dans le cadre d'un cancer localisé : après prostatectomie radicale, la concentration du PSA doit devenir indétectable 1 mois environ après l'intervention (7 demi-vies), et le rester. La justification du dosage du PSA après prostatectomie radicale est le diagnostic précoce de la récurrence biologique (taux de PSA redevenu détectable). Dans ce cas, le temps de doublement du PSA serait corrélé à l'agressivité tumorale. La durée de l'intervalle entre deux dosages n'a pas été définie. En cas de traitement par radiothérapie externe d'un cancer localisé, le taux de PSA avant traitement est considéré comme un des éléments prédictifs de l'efficacité du traitement. La probabilité de non-récurrence biologique est d'autant plus élevée que la concentration du PSA préthérapeutique est basse. La décroissance après traitement s'étale en moyenne sur 12 mois après la fin du traitement. La récurrence biologique est constatée par une augmentation sur 3 dosages successifs, espacés de 3 à 4 mois. Dans tous les cas, la récurrence biologique précède la récurrence clinique.
- Pour les cancers non localisés avec une extension cancéreuse au-delà de la capsule prostatique et/ou avec métastases (ganglionnaire, viscérale, osseuse), la concentration sérique du PSA a une valeur pronostique : plus rapide est la diminution ou la normalisation du PSA, meilleur est le pronostic. Le suivi biologique préconisé est un dosage à 3 mois puis tous les 6 mois après l'instauration du traitement. La réascension des taux traduit l'échappement hormonal au traitement. Cette modification biologique peut précéder de plusieurs mois les signes cliniques ou scintigraphiques.

 **PAP**



Anaes.
Recommandations pour la pratique clinique : Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate.
Paris : Anaes, 2004 ; 22 p.