



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



L'antigène spécifique de la prostate ou PSA

The prostate specific antigen (PSA)

R. Boissier

Service d'urologie et transplantation rénale, CHU Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille, France

Reçu le 12 septembre 2011 ; accepté le 15 septembre 2011
Disponible sur Internet le 13 octobre 2011

Résumé *Le prostate specific antigen (PSA) ou antigène spécifique de la prostate est une molécule sécrétée exclusivement par la prostate, découverte en 1960 et utilisée en oncologie prostatique depuis 1987. Le PSA est un marqueur tumoral, utilisé dans toutes les étapes de la prise en charge du cancer de prostate. Le dosage du PSA sérique total est, en association au toucher rectal, au centre du dépistage du cancer de prostate. Un taux de PSA supérieur à 4 ng/mL et/ou une anomalie du toucher rectal doivent amener à consulter un urologue. En cas de diagnostic d'un cancer de prostate, le dosage du PSA intervient à tous les stades de la maladie (localisée ou métastatique) dans l'évaluation de la réponse au traitement, le suivi et le diagnostic d'une récurrence. Le PSA n'est cependant pas spécifique du cancer de prostate. Une élévation du PSA est observée aussi dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), l'inflammation et l'infection prostatique. De nouveaux biomarqueurs plus spécifiques du cancer de prostate sont en cours d'étude pour améliorer la sensibilité et spécificité du PSA vis-à-vis du cancer de prostate.*

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Le PSA est une molécule sécrétée exclusivement par la prostate. Elle existe dans le sperme où elle a un rôle dans la liquéfaction du coagulum séminal. Elle est présente dans le sang à la concentration de l'ordre du ng/mL, soit une concentration un million de fois plus faible que sa concentration prostatique. Le PSA est un marqueur tumoral, utilisé dans toutes les étapes de la prise en charge du cancer de prostate : dépistage, diagnostic, suivi post-traitement, diagnostic de récurrence.

Adresse e-mail : romainboissier@hotmail.com

Le PSA

Découverte du *prostate specific antigen* (PSA)

Flocks a le premier décrit des PSA dans le liquide séminale en 1960. Initialement, la recherche d'antigène spécifique du sperme était motivée par le besoin de développer une technique d'identification du sperme dans les viols. C'est en 1970 qu'est isolée pour la première fois la protéine qu'on nomme de nos jours, le PSA par Ablin. En 1980, Papsidero identifie le PSA dans le sérum de patients atteints de cancer prostatique métastatique et standardise le dosage sérique du PSA. C'est en 1987 que Stamey publie dans un article du *New England Journal of Medicine* les bases de l'utilisation du PSA en tant que marqueur tumoral du cancer de prostate : augmentation du taux sérique de PSA proportionnel au volume tumoral et métastatique, indétectabilité du PSA sérique après prostatectomie, suivi du PSA pour l'évaluation de la réponse thérapeutique et le diagnostic de récurrence.

Prostate specific antigen (PSA) total et libre

Environ 70 % du PSA sérique total circule sous forme liée aux protéines du sang et 30 % sous forme libre. Les tests permettent, soit le dosage du PSA total, soit uniquement ses fractions libre (PSA libre) ou liée (PSA complexé). La forme libre augmente en cas d'hypertrophie prostatique bénigne (HBP). La forme liée augmente en cas de cancer. Le rapport PSA libre/total s'abaisse en cas de cancer.

Le PSA n'est pas spécifique du cancer de prostate. Une élévation du PSA est observée en cas de cancer de la prostate mais aussi dans HBP, l'inflammation et l'infection prostatique.

Dosage du *prostate specific antigen* (PSA)

Le dosage se fait sur une prise de sang, il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Pour être comparatif, chaque patient doit toujours réaliser le dosage dans le même laboratoire car la méthode de dosage et le résultat peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Le dosage du PSA dans le cadre du dépistage du cancer de prostate doit avoir lieu à distance d'un toucher rectal (huit jours) ou d'une infection urogénitale récente (deux mois).

Indications d'un dosage du *prostate specific antigen* (PSA)

Prostate specific antigen (PSA) et dépistage

L'objectif du dépistage du cancer de prostate est la détection de la maladie à un stade précoce ou celle-ci peut être guérie. À la différence des cancers du sein et du côlon qui font l'objet d'un dépistage de masse, le dépistage du cancer de prostate est dit individuel et cible deux populations : les hommes de plus de 50 ans et jusqu'à 75 ans, c'est-à-dire ceux dont l'espérance de vie est supérieure à dix ans qui bénéficieraient du traitement d'un cancer détecté tôt ; les hommes à partir de 45 ans, en cas de facteurs de risque. Ces facteurs de risque sont familiaux : deux parents proches ou plus atteints de cancer de la prostate, et ethniques : origine

africaine ou antillaise. Ces facteurs de risque exposent à un risque plus élevé de développer un cancer de prostate, et de développer ce cancer de prostate plus tôt.

Le dépistage comprend un dosage du PSA et un toucher rectal, réalisés annuellement. Le PSA seul ne suffit pas pour un dépistage car 5 à 10 % des cancers palpables au toucher rectal ont un PSA normal au début.

La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est 4 ng/mL. Cette valeur seuil permet d'obtenir une sensibilité d'environ 90 % et une spécificité d'environ 20 à 30 %. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/mL, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. Un PSA supérieur à 30 ng/mL est le signe d'un cancer de prostate localement avancé avec une forte probabilité de métastases ganglionnaires locorégionales. Un taux de PSA supérieur à 100 ng/mL est le marqueur d'un cancer de prostate avancé localement et à distance, avec très probables métastases osseuses.

Le seuil de normalité peut varier selon le test utilisé. Il faut prendre en compte la prise éventuelle d'inhibiteurs de la cinquième réductase (finastéride, dutastéride) qui abaissent de 50 % la valeur du PSA.

Le taux de PSA peut être rapporté au volume prostatique : densité du PSA, dont l'utilisation n'est pas validée. Il existe deux méthodes de mesure de la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) est exprimée en ng/mL par an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps ; le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. La cinétique du PSA est un facteur pronostique de survie après PT et après radiothérapie mais l'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic n'est pas supérieure au PSA total seul.

La fraction libre est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA l/t) bas (< 15 %) est corrélé avec la présence d'un cancer. Cependant, seul le PSA total doit être dosé dans le cadre du dépistage. Le dosage du PSA libre reste réservé à une utilisation en seconde intention par l'urologue en cas de PSA compris entre 4 et 10 ng/mL et de première série de biopsie négative.

Une valeur du PSA supérieure au seuil de normalité ou une augmentation suspecte nécessite l'avis d'un urologue, sans attendre un autre dosage de confirmation. La réalisation d'une série de biopsies prostatiques est indispensable pour diagnostiquer un cancer de prostate, même en cas de PSA élevé.

Interprétation des résultats dans le cadre du suivi après traitement

Le rythme du dosage pour les malades traités pour cancer de la prostate est en règle semestriel. Seul le PSA total est dosé.

Après prostatectomie totale, le PSA devient normalement indétectable en quatre à six semaines, sa demi-vie étant de trois jours. Quand il n'y a pas de cancer résiduel, la valeur est inférieure à 0,1 ng/mL et si le PSA reste indétectable pendant cinq à sept ans, il y a peu de risque de récurrence. La persistance d'un PSA détectable en postopératoire traduit la présence de tissu prostatique résiduel, qui

peut être bénin ou malin. Elle ne correspond pas forcément à un échec thérapeutique. La récurrence est classiquement définie par une élévation du PSA supérieur à 0,2 ng/mL augmentant au cours de dosages successifs.

Après radiothérapie ou autres traitements conservateurs (curiethérapie, HIFU : ultrasons focalisés de haute intensité), la valeur du PSA s'abaisse progressivement jusqu'à atteindre sa valeur la plus basse : le nadir. En générale le nadir est de l'ordre est de 0,5 à 2 ng/mL et peut être atteint rapidement : au moins 2 ans pour la radiothérapie et jusqu'à quatre à cinq ans après curiethérapie. Des effets rebonds peuvent occasionner des élévations transitoires du PSA au cours du suivi après radiothérapie. La récurrence après radiothérapie/curiethérapie est définie par une élévation du PSA supérieure à 2 + valeur du nadir sur au moins deux dosages consécutifs. Une récurrence peut survenir jusqu'à dix ans après le traitement, justifiant d'un suivi prolongé par dosage semestriel du PSA total. Le temps de doublement du PSA, en cas de récurrence après traitement local, a une valeur pronostique sur la réponse aux traitements complémentaires (radiothérapie ou hormonothérapie). Un temps de doublement inférieur à un an est associé à une bonne réponse.

Sous hormonothérapie, le PSA s'abaisse en trois à six mois. La valeur du nadir observée a une valeur pronostique sur la survie sans récurrence. La réponse biologique est observée pendant une durée moyenne de 18 mois puis survient une augmentation du PSA qui définit la résistance à la castration.

Les nouveaux marqueurs

Le PSA a révolutionné le diagnostic et le traitement du cancer de prostate. Cependant, le PSA reste un marqueur de pathologie prostatique et non spécifiquement un marqueur du cancer de prostate. De nouveaux biomarqueurs plus spécifiques du cancer de prostate sont en cours d'étude pour compléter, voire remplacer le PSA.

Les formes dérivées du PSA constituent une voie de recherche. Le PSA libre existe sous trois isoformes distinctes dans le sérum : le pro-PSA, le BPSA et le PSA libre intact. Le pro-PSA est une préprotéine de 261 acides aminés dont le clivage par la *Human Kallikrein-related Peptidase 2* de l'homme (HKrp2) produit la forme mature du PSA. Le BPSA est l'isoforme du PSA associé à HBP. C'est un marqueur prometteur qui pourrait aider à distinguer le cancer de prostate

de HBP. La HKrp2 est produite spécifiquement par la prostate et a une homologie de 80 % avec le PSA. Le dosage des formes moléculaires du PSA peut avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais est toujours en cours d'évaluation et n'est pas utilisé dans pratique courante.

Le *PCA3* est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. L'ARNm du *PCA3*, dosé dans les urines après massage prostatique, permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du *PCA3* et du PSA urinaire. Plusieurs études ont rapporté des résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA total seul. L'*early prostate cancer antigen*, l'activation du plasminogène urokinase (uPA), le *transforming growth factor-beta 1* (TGF-1), l'interleukine-6 (IL-6) et l'endoglin sont directement impliqués dans le processus de carcinogénèse du cancer de prostate et sont en cours d'étude.

Conclusion

Le PSA total est le marqueur tumoral de référence du cancer de prostate. Le dosage du PSA intervient à toutes les étapes de la prise en charge du cancer de prostate. Le dépistage du cancer de prostate comprend un toucher rectal et un dosage du PSA sérique total une fois par an, et concerne les hommes de 50 à 75 ans ou ayant des facteurs de risque de cancer de prostate dès 45 ans. Le taux de PSA au moment du diagnostic rend compte du stade de progression du cancer de prostate et intervient dans l'argumentation du choix du traitement. Quelle que soit la technique de traitement ou le stade du cancer de prostate (localisé ou métastatique), le dosage régulier du PSA est l'examen biologique de référence pour évaluer la réponse au traitement et diagnostiquer une récurrence. Le PSA reste cependant un marqueur de pathologie prostatique et non un marqueur spécifique du cancer de prostate. De nouveaux biomarqueurs sont en cours d'étude pour améliorer la sensibilité et spécificité du PSA sans le diagnostic du cancer de prostate.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.