

PSA et dépistage du cancer de la prostate : enjeux, controverses et perspectives. Le PPSAwatch® : un POC test prometteur

Christophe Egrot

▶ **To cite this version:**

Christophe Egrot. PSA et dépistage du cancer de la prostate : enjeux, controverses et perspectives. Le PPSAwatch® : un POC test prometteur. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01732801

HAL Id: hal-01732801
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732801

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Université Henri Poincaré, Nancy 1 — Faculté de Médecine de Nancy
Année 2010 — N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Christophe EGROT

le mercredi 9 juin 2010

PSA et dépistage du cancer de la prostate: Enjeux, controverses et perspectives

Le PSAwatch® : un POC test prometteur

Examinateurs de la thèse :

M. Philippe MANGIN, Professeur	Président
M. Olivier CUSSENOT, Professeur	Directeur et Juge
M. Luc CORMIER, Professeur	Juge
Mme Yvonne FULLA, Docteur	Juge
M. Jérôme FERCHAUD, Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- DPC :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Nicole LEMAU de TALANCE
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur François SCHOONEMAN

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe MANGIN

Un très grand merci pour votre aide et vos conseils, pour l'enseignement que vous m'avez apporté dans votre Service à Nancy, et pour toutes ces idées claires que vous m'avez transmises.
J'ai eu le plaisir de vous avoir comme Chef de Service ; j'ai l'honneur de vous avoir comme Président de thèse, et je tenais, puisque l'occasion m'en est ici donnée, à vous en exprimer ma profonde reconnaissance. Alors, vraiment, merci pour tout.

Votre interne,

Christophe

A Monsieur le Professeur Olivier CUSSENOT

Je vous remercie beaucoup de m'avoir accueilli avec le Professeur HAAB dans votre Service à l'hôpital Tenon, et pour l'aide que vous m'apportez dans la compréhension de l'onco-urologie qui me paraît encore si complexe…

A Monsieur le Professeur Luc CORMIER

Cher Luc, cela fait longtemps maintenant que je n'ai plus eu le plaisir de travailler avec toi, et Dieu sait que j'aurais aimé t'avoir comme Chef de Service.
Merci beaucoup pour tout ce que tu m'as appris, pour ton esprit universitaire, ton dynamisme, et ta générosité.

A Madame le Docteur Yvonne FULLA

Chère Yvonne, un très grand merci pour votre aide au cours de la préparation de ce travail ; votre gentillesse et votre disponibilité m'ont été d'un grand secours pour mieux appréhender les arcanes de la biologie et les subtilités de tous ces tests !
Merci pour toutes vos explications, pour tout ce temps que vous m'avez consacré, pour toutes ces découvertes pour moi.

Au Docteur Jérôme FERCHAUD

Cher Jérôme, je voulais te remercier pour l'enseignement que tu m'as apporté au cours de mon année passée à Metz, notamment sur le plan chirurgical où je te dois beaucoup.
J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi ; je garderai en exemple ton sérieux, ta rigueur, ton attention au bloc opératoire, la conscience avec laquelle je t'ai toujours vu travailler, et l'humanité dont tu as toujours su faire preuve auprès de tes patients comme de tes collègues, au CHU comme dorénavant à l'hôpital Saint André.

A MES PROCHES

A Claire, ma femme, et Anaëlle, ma petite fille, avec tout mon amour et ma tendresse.

A ma famille, qui a su m'accompagner sur ce chemin semé d'embûches, et tout particulièrement à toi, Maman, pour ta présence et ton soutien ces dernières années.

Au Père Jean-Claude Deverre, pour son amitié si fidèle, son aide, ses conseils, sa sagesse. Un grand merci d'avoir toujours été là…

A toi Pépé, j'aurais aimé que tu fusses là. A toi Mamilou.

A Tonton Lucien et Tante Gélou qui sont si loin, pour leur aide et leur gentillesse;

A mes amis, Antoine, Florent, Jean-François et Gabriel, Yves, Bertrand, Grégoire, Olivier, Pierre, en espérant avoir à l'avenir encore le grand bonheur de partager avec vous mille autres bons moments.

A Celui qui ne laisse qu'une trace de pas dans le sable…

A CES RENCONTRES
qui ont marqué ma vie

Au Professeur Philippe Caix, pour son extraordinaire enseignement de l'anatomie humaine au cours de mes deux premières années de médecine à Bordeaux, et pour sa gentillesse.

Au Père Denis Bertin, pour tous les bons moments passés à l'aumônerie de Santé Navale à Bordeaux.

Au Docteur Mario Séguin, Chef du Service de neurochirurgie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal pour son accueil et son enseignement.

Au Docteur Lebourdiec, pour ses éclairages si indispensables.

Au Professeur Daniel Beurton, Chef du Service d'Urologie de l'Hôpital Ambroise Paré, à qui je dois de m'être tourné vers l'urologie en sixième année de médecine.

Au Professeur Michel Schmitt, Chef du Service de Chirurgie Infantile viscérale du CHU de Nancy, pour son enseignement et son encadrement au cours mon premier semestre de chirurgie.

Au Docteur Nicolas Billaut, pour son enseignement quand j'ai eu le plaisir de l'avoir comme Chef de Clinique dans le service d'urologie du Professeur Mangin à Nancy, et pour son amitié.

Aux Docteurs Eric Mourey et Benoît Feuillu, pour leur enseignement et leur amitié.

A l'équipe du Service de Chirurgie Vasculaire de l'Hôpital Sainte Blandine, à Metz, aux Docteurs Frisch, Müller et Grandclère, pour m'avoir appris les finesses de la chirurgie des vaisseaux, petits ou… plus gros…

A toute l'équipe du Service d'Urologie de l'Hôpital Saint André à Metz, aux Docteurs Jean-Pierre Pellerin, Alain Six, Jean-Marc Suty et Jérôme Ferchaud, pour m'avoir si gentiment accueilli pendant mon année passée parmi eux et pour tout ce qu'ils m'ont appris ; et le travail devient un plaisir !

Au Docteur Henry Botto, Chef de Service d'Urologie de l'Hôpital Foch, pour l'accueil qu'il réserve à tous ses internes dans son équipe ; la rigueur dans le travail chirurgical, la confiance dans son équipe et la chaleur qui s'en dégage ont fait du semestre que j'ai eu l'honneur de passer dans son service un moment inoubliable de travail et de partage. Un grand merci.

Au Docteur Yann Neuzillet, pour son extrême gentillesse, son dévouement à toute épreuve, son ardeur au travail, et sa patience.

Aux Docteurs Andreou et Labarthe, qui ont su totalement dédramatiser les blocs que grâce à eux j'ai eu le plus grand plaisir à faire.

A Monsieur Sourabié, Madame Rostamy, François Urfels, Madame Rouillard, Madame Barriat.

A tous les patients que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de ces années passées à l'hôpital ; dans ces moments difficiles de leur vie, ce sont eux qui m'ont appris la médecine que les livres et l'enseignement de nos Maîtres nous préparent à comprendre et à aimer.

A mon grand-père

A ma petite Anaëlle

SERMENT

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ACS	American Cancer Society
ACT	Antichymotrypsine
AFP	Alpha-foetoprotéine
AFU	Association Française d'Urologie
Ag	Antigène
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMACR	Alpha-Méthylacyl Coa Racémase
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (devenue HAS le 1er janvier 2005)
ARC	Association pour la Recherche sur le Cancer
ARNm	Acide Ribo-Nucléique messager
AUA	American Urological Association
CCAFU	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CNQ	Contrôle National Qualité
CRM	Certified Reference Material
CTC	Cellule Tumorale Circulante
CV	Coefficient de Variation
DGS	Direction Générale de la Santé
DPC	Diagnostic Products Corporation
EPCA	Early Prostate Cancer Antigen
ERSPC	European Randomized study of Screening for Prostate Cancer
ETR	Echographie Trans-rectale
FDA	Food and Drug Administration
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FT4	Thyroxine libre
GBEA	Guide de Bonne Exécution des Analyses
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
HAGA	Human Anti-Goat Antibody
HAMA	Human Anti-Mouse Antibody
HARA	Human Anti-Rabbit Antibody
HAS	Haute Autorité de Santé
HBP	Hypertrophie Bénigne Prostatique
hK	Human Kallikrein
HPV	Human Papillomavirus
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
IRP	International Reference Preparation
ITC	International Technidyne Corporation
LABM	Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale
LDA	Limite de Détection Analytique
LDF	Limite de Détection Fonctionnelle
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCCLS	National Commitee on Clinical Laboratory Standard
NHS	National Health Service

NIBSC	National Institute for Biological Standards and Controls
Observa-pur	Observatoire de la prise en charge en urologie
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (= WHO)
OPEPS	Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
PAIR	Programme d'Action Intégrée de Recherche
PAL	Phosphatases Alcalines
PAP	Phosphatases Acides Prostatiques
PBP	Ponction-Biopsie Prostatique
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PHRC	Projet Hospitalier de Recherche Clinique
PLCO	Prostate Lung Colorectal Ovarian cancer screening trial
POC	Point Of Care
POCT	Point-Of-Care Test
Pro-Bio-Qual	Promotion de la Biologie et du contrôle Qualité
PSA	Prostate-Specific Antigen
PSA-ACT	PSA lié à l'α1-antichymotrypsine
PSADT	PSA Doubling Time
PSAL	PSA libre (= fPSA)
PSAT	PSA total (= tPSA)
PSAV	Vélocité du PSA
PSCA	Prostate Stem Cell Antigen
PSMA	Prostate-Specific Membrane Antigen
PTH	Parathormone
REP=RTUP	Résection Endoscopique de Prostate = Résection Trans-urétrale de Prostate
RIA	Radio-Immuno Assay
RT-PCR	Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction
SNIIR-AM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SURACAP	Surveillance Active du Cancer de Prostate
TAP	Toraco-abdomino-pelvien
TDM	Tomodensitométrie
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TSH	Thyroïd Stimulating Hormone
TUBA	Troubles Urinaires du Bas Appareil
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive
WHO	World Health Organization (= OMS)

Table des matières

INTRODUCTION **21**

I. LE PSA, POURQUOI, COMMENT ? **23**

I.1 AUX ORIGINES DU PSA : RETROSPECTIVE 23

I.1.1. Des PAP au PSA : question de marqueurs... ..... *24*

I.1.2 Naissance du PSA *24*

I.1.3 Le PSA : premier marqueur de diagnostic précoce du cancer de prostate *27*

I.2 UNE MOLECULE BIEN MYSTERIEUSE 28

I.2.1 Nature et origine du PSA *28*

I.2.2 Propriétés physico-chimiques *29*

I.2.3 hK3 et hK2 ..... *29*

I.3 ET DANS LE SANG ? 30

I.4 UN ANTIGENE SPECIFIQUE PAS SI SPECIFIQUE ? 31

I.5 LE PSA APPLIQUE AU CANCER DE PROSTATE 32

I.5.1 Histoire naturelle du cancer de prostate *32*

I.5.2 Standardisation et équimolarité : Stamey TA, 1994 ..... *35*

I.5.2.1 Une situation bien compliquée 35

I.5.2.2 L'avènement du "standard de Stanford" 37

I.5.3 Des premiers chiffres aux modèles prédictifs *38*

I.5.3.1 Questions de seuil 38

I.5.3.2 La quête d'un seuil 40

I.5.4 PSA et dérivés *42*

I.5.4.1 La densité de PSA (PSA/vol prostatique): PSAD 42

I.5.4.2 PSA "cinétique" 43

I.5.4.3 Le rapport PSA libre / PSA total 43

I.5.4.4 ProPSA, intactPSA, nickedPSA, BPSA 44

I.5.5 Les causes de variation du taux de PSA total *44*

I.5.6 "Optimisation du PSA" *45*

II. PSA ET DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE : LES ENJEUX **52**

II.1 QUESTIONS DE DEPISTAGE 52

II.1.1 Du dépistage des cancers *52*

II.1.2 Des enjeux économiques des cancers *53*

II.1.3 Aujourd'hui en France... ..... *54*

II.1.3.1 Du dépistage organisé national du cancer du sein 54

II.1.3.2 Du dépistage organisé national du cancer colorectal 54

II.1.3.3 Du dépistage du cancer du col de l'utérus 55

II.1.3.4 Les autres dépistages 55

II.2 ENTRE CONTROVERSES ET VERITES 56

II.2.1 Dépistage et enjeux médico-économiques : la controverse *56*

II.2.2 Un cancer, des recommandations (1989 – 2009) *57*

II.2.3 ERCPC : cinq lettres pour un nouveau départ *60*

II.2.4 La perspective de recommandations standardisées *61*

II.3 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE PROSTATE ET DU PSA 62

II.3.1 Vision d'ensemble: ce qu'il faut savoir *62*

II.3.2 Incidence et mortalité *65*

II.3.3 Les conséquences du dépistage *67*

II.3.4 Les coûts du dépistage *68*

II.4 VARIABILITE ET ONCOGENETIQUE 72

II. 5 ET DEMAIN? 73

III. POC TESTS ET PSA : LES MODALITES 75
III.1 DES POC TESTS 75
III.2 LE PSAWATCH®: UN POC TEST POUR LE PSA 79
III.2.1 Présentation 79
III.2.2 Mode de fonctionnement 79
III.2.3 Premiers résultats 81
III.2.3.1 Résultats en Angleterre 81
III.2.3.2 Premiers résultats en France (Tenon – Cochin) 82
CONCLUSION 84

Introduction

Depuis les années 90, le PSA, ou Prostate Specific Antigen, a révolutionné la prise en charge du cancer de la prostate. Depuis les années 90, et pour la première fois de toute l'histoire de cette pathologie, le PSA est venu apporter aux médecins un outil performant pour diagnostiquer précocement l'atteinte néoplasique prostatique. Outil de diagnostic précoce, outil de dépistage, balbutiant en 1989 quand la même année les 6 premiers programmes expérimentaux nationaux de dépistage organisé du cancer du sein sont lancés en France, 9 ans après les premières études ayant fait la preuve de leur intérêt dans cette atteinte. Et l'on parla de dépistage... du cancer de la prostate.

Un dépistage pour le cancer de prostate, pour un cancer qui représente le premier cancer de l'homme dans les pays développés, avec près de 62 000 nouveaux cas en 2007, et la seconde cause de mortalité par cancer avec 9200 morts la même année derrière le cancer du poumon, et qui est donc naturellement synonyme d'enjeu de santé publique.

Un dépistage pour le cancer de la prostate, pour un cancer autrefois toujours mortel comme le décrit Sir Henry Thompson dans son livre "Diseases of the Prostate", publié en 1860 **(1)**, où il établira les premières descriptions de cette affection, et où il pressent déjà la possibilité d'un diagnostic plus précoce à un stade peut-être curable quand il précise avec amertume : "In the first stage, probably, the smallest amount of active increase is displayed" ; un cancer aujourd'hui accessible à l'éventail des thérapeutiques curatives proposées.

Un dépistage pour le cancer de la prostate, grâce à un test sanguin, une prise de sang, à la recherche du taux de PSA sérique total, et de ses variations...

Car c'est bien ainsi que le PSA a révolutionné la prise en charge de ce cancer ces vingt dernières années. C'est grâce au dépistage qu'il a autorisé, associé naturellement au toucher rectal, historiquement réalisé dans l'exploration de la prostate en raison de sa position anatomique, immédiatement pré-rectale, comme le représentera sérieusement pour la première fois au XVI^{ème} siècle le grand anatomiste André Vésale dans son oeuvre majeure "De Corporis Humani Fabrica" en parlant du corpus glandulosum.

C'est grâce au dépistage comprenant ces deux examens, l'un clinique, l'autre biologique, que les découvertes de cancers de prostate à un stade avancé et donc incurables ont été divisées par trois ; grâce au dépistage et au suivi clinico-biologique que la mortalité même de ce cancer a baissé dans les pays où il a été utilisé, notamment aux Etats-Unis, au Québec et au Tyrol en Autriche ; grâce à un dépistage perçu par les médecins, notamment les urologues, comme indispensable eu égard à la longue expérience des prises en charge tardives d'autrefois, quand l'urographie intraveineuse, la lymphographie bipédieuse et les radiographies osseuses représentaient avec le dosage des phosphatases acides prostatiques l'intégralité d'un bilan aujourd'hui obsolète.

Depuis ces vingt dernières années, le PSA a consolidé une position unique dans l'histoire des marqueurs tumoraux dont il constitue indiscutablement le chef de file. Sans concurrent crédible malgré les progrès réalisés ces dernières années, il s'impose aujourd'hui comme la pierre angulaire d'un dépistage nécessaire.

Pourtant, son histoire, comme celle du cancer de prostate, n'a pas été simple, émaillée de controverses quant à sa découverte, de remises en question quant à sa spécificité eu égard au cancer, et même au tissu prostatique, de polémiques quant à son utilisation dans le cadre d'un dépistage parfois critiqué, souvent incompris, et mal cerné.

Ce dépistage, aujourd'hui d'une incontestable utilité, s'il a révolutionné la pratique médicale tant dans le diagnostic que dans le suivi du cancer de prostate, et s'il revendique sa légitimité en tant que dépistage organisé, ne peut se soustraire à une analyse médico-économique fine qui convertit la classique balance bénéfice-risque médicale en balance coût-efficacité des épidémiologistes et économistes de santé dans l'évaluation de l'opportunité d'une telle démarche sur le plan national.

L’intuition du caractère organisé de ce dépistage, qui deviendrait alors "dépistage de masse", et dont les conséquences en termes de coût n’échappent à personne, a depuis ces dernières années fait envisager de nouvelles méthodes de dosage du PSA. Les Point-Of-Care tests, détachés du sanctuaire des laboratoires de biologie, se développent. Après s’être illustrés dans le créneau des "biologies de l’urgence", ils tentent de présenter une alternative crédible dans le domaine du dosage du PSA sanguin total, face aux automates coûteux et à l’entretien exigeant qui brassent un volume de près de 5 millions de dosages de PSA total en 2008. Peut-être seront-ils amenés à s’imposer à l’avenir dans le créneau spécifique du dépistage du cancer de prostate, en consultation d’urologie notamment.

Ce sont ainsi ces trois principaux aspects que j’aborderai dans ce travail, en traitant tout d’abord le sujet même du PSA, sur l’histoire duquel il m’a semblé important de revenir afin de bien comprendre l’enjeu qu’il représente et que l’on entr'aperçoit, en détaillant également ses caractéristiques et ses propriétés physico-chimiques. J'aborderai dans cette première partie l'histoire naturelle du cancer de prostate, et toutes les difficultés auxquelles a été confronté le PSA dans l'établissement d'un seuil de référence, avant de parler d'un élément fondamental qui est le contrôle de l'homogénéité de ses méthodes de dosage.

Dans un second temps, je parlerai du dépistage du cancer de prostate autorisé par le PSA, en traitant son évolution dans les pratiques et les recommandations, ses objectifs, ses modalités, ainsi que, naturellement, ses aspects médico-économiques associés à l’épidémiologie du cancer de prostate, en termes de problématique globale de santé publique. J’aborderai également le thème de la variabilité en onco-génétique avant de traiter brièvement de l'avenir du dépistage du cancer de prostate.

Enfin, je présenterai une version possible de l’avenir de ce dépistage à travers l’exposé d’un Point-Of-Care test prometteur, quantitatif et précis, standardisé et équimolaire dans les premières évaluations qui en ont été faites, révolutionnaire dans le domaine des Point-Of-Care tests : le PSAwatch®, qui fera l’objet prochainement en France d’une évaluation sur la base d’une étude prospective multicentrique.

I. Le PSA, pourquoi, comment ?

Avant de devenir le marqueur tumoral le plus prescrit de tous (67% en volume de l'ensemble du groupe 13 Marqueurs Tumoraux de l'Assurance Maladie), avec un total de 4,3 millions de prescriptions en 2008 (Source BIOLAM), le PSA a suivi une évolution quelque peu atypique.

L'histoire de sa découverte fut tout d'abord marquée par la controverse ; qu'il s'agisse de sa présence dans le sperme ou dans le tissu prostatique, ou des différents noms qu'il revêtira, tantôt protéine E1, P30, ou encore γ-séminoprotéine, tous ces éléments furent à l'époque source de confusion entre les différentes équipes qui le mirent en évidence.

Par la suite, le PSA sera mieux caractérisé ; ses propriétés physico-chimiques furent explorées, et c'est une molécule bien particulière qui fut alors découverte, tardivement en raison des difficultés de caractérisation, avec la question de sa fonction exacte dans le sperme qui resta longtemps inconnue et ce, malgré les très grandes concentrations qui s'y trouvent.

Il vient alors s'ajouter au toucher rectal dans la démarche de dépistage, très rapidement et logiquement en raison de l'absence de toute autre alternative, et sera pendant plusieurs années dosé sans vraie référence, avec cependant une valeur seuil de 4 ng/mL initialement proposée en 1986 par la société dominante, Hybritec Inc... qui s'imposera naturellement comme standard, le "standard Hybritech", avant que ne soit abordée la question d'une standardisation internationale... avec Stamey, en 1994.

Par la suite, les données du dosage sanguin du PSA seront interprétées à la lumière d'autres éléments, associant le volume prostatique, la cinétique ou encore les dérivés du PSA. Intégré à tous les modèles prédictifs du stade et du grade du cancer, meilleur facteur prédictif de la survenue de la maladie à moyen et long terme, le PSA s'imposera comme le marqueur incontournable dans son dépistage et son évaluation, impliquant par là même les nécessaires contrôles des méthodes de dosage.

I.1 Aux origines du PSA : Rétrospective

Quand le prestigieux New England Journal of Medicine publie, au mois d'octobre 1987, l'article de Thomas Alexander Stamey **(2)**, dans lequel le Chef du Département d'Urologie de l'Université de Stanford en Californie présente le PSA comme un outil fiable pour le diagnostic et le suivi du cancer de prostate, il promet à une communauté médicale démunie depuis toujours face à cette maladie la perspective d'une véritable révolution dans sa prise en charge, et notamment son diagnostic précoce.

En effet, avant l'avènement de ce nouveau test sanguin, aucun examen ne permettait de faire le diagnostic précoce d'un cancer dont la découverte, réalisée bien souvent au stade symptomatique, était synonyme d'échec thérapeutique et d'incurabilité. Les PAP, ou phosphatases acides prostatiques, découvertes en 1938, représentaient alors le seul marqueur biologique du cancer de prostate, et leur manque de sensibilité les avait reléguées au rang de marqueurs diagnostiques de cancer de prostate métastatique...

Nous allons donc revenir quelque peu en arrière sur les origines du PSA, avant d'en aborder la structure et les propriétés physico-chimiques, ainsi que son rôle physiologique. Puis nous en suivrons l'évolution, à la lumière des nouvelles connaissances, de la détermination d'un seuil de référence à l'importance de la notion de contrôle.

I.1.1. Des PAP au PSA : question de marqueurs...

Après la découverte, en 1845, de l'étrange propriété des urines d'un patient atteint de myélome par le docteur et biochimiste Henry Bence-Jones - urines qui devenaient troubles lorsqu'on les chauffait à 60°C et redevenaient limpides à 90°C, traduisant la thermosolubilité des chaînes légères produites par les clones plasmocytaires et passées dans les urines - la découverte des PAP dans le sérum de patients atteints de cancers de prostate métastatiques par le couple Gutman en 1938 **(3)** vient apporter à la médecine du début du XX^{ème} siècle son second marqueur tumoral, le premier dosé dans le sang.

Ces recherches, menées à l'époque grâce à des techniques de biochimie permettant de mesurer par colorimétrie le résultat, en fonction du temps, de l'activité de ces enzymes, naturellement corrélée à leur concentration, lorsqu'elles sont mises en présence d'un substrat en solution, faisaient suite à la mise en évidence quelques années auparavant de très fortes concentrations en PAP dans le tissu prostatique normal mais également au sein de tissus osseux sièges de métastases de cancers prostatiques **(4,5)**.

La matérialisation de l'idée qu'une molécule présente dans un organe puisse être spécifique de cet organe, se retrouver dans le sang, ainsi accessible à un prélèvement et à une mesure biologique simple, et dont le taux pourrait être corrélé à la présence d'un processus cancéreux s'y développant, est en soit une révolution dans l'histoire du diagnostic en oncologie médicale, et le principe à l'origine de la notion même de marqueur tumoral plasmatique. Marqueurs tumoraux qui se développeront rapidement par la suite, avec la découverte des phosphatases alcalines (PAL) en 1940, de l'alpha-foetoprotéine (AFP) en 1956 et de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) en 1965.

Malgré le manque de sensibilité des PAP, dont les résultats ne sont positifs qu'en cas de cancer déjà évolué, très souvent métastatiques, ce qui limite leur apport dans le diagnostic précoce de ce cancer, véritable enjeu thérapeutique, leur avènement marque un tournant dans les perspectives de recherche sur le cancer de la prostate.

Et c'est ainsi dans ce contexte de recherches orientées sur un éventuel marqueur de ce cancer, mais également "par hasard" lors de la recherche de marqueurs médico-légaux de viols, ou encore des causes d'infertilité masculine, qu'une protéine, a priori spécifique du tissu prostatique, va être découverte, le PSA, Prostate-Specific Antigen.

I.1.2 Naissance du PSA

Sa découverte est indissociable des progrès de la biochimie, qui a suivi une avancée tout à fait considérable dans les années 60-70 avec l'amélioration des techniques d'immuno-analyse. A cette époque, ces nouvelles méthodes d'étude vont permettre la mise en évidence de divers antigènes, tissulaires ou humoraux **(6,7)** ; elles augurent une révolution dans l'histoire de la médecine, qui va considérablement se moderniser à partir de ce moment, en faisant de plus en plus appel aux paramètres biologiques afin d'améliorer le diagnostic ou le traitement des maladies. C'est l'essor de la biochimie dite "clinique", dévolue à l'étude des marqueurs biochimiques.

Depuis le XIX^{ème} siècle, la mise en évidence de certains marqueurs avait cependant été possible, comme nous venons de le voir, avec notamment, dans le domaine qui nous intéresse, la découverte des PAP par des méthodes de mesure de l'activité enzymatique

spécifique de ces protéines. Ces méthodes, très approximatives à l'époque, représentaient des procédures très longues, d'une durée de plusieurs heures, assujettie à la vitesse d'hydrolyse des enzymes en présence corrélée à leur concentration (3 à 5 heures comme le dit Gutman en 1938, qui précise également qu'en cas de cancer de prostate métastatique le temps minimal de l'hydrolyse par les PAP était de ½ heure à 1 heure, témoignant ainsi de l'augmentation de leur concentration...).

Parallèlement, presque un siècle après l'invention de la vaccination contre la variole du Docteur Edward Jenner en 1796, et quelques années après la première vaccination anti-rabique de Joseph Meister par Louis Pasteur en 1885, l'immunologie fait un grand pas en 1901, avec la mise en évidence des groupes sanguins par Karl Landsteiner, grâce à la méthode d'hémagglutination.

Ces méthodes d'agglutination (toujours utilisées aujourd'hui, par exemple dans le test ultime de groupage sanguin ABO au lit du malade avant une transfusion sanguine), mais également de précipitation, témoignant d'un processus immunitaire faisant intervenir des anticorps humoraux, furent les premières utilisées dans les explorations de l'immunologie naissante du début du XX^{ème} siècle.

C'est Rubin H Flocks **(8,9)**, initialement élève de Hugh Hampton Young au Johns Hopkins Hospital de Baltimore, et à l'époque Chef du Département d'Urologie de l'Université d'Iowa, qui sera le premier à identifier des antigènes spécifiques de la prostate et d'espèce en 1960, en utilisant les anticorps polyclonaux présents dans le sérum de lapins immunisés par injection d'extraits de tissu prostatique, mais également d'autres animaux (chevaux, vaches, brebis).
Sans pouvoir déterminer la part des PAP dans les résultats qu'il obtint au cours des tests d'agglutination des spermatozoïdes par l'antisérum animal, il put établir que la phase liquide du sperme contenait des antigènes d'origine prostatique. Il montra également que les antigènes issus des tissus prostatiques sains et cancéreux étaient identiques.

Mais c'est véritablement Richard Joel Ablin **(10-13)** qui est considéré comme le découvreur du PSA, en 1970. En effet, alors qu'il travaille sur les propriétés immunologiques des sécrétions prostatiques et de la prostate au département d'immunologie de l'Université de New York à Buffalo, il découvre, là encore grâce à l'immunisation de lapins par injection d'extraits de tissus prostatiques obtenus après broyage et filtration, et en utilisant la méthode de séparation par immunoélectrophorèse, que deux antigènes sont spécifiques de la prostate, l'un étant les phosphatases acides prostatiques, alors utilisées comme marqueurs du cancer de prostate métastatique, et l'autre n'étant pas caractérisé, et réalisant un arc de précipitation en région β-γ.

Il sera alors le premier à parler d'antigène spécifique de la prostate, sans pousser ses recherches plus avant, et se détournera de ce sujet pour se consacrer par la suite à la cryothérapie de prostate et à ses conséquences sur le plan immunologique.

En parallèle, à la même époque, Mitsuwo Hara, un professeur de médecine légale de l'Université de Kurume au Japon, avait isolé et caractérisé une protéine présente dans le sperme, qu'il avait nommée γ-séminoprotéine. Cette découverte, réalisée alors qu'il s'intéressait, en tant que médecin légiste, à l'isolement d'un "marqueur médico-légal de viol" qui pouvait présenter potentiellement une preuve absolue du crime en cas d'azoospermie chez le violeur, fut publiée dans une revue scientifique japonaise **(14)**.

Malgré l'intérêt de sa découverte, cette publication ne sera pas reconnue par la communauté scientifique internationale de langue anglaise lors de la controverse sur la découverte du PSA.

Une autre équipe, travaillant dans le domaine de la recherche sur l'infertilité masculine, dont on pensait, depuis l'avènement des techniques de diagnostic immunologique par agglutination, qu'elle pouvait être causée par une agglutination des spermatozoïdes, comme cela peut effectivement se voir dans certains cas **(15)**, décrit en 1973 deux protéines isolées et caractérisées dans le liquide séminal, comme Mitsuwo Hara.

Li, Behrman et Belling, qui publient leur découverte dans des revues scientifiques spécialisées de reproduction **(16,17)**, parlent de deux protéines qu'ils nomment "E1" et "E2", et affirment qu'elles ne sont pas d'origine prostatique. E1 sera bien, des années plus tard, identifiée comme la protéine même du PSA **(18)**... de nouveau dans le sperme... et d'origine prostatique...

De son côté, un médecin biologiste, Georges Sensabaugh, qui travaillait, comme Mitsuwo Hara et Li dans le domaine des marqueurs médico-légaux de viol au Département de Médecine Légale de l'Université de Californie, mit en évidence dans le sperme deux protéines inconnues à l'époque, qu'il nomma p30 et p41, en rapport avec leur poids moléculaire **(19)**.

C'est en utilisant les anticorps que Li lui avait adressés qu'il confirma que p30 était identique à la protéine E1 de l'équipe de Li.

Il identifia en revanche la prostate comme la source de cet antigène, s'opposant ainsi aux conclusions de l'équipe de Li, mais ne retrouva de trace de cette protéine nulle part dans le corps, y compris dans le sérum, concluant que des méthodes d'analyse plus sensibles étaient nécessaires pour y parvenir, et que si cet antigène était présent dans d'autres fluides corporels, il devait y être à une concentration inférieure à 1% de sa concentration dans le liquide séminal... et ce devait effectivement être le cas, puisque le PSA a une concentration 10^5 à 10^6 fois moindre dans le sang...

Une étape décisive va alors être franchie en 1979, avec la publication de Ming C Wang **(20)**. En effet, travaillant au sein du Groupe de Recherche sur le Cancer de la Prostate de Tsann Ming Chu, dans le Département de Recherche Diagnostique en Immunologie et Biochimie de l'Institut du Cancer Roswell Park, à Buffalo dans l'état de New York, il est le premier à imposer à la communauté scientifique internationale le PSA comme marqueur spécifique de la glande prostatique.

C'est en travaillant sur les "nouveaux marqueurs tumoraux" prostatiques, quand d'autres recherches étaient poursuivies parallèlement au sein même de l'équipe sur les phosphatases acides prostatiques ainsi que sur les phosphatases alcalines, qu'il purifiera et caractérisera le "PA" ou "Prostate Antigen", grâce à l'immunsérum "p8" obtenu après hétéroimmunisation de lapins à partir d'extraits prostatiques.

En 1980 et 1981, après avoir mis en évidence pour la première fois la présence de PSA dans le sérum de patients atteints de cancer de prostate par des techniques d'immunoenzymologie qui ont considérablement augmenté la sensibilité du dosage des protéines, l'équipe de Chu publie trois articles sur les perspectives de diagnostic biologique **(21-23)**, et ouvre la voie du dépistage de ce cancer. Le "marqueur PSA" est né.

Si l'équipe de Chu ne s'attribue pas l'honneur de la découverte du PSA, précisant qu'elle a simplement caractérisé un antigène découvert par Rubin H Flocks et Richard J Ablin, dont elle rappelle les travaux, elle ne fait pas mention des découvertes des autres auteurs sur les protéines p30, E1 et γ-séminoprotéine ; la controverse naît alors des déclarations de leurs découvreurs qui revendiqueront la mise en évidence du fameux PSA, et nourrira la littérature médicale spécialisée, jusqu'à une publication assassine de Wang intitulée "Prostate-Specific Antigen, p30, γ-séminoprotéine and E1" et publiée dans la revue The Prostate en 1994 **(24)**, où il réfute toute similitude entre le PSA et ces protéines,

réaffirmant le Prostate-Specific Antigen comme "the only and the first antigen shown unequivocally to be of prostate origine, and to have clinical utility for prostate cancer".

En 1997, cette polémique prendra définitivement fin avec les progrès de la biologie moléculaire, lorsqu'il fut établi que toutes ces protéines étaient identiques, comprenant la même séquence d'acides aminés et codées par le même gène **(18)**.

Tous ces échanges mouvementés par publications interposées trouvent leur explication dans les différences de poids moléculaire des protéines identifiées ; en effet, les molécules de PSA identifiées dans le sérum avaient un poids moléculaire de 96kDa, alors qu'il était de 34 kDa pour celles identifiées dans le sperme ou les sécrétions prostatiques (γ-séminoprotéine, E1, p30). Après avoir attribué cette différence tout simplement à des protéines différentes, on l'attribua à la présence de protéines parasites avant de découvrir les différentes formes, libres et liées, du PSA, dans les années 90 **(25-27)**.

I.1.3 Le PSA : premier marqueur de diagnostic précoce du cancer de prostate

Malgré les quelques études qui mettront en avant les qualités du dosage sanguin du PSA à partir des années 80, le manque de spécificité de ce marqueur vis-à-vis du cancer de prostate explique les huit années d'attente jusqu'à la publication princeps de Thomas A. Stamey en 1987 pour véritablement avérer le PSA en tant que marqueur tumoral **(2)**.

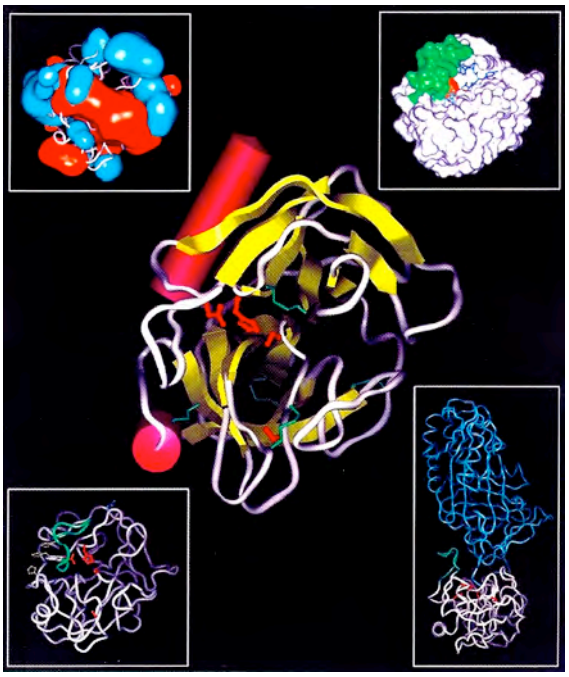
Sur la base de 2200 échantillons analysés, Stamey parvient à démontrer que le PSA est un bien meilleur marqueur du cancer de prostate que les PAP : en utilisant des méthodes modernes de dosage plasmatiques immunoradiométriques beaucoup plus précises, il retrouve des taux de PSA sanguin 5 à 16 fois plus élevés que les taux de PAP chez les mêmes patients.

Il déterminera la possibilité de diagnostiquer des cancers prostatiques aux stades A et B, c'est-à-dire localisés (Stades T1 et T2 de la classification TNM), ce qui est véritablement révolutionnaire.

Il posera les bases des notions de cancer résiduel et de récidive locale précoce fondées sur la surveillance biologique post-traitement, avec notamment le dosage du PSA 3 semaines après la réalisation d'une prostatectomie radicale, établi en fonction de sa demi-vie plasmatique calculée à 2,2 jours, et toujours réalisé aujourd'hui. Il précisera l'opportunité de la radiothérapie pelvienne de rattrapage en cas de cancer résiduel ou de récidive locale...

Il ouvre ainsi la voie au diagnostic précoce et au suivi des cancers traités, faisant passer le test de dosage du PSA de la phase expérimentale à la phase d'application clinique à grande échelle. Mais il soulève déjà à l'époque également les limites de ce test, précisant que le cancer franchit très tôt dans son évolution la capsule prostatique, et également que l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) influe sur son taux, rendant délicate son interprétation dans les valeurs "basses", en dessous de... 15 ng/mL .

I.2 Une molécule bien mystérieuse



La molécule du PSA et sa structure tridimentionnelle fait la couverture du British Journal of Urology en 1997 (volume 79)

I.2.1 Nature et origine du PSA

Le PSA est une glycoprotéine de 237 acides aminés, et d'un poids moléculaire de 34 kDa (34000 $g.mol^{-1}$), à activité sérine protéase, produite par les cellules épithéliales de la glande prostatique. Il s'agit bien sûr, dans le vocabulaire médical, du PSA dit "libre", ou actif, tel qu'on le retrouve dans le sperme, contenant des sécrétions d'origine prostatique.

En effet, si le sperme comprend une phase cellulaire composée des spermatozoïdes, il comprend également une phase liquide, dit plasma séminal, qui a quatre origines distinctes **(15)**:
- la majeure partie du plasma séminal provient des vésicules séminales (40 à 60%). Riche en glucides libres et notamment en fructose, ainsi qu'en glycoprotéines, cette source a pour fonction d'apporter l'énergie nécessaire aux spermatozoïdes dans le tractus génital féminin ;
- 20 à 40% proviennent de la prostate ; il s'agit d'un liquide pauvre en protéines, mais riche en ions métalliques (zinc), acide citrique et en enzymes (dont les PAP et le PSA) ;
- 10 à 20% proviennent des épididymes, et donc des ampoules déférentielles et des canaux éjaculateurs, desquels proviennent également les spermatozoïdes en provenance des testicules lors de la phase éjaculatoire ;
- enfin, 5% proviennent des sécrétions des glandes de Cowper.

Le PSA est donc une enzyme, mais ses propriétés, ainsi que son rôle exact demeurèrent longtemps une énigme pour la communauté scientifique. En effet, malgré sa présence en grande concentration dans le plasma séminal (0,3 à 3 mg/mL), son activité enzymatique est extrêmement faible, ce qui explique qu'il n'ait pas pu être identifié autrefois avec les mêmes techniques d'enzymologie que Gutman utilisait pour quantifier les PAP.

I.2.2 Propriétés physico-chimiques

Si des activités de protéase lui ont été attribuées dès 1984 par l'équipe de Chu, il faut attendre 1988 **(28)** pour que soit révélée la très probable fonction physiologique du PSA dans le plasma séminal, toujours admise aujourd'hui.

Le PSA est à l'origine du clivage des protéines produites par les vésicules séminales (séminogélines I et II, fibronectine), et qui forment un véritable gel à l'origine du caractère visqueux du sperme appelé coagulum. Ce clivage aboutit à la liquéfaction du sperme, survenant normalement dans l'heure suivant son émission, et probablement à l'origine d'une augmentation de la mobilité des spermatozoïdes, et ainsi des capacités de fécondation **(15)**.

I.2.3 hK3 et hK2

Le PSA appartient à la famille des kallicréines humaines, qui sont un sous-groupe d'enzymes à activité sérine-protéase, présentant la particularité de produire des quinines à partir de différents substrats.

Longtemps constitué des trois premières kallicréines découvertes dites "kallicréines classiques" (hK1, hK2 et le PSA, hK3), ce groupe hétérogène regroupera par la suite 15 protéines, codées par des gènes présentant la particularité d'être tous situés sur le même chromosome (19q13.4) **(29)**.

Ces protéines, divisées en kallikréines plasmatiques et tissulaires, présentent de nombreuses singularités : leurs formules moléculaires sont très proches, avec une homologie de séquence d'acides aminés allant de 40 à 80%, et elles présentent une activité sérine-protéase trypsine-like ou chymotrypsine-like. Elles sont toutes formées d'une chaîne protéique unique, sont thermostables, et ont un poids moléculaire allant de 27 à 40kDa.

La première d'entre elles a été découverte dans les années 30 **(30)**, identifiée dans le pancréas (d'où le nom de kallicréine en raison de l'origine grecque du mot pancréas : *Kallikreas*) comme un important facteur hypotenseur ; on découvrit par la suite qu'elle était produite également dans les glandes salivaires ainsi que par les reins et qu'elle joue un rôle très important dans la physiologie de la douleur ainsi qu'en tant que facteur de vasodilatation, et donc hypotenseur.

Le PSA est la deuxième kallicréine identifiée comme telle - appelée cependant hK3 pour des raisons de nomenclature - en raison de son homologie structurelle avec hK1 et ce, malgré des fonctions très différentes. Sa fonction sérine-protéase est chymotrypsine-like.

hK2, ou prostate-specific glandular kallikrein sera, elle, découverte à la fin des années 80. Elle est également produite par la prostate, et retrouvée dans le sperme. Sa fonction sérine-protéase est trypsine-like.

Sa concentration dans le tissu prostatique, de même que dans le plasma séminal ou le sérum, est cent fois inférieure à celle du PSA, mais son activité enzymatique est 20 000 fois

supérieure, ce qui suffisait à fausser le résultat d'analyses d'activité du PSA par contamination, même de l'ordre de un pour cent. C'est la raison qui a fait initialement attribuer au PSA une fonction trypsine-like...

De la même façon, elle présente une homologie de séquence de 80% avec le PSA et, avec les nouvelles techniques de dosage par immunoanalyse, elle fit craindre des surdosages du PSA par l'intermédiaire de réactions croisées sur des épitopes identiques. Heureusement, son taux très faible n'a en pratique pas de répercussion significative sur le résultat obtenu ; par ailleurs, il a été montré en 1999 que certains anticorps monoclonaux anti-PSA ne reconnaissaient pas hK2 **(31)**, contrairement aux anticorps polyclonaux.

Ce n'est qu'en 1997 **(32-34)** que l'on a démontré son rôle fondamental dans l'activation du PSA ; en effet, en enlevant 7 acides aminés en position N-terminal à son précurseur recombinant de 244 acides aminés, le pro-PSA, elle le transforme en composé actif, le PSA libre tel qu'il est présent dans les sécrétions prostatiques, et régule donc ainsi son action.

Elle joue également son rôle de protéase en rompant avec le PSA les ponts protéiques formant le gel séminal, action qu'observait Huggins en 1942 quand il décrit l'allongement du temps de coagulation du sang lorsqu'il y ajoute du plasma séminal **(35)**.

Quant à la dernière kallicréine prostatique, hK4, de nature très proche d'hK2, elle fut décrite en 1999. Il s'agit d'une kallicréine un peu particulière car elle est localisée dans le noyau des cellules prostatiques ; elle est la première kallicréine dont il semble qu'elle soit un facteur activateur de la prolifération cellulaire **(36)**.

I.3 Et dans le sang ?

L'architecture normale de la prostate ne laisse "filtrer" qu'une infime quantité de PSA dans le sang, à tel point que sa concentration s'y trouve 10^5 à 10^6 fois moindre qu'au sein de la glande prostatique ou dans le sperme. Elle est ainsi d'environ 0,6 ng/mL chez l'homme adulte de moins de 50 ans **(37)**.

Il franchit donc parfois les parois vasculaires au sein de la glande prostatique, et parvient ainsi dans le sang, où, pour sa plus grande partie, il est "pris en charge" par des protéines appelées "anti-protéases" qui ont une fonction protectrice contre le danger potentiel que représente une protéase active. Ces antiprotéases, notamment l'α1-antichymotrypsine et l'α2-macroglobuline, se trouvent très largement en excès dans le sang, à des concentrations 10^5 fois supérieures à celle du PSA, avec lequel elles forment des liaisons covalentes stables **(25,38)**.

Tout le PSA n'est cependant pas complexé à une antiprotéase, et on le retrouve ainsi sous deux formes, libre, active, pour environ 25 à 40%, et liée, inactive, pour le restant.
Ces deux formes ont été rencontrées pour la première fois dans le plasma séminal en 1987. La différence de poids moléculaire (36 versus 90 kDa) fut alors attribuée à des polymérisations ou à des protéines parasites **(39)**. Elles seront identifiées dans le sang dans les années 90 **(25,26)**.
En fait, le PSA se trouve dans le sang sous de multiples formes, qu'il s'agisse de la protéine mature active ou de son précurseur le Pro-PSA, ou de formes dégradées dites "nicked PSA", qu'il s'agisse de sa forme liée à l'α1-antichymotrypsine ou à une autre antiprotéase.
C'est cependant très majoritairement l'α1-antichymotrypsine qui représente la forme liée du PSA **(27)** dans le sang (PSA-ACT), l'α2-macroglobuline, ne se complexant qu'à un pourcentage négligeable de ce PSA libre (environ 2%). Par ailleurs, si l'α1-antichymotrypsine ne couvre pas tous les épitopes de la molécule du PSA, permettant son dosage par l'utilisation d'anticorps anti-PSA, il n'en est pas de même pour l'α2-

macroglobuline, qui recouvre tous les épitopes et rend la molécule de PSA ainsi piégée invisible aux anticorps anti-PSA, et donc indétectable.

Nous verrons plus loin que la présence de ces deux formes du PSA dans le sang sera à l'origine de débats, d'une part sur le versant biologique où une technique de dosage du PSA total doit impérativement reconnaître indifféremment les deux formes, libre et liée à l'ACT, et d'autre part sur le versant clinique, où le rapport PSA libre / PSA total sera utilisé comme l'un des arguments en faveur du diagnostic de cancer.

Il en sera de même pour les différentes formes du PSA sanguin, qui toutes seront exploitées à la recherche d'un marqueur plus efficient que le PSA dans le diagnostic du cancer de prostate.

Il est important de préciser dès à présent que le taux sanguin de PSA fluctue. Ce sont ces variations qui rendent son interprétation délicate. En effet, de nombreux facteurs contribuent à influencer sa concentration dans le sang, au premier rang desquels l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) et l'inflammation prostatique, typiquement infectieuse et bruyante.

Mais l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et l'ethnie jouent également un rôle, ainsi que le terrain génétique.

I.4 Un antigène spécifique pas si spécifique ?

A partir des années 90, alors que le PSA vient à peine d'apparaître, des études vont venir contester sa spécificité.

C'est tout d'abord dans les urines que le PSA va être retrouvé, de manière un peu inattendue, à la suite d'interventions de prostatectomie radicale ; il faut dire qu'à l'époque, la détermination du taux de PSA urinaire, qui utilisait le Yang Pros-Check PSA test avec une technique adaptée aux conditions de pH variable des urines, avait été tentée comme élément du suivi post-chirurgical ; c'est de cette manière qu'il fut suggéré que le PSA pouvait être produit par les glandes péri-urétrales, ce qui fut confirmé en 1992 **(40)**.

D'autres études immunohistochimiques effectuées sur différents organes vont ainsi le retrouver exprimé au niveau des glandes de Skene en 1994 **(41)**, mais également au niveau de nombreuses autres localisations (reins, parotides, pancréas) en 1996 **(42)**.

On le retrouvera également dans 30 à 40% des cancers du sein, où il représentera un facteur pronostique favorable **(43)**, et dans de nombreux autres cancers (poumons, côlon, ovaires foie, rein, surrénales, parotide), comme dans le lait de la femme allaitante, le liquide amniotique, le sein normal **(44)**.

Cependant, il ne semble pas que son taux plasmatique en soit affecté **(45)**, et cette "non-spécificité" du PSA n'a ainsi pas eu de conséquence sur l'opportunité de son dosage dans le dépistage du cancer de prostate ; on considère même qu'il demeure "relativement spécifique" du tissu prostatique.

I.5 Le PSA appliqué au cancer de prostate

I.5.1 Histoire naturelle du cancer de prostate

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne des cellules de l'épithélium des glandes exocrines prostatiques (adénocarcinome). Cette transformation est lente et se déroule sur plusieurs années. Dans un premier temps, qui va correspondre à la phase de latence clinique ou phase occulte (Stade I), le foyer cancéreux est microscopique ; aucun examen ne peut le mettre en évidence ; il n'est pas palpable à l'examen prostatique par toucher rectal, et n'entraîne pas d'augmentation du taux de PSA sanguin.

A ce stade, il peut cependant être mis en évidence de manière fortuite lors d'une résection prostatique réalisée pour cause d'HBP avec symptomatologie obstructive (T1a ou T1b de la classification TNM) (Tableau 1), ou bien si des biopsies de prostate sont réalisées en raison d'une prostate suspecte au toucher rectal pour une autre raison, par exemple une prostatite chronique, ou encore à cause d'une fluctuation du taux de PSA sanguin due, elle aussi, à une autre cause.

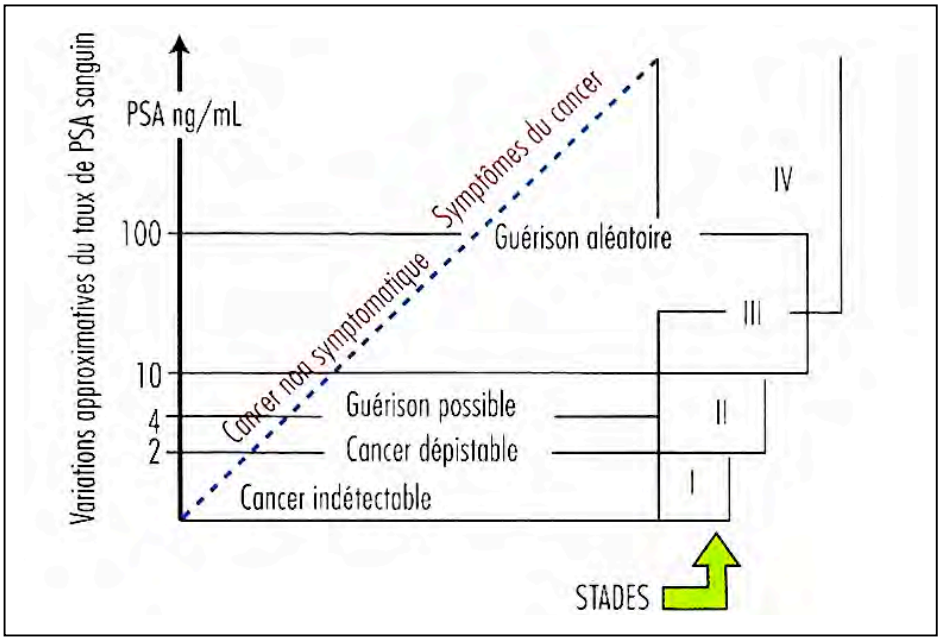
Si la transformation se poursuit, la masse résultant de la croissance tumorale va devenir détectable, tout en demeurant asymptomatique, soit parce qu'elle devient palpable cliniquement lors de l'examen par toucher rectal (TNM : T2), soit parce qu'elle est à l'origine d'une augmentation du taux sanguin de PSA total, correspondant alors au stade T1c de la classification TNM.

A ce stade en effet, la désorganisation architecturale liée à la tumeur est soit suffisamment étendue, soit suffisamment importante pour entraîner un passage accru de PSA dans le sang. Et contrairement à ce que l'on a pu penser, ce n'est pas la production de PSA par les cellules prostatiques qui rend compte de l'augmentation de son taux dans le sang – au contraire, il semblerait qu'elle soit légèrement moins importante **(46)** -, mais le relargage du PSA dans le sang par les cellules tumorales. Il s'agit alors d'un stade II (T2): le cancer est localisé, limité à la glande prostatique.

Il est intéressant de signaler que la création du stade T1c (classification TNM 1992 de l'UICC) est le résultat de la généralisation du dosage du PSA dans les années 90, qui a entraîné la découverte, pour la première fois, de cancers de prostate à toucher rectal normal simplement devant un PSA élevé.

A ce stade, il est accessible au dépistage (Graphique 1) et peut être guéri par la chirurgie ou la radiothérapie externe conformationnelle, ou encore la curiethérapie sur la base de critère de sélection précis (PSA < 10 ng/mL, Gleason < 7, prostate de volume < 50 cm3, imagerie abdomino-pelvienne ne mettant pas en évidence d'adénopathie, patient n'ayant pas bénéficié d'une résection endoscopique de prostate et ne présentant pas de symptomatologie urinaire fonctionnelle importante, irritative notamment).

Au-delà, il s'agit du stade III, qui décrit un cancer localement avancé (T3), après franchissement de la capsule prostatique. Il peut ne s'agir que d'un envahissement limité de la graisse péri-prostatique, ou d'un envahissement plus important, pouvant concerner les vésicules séminales. Il n'est pas toujours facile à déterminer de manière fiable cliniquement ; en revanche, l'IRM morphologique en séquence T2 permet, grâce à la sonde endorectale, d'atteindre une précision inégalée à laquelle n'échappent que les franchissements capsulaires infra-millimétriques.



Graphique 1 : Histoire naturelle schématique du cancer de la prostate
(Issu de « Le cancer de la prostate : Prise en charge de la maladie et de ses séquelles »
Cosset JM, Cussenot O, Haab F **(47)**)

Au-delà encore, il s'agit d'un stade IV (T4), soit en raison de l'atteinte d'organes pelviens de voisinage immédiat (col vésical, rectum, muscles releveurs, paroi pelvienne) réalisant un véritable "blindage pelvien" au toucher rectal (pelvis "glacé"), soit du fait de la présence de métastases à distance, ganglionnaires ou osseuses le plus souvent, mais également parfois viscérales.

A ces stades, le cancer est très classiquement symptomatique, se manifestant par des signes urinaires (dysurie, instabilité vésicale, hématurie), sexuels (impuissance, hémospermie) ou rectaux (épreintes, ténesmes) ou par les conséquences des localisations ganglionnaires pelviennes (cruralgies) ou métastatiques, notamment osseuses, très douloureuses.

A ces stades le cancer n'est plus curable, même si des prises en charges curatives (T3 préopératoire méconnu) ou une hormonothérapie peuvent contrôler son évolution sur une période de temps relativement prolongée.

Cette évolution du cancer de prostate a longtemps eu la réputation d'être très lente, s'étalant sur plusieurs années, dépassant souvent la décennie. Et c'est sur la base de ce raisonnement qu'ont été établis les critères d'évaluation de la qualité des traitements apportés aux patients chez lesquels le dépistage avait amené au diagnostic de cancer : puisque l'on traitait un cancer asymptomatique - diagnostiqué grâce au dépistage -, il fallait prouver que la survie sans récidive après traitement était supérieure à l'espérance de vie que le patient aurait eu s'il était mort de l'évolution naturelle de son cancer.

Les durées de suivi de ces cancers ont donc été fixées à 10 ou 15 ans.

<table>
<tr><th colspan="3">Tableau 1 : Classification TNM du cancer de prostate</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Cancers localisés (curables)</td><td colspan="2">T1 : Tumeur infraclinique (non palpable et non visible sur l’imagerie)</td></tr>
<tr><td>Diagnostic fortuit sur REP</td><td>T1a : Cancer sur ≤ 5% des copeaux de résection
T1b : Cancer sur > 5% des copeaux de résection</td></tr>
<tr><td>Diagnostic sur PBP réalisées pour ↑ du PSA</td><td>T1c</td></tr>
<tr><td colspan="2">T2 : Tumeur « clinique » (palpable et/ou visible en imagerie, limitée à la prostate)
T2a : Tumeur envahissant moins de la moitié d’un lobe
T2b : Tumeur envahissant plus de la moitié d’un lobe
T2c : Tumeur envahissant les deux lobes</td></tr>
<tr><td>Cancer localement avancé</td><td colspan="2">T3 : extension extraprostatique
T3a : Envahissement extracapsulaire (y compris envahissement microscopique du col vésical (TNM 2009)
T3b : Envahissement des vésicules séminales</td></tr>
<tr><td>Cancer « dépassé »</td><td colspan="2">T4 : Envahissement des organes adjacents* (col vésical, rectum, muscles releveurs, paroi pelvienne)</td></tr>
<tr><td>N</td><td colspan="2">N1 : Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)</td></tr>
<tr><td>M</td><td colspan="2">M1 : Métastase(s) ganglionnaire(s) non régionale(s)
M1b : Métastase(s) osseuse(s)
M1c : Autre localisation</td></tr>
</table>

* L’envahissement du sphincter externe urétral ne fait plus partie, depuis la 7ème édition de la classification TNM de 2009, du stade T4.
En rose : les cancers cibles du dépistage

Cependant, les formes progressivement évolutives qui dominent chez les hommes de plus de 60 ans, avec des délais de progression très importants, côtoient des formes qui surviennent plus tôt, chez des hommes de 40 à 60 ans, parfois présentant des facteurs de risque par leurs antécédents familiaux de cancers, et développant une atteinte rapidement évolutive, d’une agressivité toute différente.

Ces formes sont connues depuis les toutes premières descriptions de Young qui écrivait en 1909 : "In one case the history was remarkable in that the great-grandfather, grandfather, father and three uncles all died of prostatic trouble, probably carcinoma. The patient was 54 years of age, and although the onset of the disease was apparently only about five months before admission, the seminal vesicles were already involved".

Ce sont elles qui, dès les premières recommandations de l'AFU en 2002, ont justifié les premières démarches diagnostiques à partir de 45 ans dans le groupe des hommes à risque.

I.5.2 Standardisation et équimolarité : Stamey TA, 1994

I.5.2.1 Une situation bien compliquée

Quand le PSA arrive sur le marché dans les années 90, il est principalement utilisé comme marqueur du suivi des cancers de prostate traités ; c'est d'ailleurs dans cette indication-là qu'il a reçu l'autorisation de la FDA (Food and Drug Administration) en vue de sa commercialisation aux Etats-Unis en 1986 **(48)**.

Il ne s'agit pas d'un problème de sensibilité, comme cela avait été le cas avec les PAP, puis avec les premières techniques de dosage du PSA de l'équipe de Chu **(21)** qui utilisait des méthodes d'immunoélectrophorèse présentant une limite de détection fonctionnelle (LDF) à 500 ng/mL **(49)**, puisque les techniques immunoradiométriques développées présentent les mêmes sensibilités que celles d'aujourd'hui, avec même des techniques de dosages ultrasensibles à 0,07 ng/mL présentes dès 1992 **(50,51)**.

Il s'agit plutôt du flou qui règne à l'époque autour du dépistage biologique du cancer de la prostate : la conférence de consensus de 1989 ne le recommande pas, et les résultats dont disposent les médecins avec les trousses disponibles ne donnent pas des résultats identiques, empêchant la détermination d'un seuil homogène à partir duquel on pourrait légitimement démarrer les investigations diagnostiques, et notamment les biopsies de prostate. Car le « test du PSA » n'est pas positif ou négatif : il représente une variable continue qui nécessite la détermination d'un seuil au-delà duquel une démarche, diagnostique cette fois, peut être définie.

A l'époque en effet, se côtoient sur le marché principalement deux techniques de dosage, utilisant toutes deux la méthode de radioimmunologie, et les limites supérieures de la normale des dosages ne sont pas les mêmes.

La première technique est le Yang Pros-Check PSA Assay (Yang Laboratories-Travenol®) ; elle utilise des anticorps polyclonaux de lapin reconnaissant plusieurs épitopes antigéniques sur le PSA, et sa limite normale supérieure est fixée à 2,5 ng/mL.

La seconde technique, beaucoup plus répandue, est le RIA (Radio-Immuno Assay) Tandem-R PSA Assay (Hybritech®). Elle fait appel à deux anticorps monoclonaux de souris dirigés contre deux épitopes du PSA, et sa limite normale supérieure est fixée à 4 ng/mL. Elle est en 1993 la seule technique approuvée par la FDA aux Etats-Unis **(52)**.

De cette façon, les valeurs des mesures effectuées par le Tandem-R PSA sont toujours 1,4 à 1,9 fois plus élevées que celles obtenues avec le Yang Pros-Check PSA Assay.

Ces techniques immunoradiométriques exploitent à l'époque une découverte récente : le développement, en 1975, des anticorps monoclonaux issus des travaux de Köhler et Milstein **(53)** sur les lignées plasmocytaires anormales des myélomes, qui leur valut le prix Nobel en 1984.

Elles sont utilisées en France par un petit nombre de laboratoires spécialisés en raison de la législation relative à la détention et à la manipulation des produits radioactifs, se prêtent mal à une automatisation complète, et obligent aux manipulations d'anticorps marqués, donc radioactifs.

Ainsi, rapidement, des techniques d'immunoanalyse avec marqueur non radioactif (marqueurs "froids") se développent. Ces dernières sont apparues au début des années 80, sous forme de trousses de réactifs prêts à l'emploi, utilisés d'abord manuellement, puis sur automate. La nomenclature des actes de biologie médicale a fait l'objet des modifications nécessaires en avril 1985, et une large diffusion de ces méthodes immunoenzymatiques à tous les laboratoires français en a résulté **(54)**.

La société Hybritech®, par exemple, a développé le Tandem-E PSA Assay, test immunoenzymatique qui utilise les deux mêmes anticorps monoclonaux que le Tandem-R PSA, mais avec un marquage à la phosphatase alcaline et non plus radioactif, avec des valeurs affichées identiques à la technique immunoradiométrique et donc un seuil toujours à 4 ng/mL.

Et ainsi le marché va progressivement voir apparaître de nouvelles trousses de dosage (elles sont 17 en juin 1994 lors du 11ème contrôle national qualité (CNQ) en immunoanalyse organisé par l'agence du médicament) avec de nouvelles techniques (immunochimioluminescence, immunofluorométrie), de nouveaux automates, mais sans aucune homogénéité de résultats entre elles, puisque leurs résultats peuvent passer du simple au double en fonction de la référence choisie.

En l'absence de standard international, on ne distingue que deux étalons, celui de Yang, le Pros-Check PSA Assay, qui a été développé le premier, et celui d' Hybritech®, qui fut de loin le plus employé. Et c'est sur ces deux étalons que sont calibrées en 1994 toutes les trousses de dosage dont je viens de parler... avec une tendance à la diminution du nombre de trousses calibrées sur l'étalon Yang dès 1994 **(54)**.

A cela il faut ajouter que les anticorps utilisés ne sont pas les mêmes dans toutes les trousses, et que leur affinité pour le PSA libre ou complexé peut varier (Tableau 2).

Tableau 2 : Le PSA en immunologie : petites précisions

En ce qui concerne sa structure antigénique, 5 épitopes ont été décrits sur la molécule de PSA libre **(55)**.
La liaison du PSA libre avec les antiprotéases masque partiellement ou complètement ces épitopes :
- 3 de ces 5 épitopes sont masqués pour le PSA-ACT (toujours les mêmes)
- les 5 épitopes sont situés à l'intérieur de la molécule d'α2-macroglobuline et ne sont donc pas accessibles aux anticorps...

Si un anticorps monoclonal est dirigé contre un épitope masqué par l'ACT, il ne peut reconnaître que la molécule de PSA libre.
Pour qu'un test reconnaisse aussi bien le PSA libre que le PSA-ACT, il lui faut contenir des anticorps présentant une affinité pour les épitopes qui restent exposés après liaison à l'ACT ; on dira alors qu'il est équimolaire : quel que soit le pourcentage de PSA libre et de PSA-ACT dans un échantillon, il donnera le même résultat.

Pour résumer, on peut dire qu'en 1994, il y a presque autant de résultats que de trousses disponibles, en raison de l'absence totale de standardisation unique internationale et en l'absence d'exigence d'une équimolarité qui vient seulement de faire parler d'elle **(56,57)**.

Malgré cela, un seuil de 4 ng/mL, proposé par Hybritech® en 1986 comme le taux de PSA au-delà duquel des biopsies de prostate doivent être réalisées, se trouve avalisé par différentes publications **(58,59)**, et ce chiffre commence déjà à s'imposer dans une communauté médicale qui jusque là indiquait plutôt la réalisation des biopsies au-delà de 10 ng/mL **(49)**. En 1994, c'est le test de dosage du PSA total d'Hybritech (Tandem-R PSA) qui est le premier test approuvé par la FDA pour le dépistage du cancer de prostate.

I.5.2.2 L'avènement du "standard de Stanford"

Pour mettre fin à cette variabilité intertechnique due à l'absence d'étalon international et aux différences de spécificité des différents anticorps utilisés, Stamey propose, lors de la 2ème conférence de Stanford en septembre 1994, la création d'un standard international unique (il avait été établi, lors de la première conférence de Stanford en décembre 1992, que la variabilité inter-techniques disparaîtrait si ces dernières étaient calibrées par rapport au PSA-ACT plutôt que par rapport au PSA libre).

Cette conférence-pivot réunit les différents fabricants de trousses et les experts médicaux de nombreuses organisations (American Cancer Society, National Commitee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS), College of American Pathologists, International Federation of Clinical Chemists, National Institute for Biological Standards (NIBSC), World Health Organization (WHO)).

Un consensus est alors établi sur la composition de cet étalon qui contiendra précisément 10% de PSA sous forme libre et 90% sous forme liée, ces proportions correspondant aux proportions moyennes des sérums prélevés pour détection précoce de cancer **(54)** (la calibration Hybritech était en effet basée sur une préparation de référence élaborée à partir de PSA libre presque pur (100% de PSA libre), et ne pouvait permettre d'obtenir des dosages fiables en raison des concentrations habituellement plus faible de PSA libre dans le sang, de l'ordre de 30 à 40%).

Stamey conclut le compte rendu de cette conférence en précisant qu'il a été décidé qu'il se chargerait d'élaborer les standards de calibration avec le NCCLS à partir de solutions purifiées contenant soit 100% de PSA-ACT (à une concentration de 500 ng/mL), soit 100% de PSA libre (concentration de 500ng/mL), afin de pouvoir composer des solutions-test présentant des concentrations de 2, 10, 25, 50 et 100 ng/mL avec une proportion de 90:10 (90% de PSA-ACT, 10% de PSA libre) selon le protocole choisi **(60)**.

Les standards internationaux WHO 96/670 (PSA total) et WHO 96/668 (PSA libre) promettant l'harmonisation des résultats des différentes techniques de dosage étaient nés ; même si des anticorps différents, utilisés sur des automates différents, laissaient augurer une faible perspective d'homogénéité parfaite à l'avenir, le travail de standardisation pouvait commencer, grâce au calibrage de chaque technique sur l'étalon de Stamey.

A partir de cette époque, et jusqu'aux années 2000, vont exister non plus deux, mais trois standards : celui de Yang, le plus "marginal", celui d'Hybritech®, le plus "répandu", et celui de Stamey, le plus "recommandé", ce qui ne va pas simplifier les choses au début, même si les calibrations vont progressivement s'aligner sur le standard international (le premier lancement "transparent" par Hybritech du procédé standardisé de l'OMS est effectué en 2006...).

Il est ici très important de noter qu'après calibration WHO, les tests donnent des résultats inférieurs au standard d'Hybritech®, de 20 à 30%.... Autrement dit, une valeur de 2,5 ng/mL sur l'étalon de Yang correspond à une valeur de 4 ng/mL chez Hybritech®, et à une valeur de 3,1 ng/mL sur l'étalon international **(61)**!

Et pourtant, le seuil de 4ng/mL demeura fixe...

Cela n'eut vraisemblablement pas beaucoup d'impact pendant plusieurs années, le temps que les fabricants des différents automates les calibrent sur le standard international qui fut adopté officiellement en 1999 par l'OMS mais, en 2010, plus aucun des 20 automates dosant le PSA total et des 16 dosant le PSA libre n'est calibré sur le standard de Yang, et seul l'automate Beckman Coulter donne la possibilité à l'utilisateur de choisir son étalon lors du dosage, WHO ou Hybritech Tandem-R datant de 1986. Et de nombreuses études font état d'une sensibilité très diminuée avec l'utilisation de ce seuil à 4 ng/mL **(62-65)**.

En résumé...
2,5 Yang = 4 Hybritech; Δ = 47% 3,1 WHO = 4 Hybritech; Δ = 23% **Le seuil actuellement toujours admis de 4 ng/mL est faux** ; la vraie valeur du cut-off, en dehors de toute considération de modification à venir des recommandations, est dès aujourd'hui, en réalité, de 3,1 ng/mL.

I.5.3 Des premiers chiffres aux modèles prédictifs

I.5.3.1 Questions de seuil

Avant de devenir un marqueur de dépistage puis, plus récemment, un marqueur prédictif potentiel de cancer de prostate à moyen ou long terme **(66-68)**, le PSA a tout d'abord décrit différents cadres nosologiques (patients porteurs d'une HBP, d'un cancer clinique, métastatique, d'une prostatite...). Il s'est attaché à "faire le point" sur la "question de la prostate".

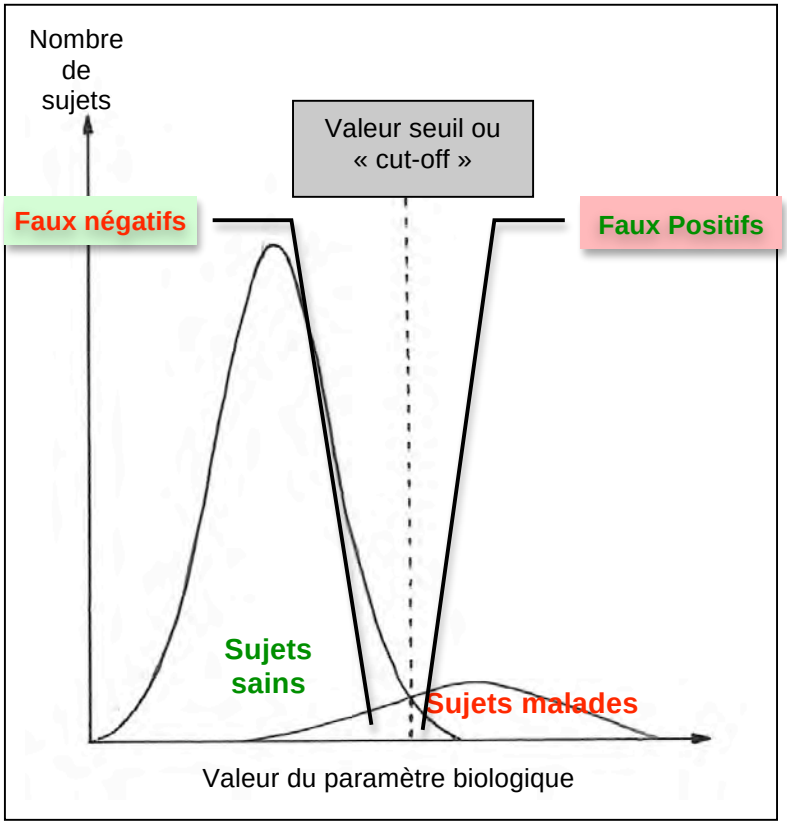
Comme beaucoup d'autres marqueurs biologiques, son utilisation est alors "sortie du cadre de l'homme malade" pour s'intéresser à l'homme sain afin de définir son taux physiologique, son taux pathologique en rapport avec un cancer asymptomatique, son taux pathologique en rapport avec une prédisposition à développer un cancer.

Il apparut rapidement que ses caractéristiques en termes de sensibilité et spécificité n'étaient pas optimales. En effet, le marqueur biologique idéal d'une maladie est présent chez les sujets atteints, et absent chez les sujets sains, ce qui est exceptionnellement le cas.

Ainsi le dosage du PSA n'aboutit pas à un test positif ou négatif, mais à une donnée chiffrée, variable continue qui nécessite l'établissement d'un seuil de référence (Graphique 2). Ce seuil doit être idéalement choisi avec la meilleure sensibilité possible (c'est-à-dire en mettant le plus possible de sujets malades à sa droite sur le graphique), et la meilleure spécificité possible (c'est-à-dire en mettant le plus possible de sujets sains à sa gauche sur le graphique).

Etablir un seuil, c'est donc faire un compromis, car il y aura toujours des patients sains au-delà de ce seuil, et toujours des patients malades en deçà.

Le seuil de 4 ng/mL a été, comme nous l'avons vu, établi sur la base de l'étalon Hybritech®. A ce seuil, qui est donc dorénavant de 3,1 ng/mL (étalon international), les performances affichées sont de 81,6% pour la sensibilité et de 48% pour la spécificité pour le test Access PSA total de Beckman Coulter (69).



Graphique 2 : L'établissement d'une valeur seuil permet de différencier statistiquement les patients sains et les patients malades ; au prix de faux positifs et faux négatifs...

En réalité, il est très difficile de déterminer précisément ces caractéristiques, et elles ne sont évaluées que sur la base d'études dont les critères de sélection et les modalités d'évaluation de l' "étalon de vérité" influent sur les résultats obtenus (Tableau 3).

Par exemple, dans l'essai PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), qui a suivi pendant 7 ans 18 882 hommes inclus sur la base, notamment, d'un taux de PSA inférieur à 3 ng/mL, et soumis ou non en fonction de leur groupe de randomisation, à un traitement par finastéride, dont l'étude cherchait à évaluer l'impact sur le cancer de prostate, la sensibilité du seuil à 4 ng/mL, lorsqu'il était dépassé au cours des 7 années, était de 24%, et sa spécificité de 93% dans le bras "placebo" (65). On ne peut bien sûr pas en déduire que ces chiffres correspondent aux vrais chiffres dans la population des hommes en général puisqu'un "biais de sélection" abaisse artificiellement très fortement le taux de PSA moyen de cet échantillon.

En revanche, cette étude permet de constater que, dans une population d'hommes à taux de PSA bas (donc a priori moins concernés par l'HBP), les concentrations de PSA sanguin ne seront pas forcément très élevées lors de l'apparition d'un cancer de prostate.

PSA: Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité
2 ng/mL	94%	44%
4 ng/mL	70-80%	60-80%
10 ng/mL	40-50%	80-90%

Tableau 3: Variation de la sensibilité et de la spécificité du PSA selon le seuil **(70)**

Le principal écueil des taux de PSA élevés est l'HBP, responsable d'une augmentation de volume de la glande prostatique, et bien que le tissu cancéreux soit à l'origine d'une production 10 à 30 fois supérieure de PSA par rapport au tissu adénomateux **(71,72)**, elle demeure la cause la plus commune d'élévation du taux de PSA, notamment chez les hommes de plus de 60 ans **(73)**.

D'autres facteurs que nous verrons un peu plus loin influent sur le taux sanguin de PSA, notamment les gestes chirurgicaux endo-urologiques dont les REP, les biopsies de prostate... On décrivait autrefois l'absence d'élévation du PSA après toucher rectal, mais son augmentation dans 6% des cas après massage prostatique, et dans 11% des cas après échographie endorectale **(74,75)**...

I.5.3.2 La quête d'un seuil

Le PSA devient bientôt le meilleur marqueur du cancer de prostate, notamment dans le suivi post-traitement, mais peine à trouver sa place dans le dépistage de ce cancer, même s'il reçoit l'autorisation de la FDA en 1994 **(48)** dans cette indication.

Il est en effet inclus dans tous les modèles prédictifs élaborés, qu'il s'agisse des tables de Partin conçues en 1993 **(76)** et qui prédisent le stade pathologique de la maladie, des nomogrammes de Kattan (MSKCC) de 1998 **(77)** qui prédisent la durée de survie sans récidive après prostatectomie radicale ou encore de la classification de D'Amico de 2001 **(78)** qui définit 3 groupes en fonction du risque de progression, bas, modéré ou élevé, fondé sur la probabilité de récidive biologique 10 ans après traitement local.

Mais ses performances, notamment en termes de sensibilité, ne sont pas bonnes: en effet, au seuil de 4 ng/mL, sa valeur prédictive positive (VPP) n'est que de 25% **(79,80)**; cela signifie que seuls 25% des hommes dont le PSA est supérieur à 4 ng/mL ont réellement un cancer de prostate (75% des cas étant la conséquence de l'HBP). Or ce seuil est utilisé pour orienter un patient vers la réalisation de biopsies de prostate, dont la morbidité n'est pas nulle, et qui sont donc potentiellement inutilement réalisées pour 75% d'entre eux.

Sa spécificité non plus n'est pas satisfaisante car un cancer de prostate peut survenir chez des patients ayant un PSA inférieur à 4 ng/mL, à une fréquence évaluée entre 10 et 25% **(81-84)**. Ce sont ces cancers qui ont laissé au toucher rectal son intérêt dans la démarche de dépistage, même s'il a été absent de l'étude ERSPC.

De plus, toujours dans le créneau des cancers à PSA < 4ng/mL, le taux de maladies localement avancées est évalué à 17% par Catalona en 1997 (85); L'étude PCPT retrouve 15,2% de cancers dans la population témoin (avec un PSA < 4 ng/mL) dont environ 20% sont potentiellement incurables pour un PSA compris entre 2,6 et 4 ng/mL en 2008 **(86)**, et il semble donc important de dépister ces cancers, encore plus tôt...

La valeur seuil a donc été remise en question ces dix dernières années. L'American Cancer Society (ACS) recommande un seuil à 2,5ng/mL dès 2001(87), et quant à l'ERSPC (European Randomized study on Screening for Prostate Cancer), alors qu'elle se base sur des résultats obtenus sur des automates de la société Beckman Coulter calibrés sur le standard Hybritech® (Tandem E Assay de 1994 à 2000, puis Access Assay à partir de 2000), elle reverra à la baisse en 1997 à 3 (soit 2,33 ng/mL calibration WHO) son seuil initialement établi à 4 ng/mL. Et elle retrouvera 13,1% de cancers chez des patients ayant un PSA < 4 ng/mL (soit < 3,1 ng/mL par rapport à la standardisation internationale!).

Par ailleurs, la valeur seuil dépend de l'âge du patient; en effet, à partir de 50 ans, le taux de PSA augmente en raison de l'importante prévalence de l'HBP qui concerne 25% des patients de 60 ans (88) et près de 25% des hommes de plus de 50 ans ont un PSA supérieur à 2 ng/mL.

Ces modifications du taux de PSA total lui confèrent une faible valeur prédictive positive de cancer pour les valeurs comprises entre 4 et 10 ng/mL, et a fortiori entre 2,5 et 10 ng/mL.

C'est pourtant la tranche de valeurs de PSA où se trouvent le plus de cancers curables pouvant être diagnostiqués (Tableau 4).

Car les cancers diagnostiqués avec un taux de PSA supérieur à 10 sont souvent (55%) localement avancés ou métastatiques, et ne peuvent plus bénéficier d'un traitement curatif.

Tableau n°4: Estimation de la probabilité de cancer de prostate chez les hommes à toucher rectal normal, en fonction du taux de PSA

PSA (ng/mL)	% dans la population d'hommes de plus de 50 ans	Probabilité de cancer de prostate	% de cancers de score de Gleason >7
0 – 2,4	60	10 – 20%	1 – 3
2,5 – 4	25	20 – 30%	3 – 10
4,1 – 10	10	30 – 45%	10 – 20
> 10	5	> 50%	> 20

Et c'est ainsi que sont apparues progressivement des valeurs de références ajustées à l'âge (Tableau 5), dans le but notamment d'augmenter la sensibilité chez les sujets jeunes, qui ont en moyenne un PSA plus bas, et la spécificité chez les sujets âgés (89,90).

Tranches d'âge	Valeurs normales de PSA
40 – 49	< 2,5 ng/mL
50 – 59	< 3,5 ng/mL
60 – 69	< 4,5 ng/mL
70 - 79	< 6,5 ng/mL

Tableau 5: Seuils du PSA ajustés à l'âge

Cependant cette attitude est discutée, car si elle augmente la spécificité au-delà de 60 ans, cela se fait aux dépens de 30% de cancers non détectés (91).

Aujourd'hui, de nouvelles valeurs seuil ont été proposées (Tableau 6) sur la base d'une étude publiée en février 2007 dans le Journal of Clinical Oncology (68). Dans cette étude, les échantillons sanguins d'hommes de 44 à 50 ans, inclus entre 1974 et 1986 dans un essai de

médecine cardiovasculaire, ont été analysés, et les valeurs des différentes formes du PSA ainsi que de hK2 ont été rattachées à la survenue ou non d'un cancer de prostate au cours de leur vie, avec un délai moyen de 18 ans entre le prélèvement sanguin de l'époque et la survenue d'un cancer. Cette étude a conclu que non seulement le PSA total dosé entre 44 et 50 ans était fortement prédictif de la survenue d'un cancer de prostate à 18 ans de recul moyen, mais en plus que le dosage des autres formes plasmatiques du PSA et de hK2 n'apporte pas de gain de prédiction.

L'apparition de modèles prédictifs auxquels participe le PSA permet dorénavant:

- d'effectuer une stratification du risque dans une population d'hommes jeunes, permettant de diagnostiquer précocement les formes évoluées qui sont actuellement dépistées 5 à 10 ans plus tard vers 50 – 55 ans;

- d'améliorer le rendement du dépistage tout en en réduisant le coût, avec une fréquence des tests qui est adaptée en fonction de la valeur initiale du PSA total.

Age	PSA médian (ng/mL)	Risque cumulé d'avoir un cancer si PSA :	Risque relatif d'avoir un cancer si PSA:
40 – 50 ans	0,6 0,7	< 0,6: 10% **> 0,6 : 28%**	0 – 0,6 : x 3,75 **0,7 – 2,5 : x 10** **2,7 – 4 : x 104** **> 4 : x 238**
50 – 60 ans	0,7 0,9	< 0,7: 17% **> 0,7: 41%**	0 – 0,7 : x 3,75 0,7 – 2,5 : x 7 2,7 – 4 : x 27 > 4 : x 44
60 – 70 ans	1,4		0,7 – 2,5 : x 4 2,7 – 4 : x 8 > 4 : x 14

Tableau 6: Seuils de PSA prédictifs de cancer à long terme

I.5.4 PSA et dérivés

Les années 1990 – 2000 sont donc des années de recherche tous azimuts qui explorent toutes les voies possibles pouvant apporter un poids supplémentaire au diagnostic précoce du cancer de prostate, devant les carences apparentes du dosage du PSA total, notamment pour la fourchette 4 – 10 ng/mL où la distinction entre HBP et cancer est la moins évidente, et où il y a donc le plus de faux positifs.

D'autres éléments vont alors venir s'ajouter à ce taux, et vont participer au fameux "faisceau d'arguments" conduisant à la réalisation de biopsies.

I.5.4.1 La densité de PSA (PSA/vol prostatique): PSAD

La densité de PSA repose sur le fait que le cancer, comme nous l'avons vu précédemment, produit beaucoup plus de PSA que le tissu prostatique normal ou le tissu

adénomateux. Elle mesure donc le rapport entre la concentration plasmatique de PSA et le volume prostatique.

Elle nécessite naturellement une évaluation de ce volume, qui peut être effectuée soit par échographie transrectale (ETR), soit par IRM. L'IRM n'étant pas réalisée dans ce seul but, ce sont surtout les mesures échographiques qui sont réalisées.

Les valeurs normales habituelles sont PSAD < 0,1 ou 0,15 (ng/mL/g), mais les résultats des études ayant évalué cette méthode sont discordants, tant pour ce qui concerne la faisabilité de la mesure (ETR à réaliser, variabilité inter-opérateur de la mesure du volume de la prostate...) que pour la détermination de la valeur seuil à retenir...

I.5.4.2 PSA "cinétique"

L'étude de la cinétique de la concentration plasmatique du PSA repose sur l'idée qu'elle progresse plus vite chez les patients porteurs d'un cancer de prostate que chez ceux qui ne sont pas malades, ou seulement atteints d'HBP **(92)**.

Elle est étudiée au travers de deux méthodes:

- La vélocité de PSA (PSAV), qui fixe le seuil d'augmentation annuelle du taux de PSA au-dessus duquel le patient est à risque d'avoir un cancer. Elle semble fortement associée avec le diagnostic de cancer de prostate, ainsi d'ailleurs qu'avec le risque de récidive après traitement **(93)**. Déterminée à 0,75 ng/mL/an, la vélocité n'augmente cependant apparemment pas la VPP du seul PSA total, ni dans l'étude de Ulmert sur la prédiction à long terme du risque de cancer de prostate, ni dans l'essai PCPT **(94,95)**...

- Le temps de doublement du PSA (PSADT: PSA Doubling Time), qui détermine le temps de doublement du taux de PSA au-dessous duquel le risque de cancer est augmenté, est moins utilisé pour le dépistage qu'après traitement. En effet, après prostatectomie radicale par exemple, le contingent tissulaire prostatique "normal" est éradiqué. Une ré-augmentation précoce ou tardive ne va donc correspondre qu'à la production spécifique des cellules cancéreuses résiduelles, localement ou sur un siège métastatique, dont le temps de doublement reflète en partie l'agressivité.

La cinétique d'évolution du taux de PSA sanguin semble être aujourd'hui le meilleur outil de discrimination entre HBP et cancer, devant le rapport PSA libre / PSA total que nous allons voir ci-après.

I.5.4.3 Le rapport PSA libre / PSA total

Depuis la mise en évidence des deux fractions du PSA dans le sang, de nombreuses études ont évalué le rapport PSA libre / PSA total (PSA L/T). En effet, pour une raison inconnue, la proportion de PSA libre est plus faible chez les patients porteurs de cancer de prostate que chez ceux qui ont une HBP **(96)**. Et le dosage des formes libres et complexées du PSA augmente la spécificité du dosage du PSA, notamment entre 4 et 10 ng/mL.

En 1998, Catalona a établi, au sein d'une population d'hommes de 50 à 75 ans qui présentaient un toucher rectal normal et un taux de PSA total compris entre 4 et 10 ng/mL, que 56% des patients dont le rapport PSA L/T est inférieur à 10% avaient un cancer, alors que seuls 8% des cancers avaient un rapport supérieur à 25% **(97)**.

Depuis, les biopsies prostatiques ont été considérées comme non justifiées si le rapport est supérieur à 25%, ce qui exclut en pratique 8% des cancers...

D'autres études rétrospectives comme prospectives ont mis en évidence une amélioration de la spécificité grâce à l'utilisation du rapport L/T, toujours dans la zone de 4 à 10 ng/mL, mais également pour des PSA inférieurs à 4 ng/mL. Malheureusement, la plupart des patients ont un rapport compris entre 15 et 25%, qui n'est pas vraiment contributif...

Non recommandé en première intention, le rapport L/T a tout de même un intérêt dans le diagnostic précoce, car au seuil de 30%, avec une sensibilité de l'ordre de 90 à 95%, il permet d'éviter 20% de biopsies inutiles.

I.5.4.4 ProPSA, intactPSA, nickedPSA, BPSA

Toutes ces molécules sont des isoformes du PSA libre. Le PSA libre peut être en effet retrouvé dans le sang, soit intact (iPSA), comme précurseur du PSA (proPSA) ou comme PSA actif, soit dégradé (nickedPSA), comme par exemple la forme BPSA.

Le ProPSA est un zymogène du PSA, c'est-à-dire une proenzyme, un précurseur. Inactif, il comprend 7 acides aminés de plus que le PSA, soit 244. En fait, il peut être retrouvé dans le sang avec un peu moins de 7 acides aminés de plus s'il a été tronqué. Notamment, une forme de ProPSA avec 5 acides aminés perdus ([2]ProPSA) a montré son intérêt dans plusieurs études **(98,99)**; il fait encore actuellement l'objet d'évaluations.

Le taux de iPSA et le rapport nicked / PSA total ont donné de bons résultats pour différencier HBP et cancer **(100)**, mais demeurent également, comme le ProPSA, en cours d'évaluation, avec le BPSA, qui représente une forme de PSA dégradé.

I.5.5 Les causes de variation du taux de PSA total

Comme nous l'avons vu, le taux de PSA peut augmenter, mais de manière non significative, après massage prostatique ou échographie transrectale. Il en est de même après toucher rectal ou éjaculation. En revanche, les manoeuvres endo-urétrales (de la mise en place d'une sonde vésicale aux interventions de chirurgie endo-urologique), et les biopsies prostatiques, entraînent une augmentation significative de la concentration plasmatique de PSA, et il est alors nécessaire de respecter un délai de 7 demi-vies, soit 21 jours, avant d'effectuer un dosage du PSA.

D'autres événements peuvent également provoquer une augmentation du taux de PSA, indépendants d'une intervention médicale potentiellement traumatisante; il s'agit notamment de l'hypertrophie bénigne de prostate, mais aussi des prostatites aiguës ou chroniques, infectieuses ou non, ou des épisodes de rétention vésicale.

Par ailleurs, le PSA, s'il ne présente pas de variation circadienne de sa concentration, peut varier sur une période plus longue de l'ordre d'une semaine ou d'un mois ; il s'agit là de variations physiologiques en l'absence d'autre explication, avec des fluctuations qui peuvent atteindre 20 à 30% de sa valeur initiale.

Le taux de PSA, comme le cancer de prostate, est dépendant du taux d'hormones androgènes : il est bas dans les hypogonadismes et l'on sait l'absence de cancer de prostate chez l'eunuque. En dehors des traitements hormonaux utilisés dans le cancer de prostate, les inhibiteurs de la 5-α réductase (finastéride, dutastéride), indiqués dans l'hypertrophie

bénigne de prostate ou dans la prévention de la calvitie, sont à l'origine d'une baisse du taux de PSA. Il faut toujours prendre en compte cette diminution, qui est de l'ordre de 50% pour le finastéride à la dose quotidienne de 5mg, lors de l'interprétation d'un taux de PSA sous ces traitements.

I.5.6 "Optimisation du PSA"

L'avènement de l'immunoanalyse a fait apparaître des problèmes nouveaux dans le domaine de la maîtrise de la réaction Ag-Ac et de la mesure du signal, qui sont sources d'erreurs.

Ces erreurs peuvent être en rapport avec l'étalon choisi (nature, titre, stabilité au cours de la conservation), avec les anticorps utilisés (responsables de la spécificité du système de dosage), avec le pH ou la présence de composés susceptibles de modifier la réaction Ag-Ac (anticoagulants, hémoglobine, anticorps hétérophiles (Voir encadré)), avec les méthodes de séparation des anticorps marqués libres et liés à l'antigène, avec les erreurs de mesure du signal, etc...

Ces causes de dispersion des résultats intra et inter-techniques s'ajoutent aux causes de dispersion inter-laboratoires; en effet, lorsque des laboratoires utilisent des techniques de dosage différentes, la variabilité est en grande partie liée aux caractéristiques des réactifs, notamment de l'étalon et des anticorps ; mais même s'ils utilisent la même technique, on pourra retrouver une variabilité en raison alors des différences d'expérience ou d'équipement de ces laboratoires.

Réduire au maximum cette variabilité inter-techniques a été l'objectif principal de la standardisation, mais cette dernière nécessite tout de même une politique de contrôle rapproché...

Depuis 1999, année de l'adoption officielle par l'OMS du standard IRP (International Reference Preparation) 96/670 en vue d'harmoniser les résultats entre les différentes techniques de dosage, le PSA a fait en France l'objet d'opérations régulières de Contrôle National Qualité (CNQ).

Ces évaluations annuelles organisées par l'Afssaps (anciennement Agence du Médicament) ont donné des résultats globalement satisfaisants pour les années 1999 à 2001, avec une variabilité inter-techniques correcte sur la base de Coefficients de Variation (CV) tronqués d'environ 10%.

Le coefficient de variation d'une technique d'immunoanalyse, quelle qu'elle soit, est une expression de la précision de cette technique. La précision étant dans ce cas la capacité d'une technique à donner, lorsqu'elle effectue des dosages répétés sur un même échantillon, des résultats les plus proches possible les uns des autres. La précision peut être exprimée par l'écart type ou le coefficient de variation (écart type divisé par la moyenne) de la distribution des valeurs expérimentales de concentration obtenues lors de la répétition des mesures.

Comme je l'ai déjà abordé, les méthodes immunologiques peuvent donner des résultats différents lors du dosage du PSA total. Il peut s'agir d'une "question d'anticorps", qui peuvent avoir des affinités variables en fonction des épitopes, qui peuvent être dirigés contre un épitope masqué par l'α1-antichymotrypsine par exemple; il peut également s'agir d'un problème de conditions de réalisation de la réaction dans l'automate (durée trop courte ou trop longue de mise en contact des antigènes avec les anticorps par exemple...), d'un problème d'encombrement stérique dû au marqueur, d'un problème de lecture du signal pour

les techniques d'immunofluorométrie par exemple, dont le signal peut être influencé par la lumière parasite...

Et, en 2002, cette variabilité inter-techniques s'est accrue, en raison de l'apparition sur le marché de nouvelles méthodes donnant des résultats plus discordants. Dans ce contexte, l'Afssaps a mis en place, dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé, un groupe de travail, qui a lancé en 2006 la première étude des performances analytiques de ces dosages. Ceci afin d'évaluer l'exactitude des trousses disponibles par rapport à l'étalon international de Stanford, et d'étudier l'équimolarité des réactifs de PSA total dans la reconnaissance analogue des différentes formes du PSA sérique. Et les résultats ne furent pas très bons...

Il faut préciser qu'en dehors du contrôle annuel obligatoire réalisé par l'Afssaps, les laboratoires ont la possibilité de participer, sur la base du volontariat, à différentes évaluations proposées par des associations de contrôle qualité externe.

On peut citer notamment l'association Pro-Bio-Qual (association à but non lucratif régie par la loi 1901 et gérée par des biologistes du centre lyonnais d'études pour la Promotion de la Biologie et du contrôle de Qualité); cette association, créée en 1972 et très implantée dans le domaine de l'"hormonologie plasmatique", propose différentes actions dans le but d'aider les laboratoires publics et privés à répondre au Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA), et notamment des contrôles nationaux, par l'intermédiaire de questionnaires, auxquels participent de nombreux laboratoires d'analyses médicales. Des échantillons biologiques sont envoyés aux laboratoires qui le souhaitent, et ces derniers remplissent les questionnaires d'évaluation en détaillant les résultats obtenus sur leur automate. Ces résultats sont alors comparés les uns aux autres, et un compte rendu est établi afin que chaque laboratoire sache "où il se situe" par rapport aux autres participants.

La production des échantillons biologiques est alors assurée par des sociétés, comme Randox par exemple, qui les élaborent en quantité industrielle à partir de prélèvements biologiques humains.

En 2006, le contrôle effectué par l'Afssaps ne s'est pas basé sur ce type d'échantillon, mais sur les standards de Stamey, les standards internationaux, commandés pour l'occasion à l'Université de Stanford pour la première fois en France depuis 1994.

Eux seuls en effet, dont les compositions sont parfaitement déterminées, peuvent permettre d'établir si un dosage est juste, c'est-à-dire s'il donne une valeur la plus proche de la valeur exacte de la concentration en analyte dans l'échantillon, et équimolaire, c'est-à-dire s'il reconnaît aussi bien le PSA libre que le PSA lié, afin de donner une valeur juste du PSA total quelles que soient les concentrations de l'un ou de l'autre.

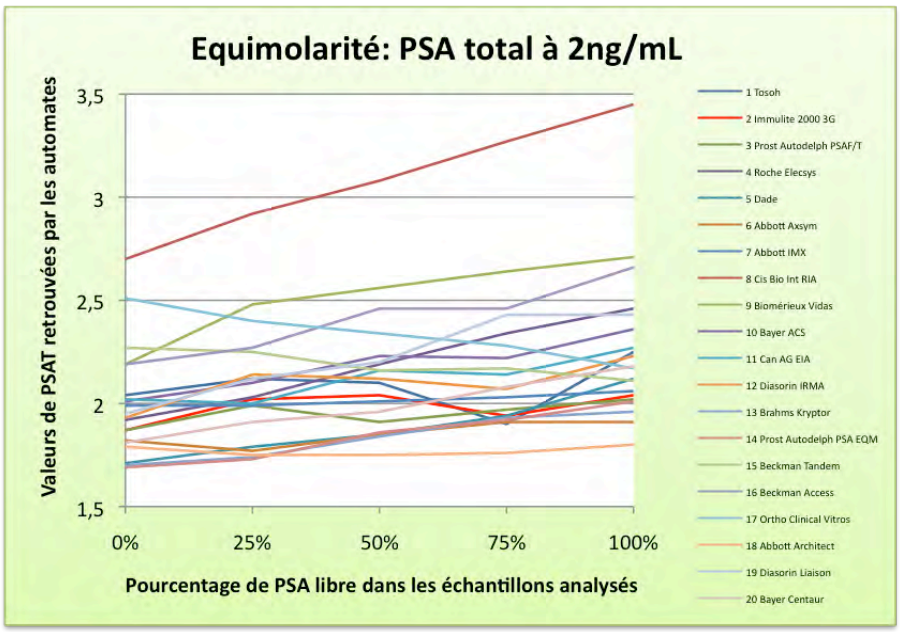
Pour ce qui concerne le dosage du PSA total, 20 automates ont été testés **(101)**, dont la répartition n'est bien sûr pas homogène en France (Tableau 7).

Sur ces 20 automates, seuls 7 dispositifs ont rendu des résultats corrects en termes d'exactitude (en gras les automates justes et équimolaires):

1- Advia Centaur PSA (Bayer)
2- ACS 180 PSA (Bayer)
3- Kryptor PSA Total (Brahms)
4- TPSA flex dimension (Dade Behring)
5- **PSA total Irma (Diasorin)**
6- **Immulite 2000 PSA 3G (DPC)**
7- **Prostatus Autodelphia PSA libre / PSA total (Perkin Elmer)**

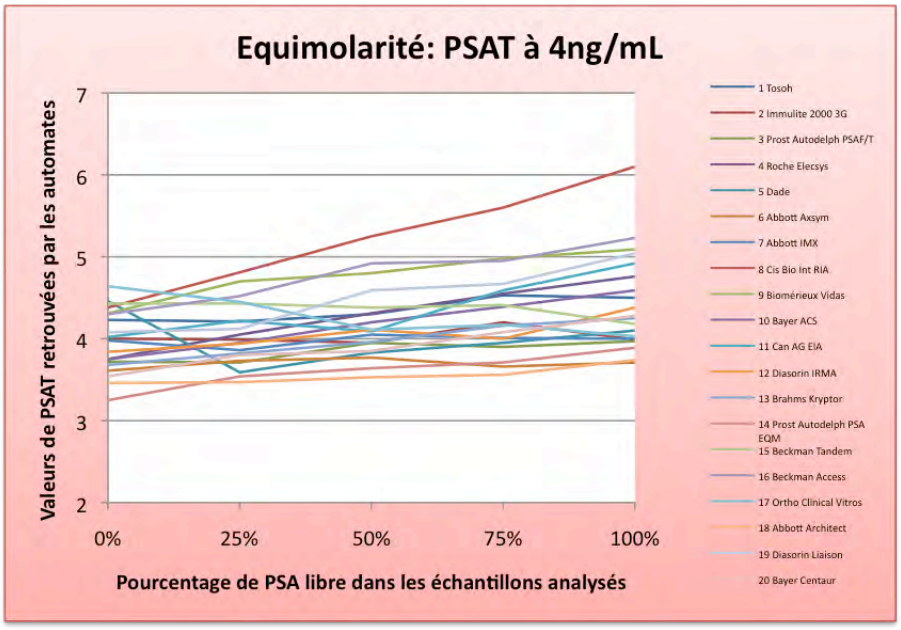
Sur ces 20 automates, seuls 9 dispositifs ont rendu des résultats corrects en termes d'équimolarité (en gras les automates justes et équimolaires):

1- Architect PSA total (Abbott)
2- Axsym PSA total (Abbott)
3- IMX PSA total (Abbott)
4- Hybritech Tandem-R PSA (Beckman Coulter)
5- **PSA total Irma (Diasorin)**
6- **Immulite 2000 PSA 3G (DPC)**
7- Vitros (Ortho Clinical Diagnostics)
8- **Prostatus Autodelphia PSA libre / PSA total (Perkin Elmer)**
9- AIA Pack PA (Tosoh Bioscience)

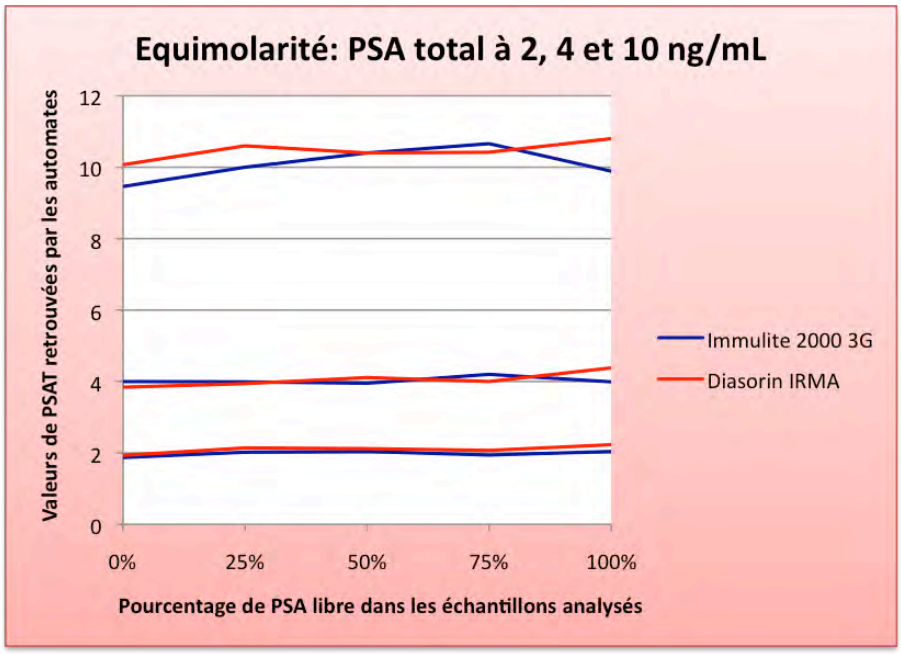


Graphique 3: Valeurs des résultats obtenus pour une concentration de PSA total de 2 ng/mL
On peut constater sur ce graphique l'importante hétérogénéité des résultats...

La mise en évidence de dosages non équimolaires, et de dosages dont la justesse était mauvaise, avec des écarts par rapport au taux réel pouvant aller jusqu'à 20 – 30% (Graphiques 3 & 4), a entraîné l'information par l'Afssaps des fabricants des automates en question afin qu'ils puissent soit améliorer leur méthode de dosage, soit corriger les informations de la notice afin de les adapter aux performances réelles du test et de fournir ainsi une information transparente aux laboratoires.



Graphique 4: Valeurs des résultats obtenus pour une concentration de PSA total de 4ng/mL



Graphique 5: Deux bons élèves en exemple: DPC Immulite 2000 et Diasorin IRMA

Equimolarité: Un test est équimolaire lorsqu'il reconnaît aussi bien la molécule de PSA libre que la molécule de PSA liée à l'α1-antichymotrypsine. Comme cela n'est jamais parfaitement le cas, on calcule le rapport molaire, qui est calculé comme la concentration de PSA total mesurée à 0% de PSA libre rapportée à la concentration de PSA total mesurée à 100% de PSA libre et ce, pour les 3 niveaux (2, 4 et 10 ng/mL) de PSA total théorique.
Sa valeur doit être comprise entre 85 et 115%.

Tableau 7 : Principaux systèmes de dosage du PSA total en France	
Pro-Bio-Qual 2009 (sur 600 PSAT)	**Afssaps 2008** (sur 1900 PSAT)
Roche 26% **Abbott 24%** **Siemens 17%** (Bayer 8%, DPC 7%, Dade 2%) **Beckman Coulter 12%** Biomérieux 9% Tosoh 8% Kryptor 4%	**Abbott 28%** **Biomérieux 25%** **Siemens 12%** (Bayer 6%, DPC 5%, Dade 1%) **Roche 15%** **Beckman Coulter 12%** Tosoh 6% Kryptor 2%
Divers: 1%, dont Hybritech Tandem-RIA, prostatus Autodelfia	

Tableau 7: Ce tableau permet d'avoir une idée de la répartition en volume des automates dosant le PSA total en fonction des différentes marques. Comme nous l'avons déjà vu, la participation aux contrôles de Pro-Bio-Qual se fait sur la base du volontariat, alors que les CNQ de l'Afssaps revêtent un caractère obligatoire; c'est la raison pour laquelle la colonne de gauche du tableau reflète la répartition des automates sur 600 laboratoires, alors que la colonne de droite en comprend 1900. Sur les 4011 laboratoires recensés en 2007 **(102)**, seuls 1900 dosent le PSAT en raison d'une centralisation de ces dosages qui ne sont pas effectués dans tous les LABM (Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale).

Des HAMA dans le sang: chronique des anticorps hétérophiles

Lors d'un dosage de PSA, l'échantillon à analyser peut contenir des molécules inhabituelles ou présentes à des concentrations anormalement élevées qui peuvent venir perturber les réactions immunologiques...

Certaines de ces molécules sont attendues, soit parce qu'elles sont présentes à l'état normal dans le sang humain (hémoglobine, bilirubine, triglycérides...), soit parce qu'elles sont susceptibles de s'y retrouver fréquemment, comme certains médicaments (paracétamol, aspirine, ibuprofène) ; des échantillons chargés en molécules de ce type sont donc testés lors de l'élaboration d'une nouvelle trousse de dosage, et l'on détermine pour chacune d'entre elles les concentrations maximales pouvant se trouver dans le plasma sans altérer la fiabilité du dosage; on parle alors de la spécificité analytique, évaluée sur la base de ces interférences potentielles...
Mais d'autres molécules, plus rares, peuvent interférer avec la réaction immunologique.

Les anticorps hétérophiles sont des anticorps présents dans certains sérums, et qui sont dirigés contre les immunoglobulines animales du réactif : HAMA (Human Anti-Mouse Antibody), HARA (Human Anti-Rabbit Antibody), HAGA (Human Anti-Goat Antibody). Ces anticorps peuvent interférer au cours des différentes étapes immunologiques, notamment dans les techniques immunométriques lorsque les deux anticorps réactifs ont la même origine animale (Voir schéma).

Leur origine peut être variable; ils peuvent apparaître:

- après immunisation par vaccins préparés sur tissus animaux ;
- par suite de contacts fréquents avec les animaux ;
- au cours de maladies auto-immunes (facteur rhumatoïde par exemple) ;
- à la suite d'injection d'anticorps monoclonaux de souris dans le cadre d'immunoscintigraphies ou d'immunothérapies.

Et, dans un certain nombre de cas, on ne retrouve pas d'explication à leur présence.

Ils peuvent être dirigés contre les différents motifs antigéniques de l'immunoglobuline, et vont être le plus souvent à l'origine d'une surestimation des résultats avec les techniques immunométriques, en se fixant à la fois sur l'anticorps de capture et sur l'anticorps "traceur", simulant ainsi la présence de l'antigène.

En pratique :

On peut citer le cas d'un homme, dont l'histoire a fait l'objet d'un "case report" publié au mois de mars 2009 dans la revue Nature Clinical Practice Urology **(103)**:

Il s'agit d'un homme de 58 ans, sans aucun facteur de risque de cancer de prostate, chez qui un premier dosage de PSA réalisé en février 2006 dans le cadre d'une simple démarche de dépistage avait mis en évidence un taux de PSA total très élevé, de 83 ng/mL. Il est alors adressé à un urologue; l'examen de sa prostate est tout à fait normal, mais cependant, sur la base de ce chiffre inquiétant, une série de biopsies de prostate est réalisée (12 prélèvements, 2 par sextant, selon les recommandations de l'AFU), qui retrouve une biopsie positive au niveau de l'apex gauche, sur 6mm, Gleason 2+2.

Devant l'apparente discordance entre le résultat des biopsies et le taux de PSA plutôt en faveur d'un cancer déjà évolué, voire métastatique, deux nouveaux dosages de PSA total seront réalisés, à 1 et 2 mois, dont les valeurs seront respectivement de 112 et 117 ng/mL...

Par ailleurs, le score de Gleason sera réévalué à 3+3 après relecture des lames.

Les différents examens réalisés (TDM TAP, IRM prostatique et scintigraphie osseuse) n'avaient pas permis de mettre en évidence d'élément en faveur d'une extension locale, régionale ou métastatique.

Cependant, devant ce tableau de cancer potentiellement à haut risque selon la classification de D'Amico, une hormonothérapie par blocage androgénique complet associant un agoniste de la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormon) (goserelin acetate, 10,8mg tous les 3 mois) et un antiandrogène non stéroïdien (bicalutamide, 50mg/J) a été entreprise, entraînant des effets secondaires habituels (bouffées de chaleur, céphalées, baisse de la libido et impuissance).

A 3 mois de traitement, avec une prostate atrophiée au toucher rectal et une testostéronémie effondrée à 0,8 µg/L (N: 4 à 9 µg/L), son taux de PSA était retrouvé à 122 ng/mL, et 118 ng/mL un mois plus tard... faisant alors évoquer une hormonorésistance précoce de son cancer de prostate.

Il a alors été adressé en consultation d'onco-urologie en septembre 2006, qui a débouché sur une nouvelle évaluation de la maladie, avec notamment à l'époque une tomoscintigraphie à la fluorocholine. Cette nouvelle stadification ne permettra pas de mettre en évidence de foyer primitif intra-prostatique ni d'éventuelle localisation métastatique.

Tous les dosages du PSA total avaient jusqu'à ce moment-là été réalisé sur un automate Access® de la société Beckman Coulter-Hybritech, mais un dosage va alors être effectué avec une autre méthode, en utilisant l'automate Immulite® 2000 de la société DPC (méthode

ultrasensible). Ce dosage revient < 0,03 ng/mL...

Un faux positif est dès lors envisagé, et des contrôles vont alors être effectués, d'une part sur les échantillons congelés des dosages précédents en comparant les deux méthodes, d'autre part sur Immulite® 2000, avec de nouveaux prélèvements, et enfin sur Access® avec l'utilisation d'"agents bloquants" (mélange d'immunoglobulines permettant de neutraliser les sites des HAMA) :

- le premier échantillon, revenu à 83 ng/mL sur Access®, revint à 4 ng/mL sur Immulite® 2000;
- en l'absence d'agents bloquants, les échantillons prélevés sous hormonothérapie revinrent à 66, 63 et 64 ng/mL sur Access®; l'ajout d'agents bloquants permettait de retrouver un PSA indétectable < 0,1 ng/mL... attestant la présence d'anticorps hétérophiles.

L'hormonothérapie fut alors arrêtée, et le patient fut réorienté vers une prise en charge d'abstention-surveillance ou watchfull waiting. Trois mois après l'arrêt de son traitement hormonal, sa testostéronémie revenue à la normale, son taux de PSA était de 1 ng/mL sur Immulite® 2000. Un an après il était de 1,09 ng/mL. Aucun signe de cancer n'était visible sur l'IRM prostatique réalisée à cette occasion...

Explications :

La trousse Access® PSA de la société Beckman Coulter-hybritech utilise deux anticorps monoclonaux de souris anti-PSA. Les anticorps hétérophiles anti-souris ou HAMA forment des ponts entre les anticorps et se comportent ainsi comme s'ils étaient des molécules de PSA que l'on cherche à doser. Ils entraînent donc un surdosage, un faux positif.

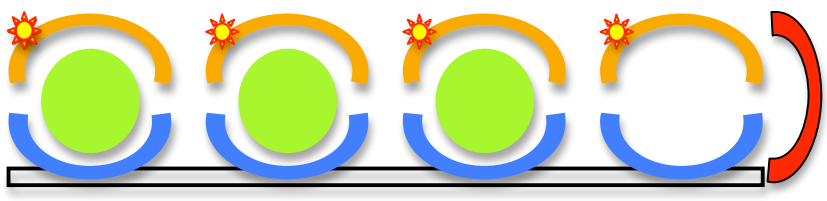
La trousse Immulite® 2000 de la société DPC quant à elle utilise comme anticorps capteurs des anticorps polyclonaux de chèvre anti-PSA et comme anticorps "traceurs" des anticorps monoclonaux de souris anti-PSA ; ainsi, les HAMA n'interfèrent pas de la même façon avec cette deuxième méthode.

Dans le cas de ce patient, le surtraitement a, d'une certaine manière, été limité, car réversible. Avec des chiffres moins élevés faisant suspecter un cancer localisé, un traitement curateur aurait pu avoir été entrepris...

Ainsi, le taux de PSA doit toujours être interprété en fonction du stade clinique et du score de Gleason afin de choisir le traitement le mieux adapté. Toute discordance doit entraîner un contrôle de la méthode de dosage du PSA, et une nouvelle stadification du cancer.

Schéma : Mode de fonctionnement des HAMA :

- en bleu: anticorps de souris capteurs anti-PSA
- en orange: anticorps de souris "traceurs" anti-PSA
- en vert: molécule du PSA
- en rouge: HAMA



Le PSA est le meilleur marqueur du cancer de la prostate. Plus élevé chez les patients atteints que chez les patients sains, il est corrélé au stade et au grade de la maladie dans les atteintes localisées à la glande prostatique, expliquant son utilisation large dans le diagnostic précoce du cancer.

Avant 50 ans, il semble un très bon outil pronostique pour la survenue à distance d'un cancer, et pourrait permettre d'affiner son dépistage en autorisant une stratification par le risque dans la population des hommes jeunes.

Dosé par des techniques d'immunoanalyse fines, il nécessite évaluations et contrôles afin que les taux observés soient au plus près des taux plasmatiques réels pour ne pas être à l'origine de mauvaises orientations thérapeutiques.

II. PSA et dépistage du cancer de la prostate : les enjeux

II.1 Questions de dépistage

II.1.1 Du dépistage des cancers

La notion de dépistage, qui est une « démarche qui vise à détecter, au plus tôt, en l'absence de symptôme, des lésions susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer vers un cancer », comme le rappelle l'INCa sur sa page d'accueil internet, et qui a pour objectif d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer, n'est pas très ancienne.

Pour ce qui concerne le cancer de la prostate, on peut citer Thompson, qui, dès 1860, avait pressenti que le cancer de prostate devait pouvoir être diagnostiqué à un stade précoce par le toucher rectal **(1)**. En 1909, Young matérialise cette idée en recommandant fortement la pratique du toucher rectal comme un examen de routine lors de l'examen physique des patients de sexe masculin (« These cases show the great importance of rectal examinations as a routine in physical examinations ») **(104)**, et introduit ainsi le dépistage clinique du cancer de prostate, qui demeurera réellement le seul outil disponible pour le diagnostic « précoce » de cette affection à un stade asymptomatique jusqu'à l'arrivée du PSA... Dès cette époque, il souligne l'indépendance du phénomène de carcinogenèse vis-à-vis de l'hypertrophie bénigne de prostate, ainsi que le caractère héréditaire de certains cancers de prostate, qui font aujourd'hui l'objet de mesures spécifiques de dépistage.

Mais les réelles politiques de dépistage débutent en France avec la Commission du Cancer de 1922 **(105)**, où Paul Strauss, Ministre de l'Hygiène, établit deux priorités, d'une part la création des conditions favorables au diagnostic précoce, et d'autre part le développement des équipements thérapeutiques. A cette époque en effet, qui suit la première guerre mondiale, le cancer, qui jusque là était marginalisé, et redouté car incurable, est perçu comme un véritable enjeu de santé publique car il affecte une population profondément restructurée par les nombreuses pertes en hommes jeunes. Une dizaine de Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) sont alors créés.

Le rôle de dépistage des CLCC sera réaffirmé par l'ordonnance de 1945 du gouvernement du Général de Gaulle, qui leur fixera également des fonctions de traitement, de surveillance, de prophylaxie et d'enseignement. Ils sont aujourd'hui au nombre de 20.

Et par la suite apparaîtront la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) en 1964 **(106)**, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 1965, qui fait partie de l'Organisation Mondiale de la Santé, et l'Association pour le développement de la Recherche contre le Cancer (ARC) en 1986.

Cependant, en 1994, le rapport de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) mettra en évidence de nombreuses défaillances dans l'organisation des soins, avec notamment une place trop restreinte accordée au dépistage et ce, malgré notamment la mise en place progressive du dépistage du cancer du sein qui est étendu la même année à l'ensemble des département sur décision ministérielle avec la création d'un comité national de pilotage ayant pour mission d'homogénéiser les pratiques de dépistage et de promouvoir la qualité et l'évaluation de ces programmes.

C'est pourquoi, quelques années plus tard, le premier Plan Cancer 2000-2005 ou plan Gillot-Kouchner développera notamment les dépistages des cancers du sein et du col de l'utérus et évaluera le dépistage du cancer colo-rectal ; il sera suivi du Plan Cancer 2003-2007 du second mandat du Président Jacques Chirac qui établit le 14 juillet 2002 le cancer en priorité nationale de soin, avec la prévention et le dépistage en fers de lance, et qui ajoutera le dépistage des mélanomes par l'intermédiaire de campagnes d'information et de sensibilisation. Par ailleurs, la discipline d'oncogénétique se développe, et apporte une contribution nouvelle et porteuse dans la définition des facteurs de risques de cancer.

L'INCa (Institut National du Cancer), créé par la loi de Santé Publique du 9 août 2004, s'inscrit dans ce cadre, avec pour mission de coordonner les actions de lutte contre le cancer à l'échelle nationale.

Le rapport final du Haut Conseil de la Santé Publique de janvier 2009 saluera les "évolutions significatives (...) dans la généralisation des dépistages organisés en France", et proposera des "pistes d'amélioration" pour le nouveau Plan Cancer 2009-2013 **(107)** qui s'inscrit naturellement dans la suite du Plan Cancer 2003 -2007.

II.1.2 Des enjeux économiques des cancers

Pour la première fois, l'ensemble des coûts de la lutte contre le cancer en France a été rassemblé et documenté par l'InCA, dans un rapport qui représente un premier résultat de son programme de recherche sur l'Economie du Cancer **(108)**.

Il en ressort que le coût des soins pour l'Assurance Maladie s'élève à environ 11 milliards d'euros en 2004, dont la majeure partie est affectée aux soins dans les établissements de santé (7,2 milliards d'euros) et aux soins de ville (3,7 milliards d'euros), 670 millions d'euros étant consacrés à la recherche publique et 370 millions au dépistage et aux autres actions de prévention.

Les décès précoces liés au cancer occasionneraient par ailleurs un coût indirect de 16,9 milliards d'euros par an, et la perte de productivité des malades est évaluée à 530 millions d'euros.

Le coût annuel du cancer atteindrait ainsi environ 30 milliards d'euros.

On perçoit bien de cette façon tout l'enjeu que représente le dépistage, qui présente deux intérêts majeurs : en termes de santé publique, le dépistage permet une diminution de la mortalité due aux cancers concernés, et permet d'améliorer la qualité de vie des patients

qui, grâce à lui, ont une chance très augmentée de guérir de leur cancer. En termes d'économie de la santé, le dépistage représente un gain, lorsqu'il est réalisable, par la balance positive du rapport "coût des mesures du dépistage – (économie des mesures de prise en charge palliatives d'un cancer non diagnostiqué précocement + des pertes de productivité)".

En effet, la démarche de dépistage, qui fait intervenir au minimum les médecins traitants et/ou spécialistes dans le cadre de dépistages individuels, va comprendre tout un ensemble d'acteurs lorsqu'il devient dépistage organisé (Etat, Assurance Maladie, Conseils Généraux pour le financement ; et 90 structures de gestion départementales ou inter-départementales chargées de son organisation), et correspond à un investissement lourd (coût d'une campagne de dépistage organisé des cancers du sein et colorectal évalué entre 225 et 250 M€) **(109)**.

II.1.3 Aujourd'hui en France...

En 2010 en France, deux cancers font l'objet d'un dépistage organisé, les cancers du sein et cancer colorectal.

II.1.3.1 Du dépistage organisé national du cancer du sein

Le dépistage du cancer du sein a débuté en 1989 après que plusieurs études randomisées ont apporté la preuve que la mortalité par cancer du sein, premier cancer de la femme en termes de fréquence et de mortalité, peut diminuer de près de 30% chez les femmes de 50 à 69 ans réalisant un dépistage mammographique **(110-112)**. En 1996, plus de 20 départements participent au dépistage organisé. Ils sont 32 en 1999.

Le dépistage invite toutes les femmes de 50 à 74 ans à réaliser une mammographie tous les deux ans (protocole 2002).

En 2004, ce programme de dépistage a été généralisé à tout le territoire.

En 2006, pour une participation de 49%, 12989 cancers ont été diagnostiqués (6,3/1000) grâce au dépistage, dont 51,3% de stades localisés

En 2009, près de 2 344 000 femmes ont participé au programme de dépistage organisé, soit 53% de la population cible des femmes de 50 à 74 ans (4,34M).

La mortalité de ce cancer, qui était restée stable depuis 1980, décroît depuis 2000 en moyenne de 1,3% par an (source InVS, publiée en février 2008 sur l'incidence et la mortalité des cancers entre 1980 et 2005). Cette diminution de la mortalité peut s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et sur un diagnostic plus précoce lié au dépistage, même si le coup d'arrêt porté aux prescriptions de traitements hormonaux substitutifs a certainement joué un rôle important.

II.1.3.2 Du dépistage organisé national du cancer colorectal

Le cancer colorectal quant à lui a fait l'objet d'un dépistage organisé plus tardif, après que des études ont également apporté la preuve de l'impact d'un diagnostic précoce sur la survie spécifique **(113,114)**. Demandé en 2000 par le Groupe des Experts Cancérologues de la Commission Européenne, il débute en 2003 par l'intermédiaire d'études pilotes dans 23 départements. La décision de sa généralisation est prise en 2005 et sera effective en 2008.

Le cancer colorectal est le troisième cancer en termes d'incidence et de mortalité en France (InVS 2005), tous sexes confondus. Il représente 37000 nouveaux cas par an, et presque 17000 morts.

Le dépistage organisé cible une population d'environ 16 millions de personnes, et concerne également la fourchette 50-74 ans. Il invite les hommes et les femmes "à risque moyen" de cette tranche d'âge à réaliser tous les deux ans un test de détection du sang "occulte" dans les selles, selon les recommandations de la conférence de consensus de l'ANAES de 1998. En cas de test Hémocult® positif, une coloscopie complète doit être réalisée.

En 2009, le taux de participation est encore faible, évalué à 42%. Un adénome a été détecté chez 10884 personnes (15,7/1000) et un cancer colorectal a été détecté chez 3289 personnes, soit un taux de 2,2/1000.

II.1.3.3 Du dépistage du cancer du col de l'utérus

En parallèle, le cancer du col de l'utérus fait l'objet d'un dépistage individuel, mais 5 départements ont mis en place un dépistage organisé sur initiative locale. Il ne fait donc pas l'objet d'un dépistage organisé à l'échelle nationale.

Le cancer du col de l'utérus, qui représente le dixième cancer de la femme en termes de fréquence (3068 cas estimés en 2005), et le quinzième en termes de mortalité avec 1067 décès la même année, se prête idéalement au dépistage en raison de son évolution lente et de la présence de lésions précancéreuses curables.

Son dépistage passe par un examen cytologique, le frottis utérin, décrit dès 1928 à la suite des travaux de Papanicolaou **(115)**, qui est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans, tous les trois ans après 2 frottis négatifs à un an d'intervalle.

Le cancer du col de l'utérus présente la particularité de présenter une origine infectieuse, due aux papillomavirus humains (HPV). Il a récemment occupé l'espace médiatique en raison de la présentation d'une prévention par vaccination motivée par les résultats de plusieurs études en 2004 et 2005 **(116,117)**.

II.1.3.4 Les autres dépistages…

Par ailleurs, deux autres cancers font l'objet d'un dépistage, individuel de nouveau, c'est-à-dire en réponse à la demande d'un patient.

Il s'agit des cancers de la peau, pour lequel le syndicat des dermatologues organise chaque année depuis 1998 une journée nationale de dépistage anonyme et gratuit, et des cancers de la cavité buccale dont 70% sont diagnostiqués à un stade avancé en France alors que leur dépistage est possible grâce à un simple examen de la cavité buccale, et pour lesquels l'INCa se mobilise depuis 2007.

Le dépistage ne peut cependant pas être appliqué à tous les cancers ; en effet, certains critères doivent être impérativement présents pour rendre possible le dépistage. Ces critères ont été définis par l'OMS en 1970 (Tableau 8) sur la base de la publication de Wilson et Jungner de 1968 **(118)**.

Tableau 8 : Critères OMS du dépistage organisé.
1/ La maladie doit représenter un problème important en termes de santé publique
2/ Elle doit exister à un stade latent accessible à un diagnostic précoce
3/ L'histoire naturelle de la maladie doit être correctement comprise
4/ Il doit exister un traitement efficace pour les patients atteints de la maladie
5/ Il doit exister des tests de dépistage performants
6/ Ces tests doivent être acceptables par la population dépistée
7/ Le dépistage doit apporter un bénéfice en termes de diminution de la mortalité
8/ Le dépistage doit apporter un bénéfice en termes d'économie de santé

II.2 Entre controverses et vérités

Ainsi, dans le paysage français, le cancer de la prostate ne semble pas faire l'objet d'un dépistage. Et malgré les avancées notées dans le dernier rapport de l'ANAES en septembre 2004 ("Eléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate") par rapport à ses recommandations précédentes de 1999, le dépistage individuel n'est employé qu'au conditionnel : "(...) une démarche de dépistage individuel, non systématisée, pourrait dans certains cas apporter un bénéfice individuel au patient".

Pourtant, dans les faits, ce dépistage semble être effectué, comme en témoignent les différentes enquêtes réalisées (Programme EDIFICE, enquête ITEC-Généralistes **(119)**) qui rapportent que la grande majorité des médecins généralistes prescrit régulièrement un dosage de PSA dans ce que l'on peut appeler une "stratégie de prévention" **(120)**.

Ce dépistage, qui reste très difficile à évaluer en termes de chiffres, malgré la connaissance du nombre des prescriptions du PSA total (près de 5 millions en 2008), est fortement recommandé par les différentes associations scientifiques, comme l'Association Française d'Urologie, qui le promeut depuis les années 90 comme nous allons le voir plus loin.

II.2.1 Dépistage et enjeux médico-économiques : la controverse

"Le gouffre du cancer de la prostate", ainsi s'intitule l'un des derniers articles traitant de ce sujet très polémique sur le site internet Le Monde.fr en date du 12 mars 2010, dans lequel le Professeur d'immunologie américain Richard Ablin, découvreur du PSA, dénonce un "désastre de santé publique immensément coûteux" se chiffrant "à au moins 3 milliards de dollars" aux Etats-Unis **(121)**.

Quelques lignes plus loin, c'est même un véritable conflit d'intérêts qu'accuse le Pr Ablin, impliquant directement les firmes pharmaceutiques et le rôle de "groupes d'influence [défendant] la vigilance à l'égard du cancer de la prostate".

Entre-temps, il précisera que la commercialisation du test de dosage du PSA sanguin a été autorisée "essentiellement sur la base d'une étude montrant que la pratique du test permettait de dépister 3,8% des cancers de la prostate, ce qui était mieux que la méthode

traditionnelle du toucher rectal"... reprenant ainsi les arguments qu'il avait développés dans l'éditorial de la revue Current Oncology parue en mai 2009 **(122)**.

Ces propos ont de quoi surprendre, surtout quand on sait l'importance qu'occupe aujourd'hui dans les esprits le cancer de la prostate, qui tient depuis plusieurs années le premier rang en termes d'incidence devant le cancer du poumon, avec près de 60000 nouveaux cas en 2005 (34% des cancers masculins), et le deuxième rang en termes de mortalité avec ses 9200 décès la même année en France.

Pourtant, ces propos ne sont pas isolés, au contraire. A peine deux ans auparavant, on pouvait lire dans les colonnes du Quotidien du Médecin en date du 5 mai 2007, que si les inconvénients du dépistage du cancer de la prostate "sont certains, les bénéfices sont hypothétiques". Ce discours était alors tenu par Catherine Hill, Chef du Service de Biostatistique et d'Epidémiologie de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif, centre de référence de lutte contre le cancer et premier centre de soin, d'enseignement et de recherche en cancérologie à l'échelle européenne...

Quelques années auparavant encore, en 2004, on pouvait lire Thomas A. Stamey, l'auteur même de la publication princeps qui établit en 1989 dans le prestigieux New England journal of Medicine le PSA comme le nouveau marqueur sérique du cancer de la prostate, comme nous l'avons déjà vu, annoncer sa fin prochaine aux Etats-Unis **(123)**.

Les discours unanimes d'auteurs de cette autorité viennent légitimement alimenter la polémique qui prend corps depuis quelque temps sur le cancer de prostate dans les pays développés, et l'on comprend la confusion qui peut régner dans l'esprit de toute une population d'hommes concernés par le sujet.

Cette controverse, au centre de laquelle se trouvent le cancer de prostate et son dépistage, est ancienne. On peut même dire qu'elle est apparue peu après l'arrivée du test sanguin du dosage du PSA sur le marché, avec l'apparition des recommandations, discordantes, entre les autorités officielles et les associations scientifiques dont l'AFU.

II.2.2 Un cancer, des recommandations (1989 – 2009)

La longue histoire du flou des recommandations concernant le dépistage du cancer de prostate débute dès 1989, lorsque la première conférence de consensus sur le sujet (Paris, décembre 1989) qui sera également la dernière, vient apporter un frein à l'enthousiasme médical, consécutif aux premières publications établissant l'intérêt du dosage du PSA sanguin dans la prise en charge des patients susceptibles d'être atteints d'un cancer de la prostate. A l'époque, cette conférence s'appuie sur les séries de Johansson **(124)** et Lepor **(125)**, rapportant les résultats de l'évolution de cancers de prostate, respectivement simplement surveillés d'un côté, et de l'autre traités par prostatectomie radicale, et ne retrouvant pas de différence significative de la survie spécifique avec un recul de 10 ans.

Au-delà de l'aspect critiquable d'une telle comparaison (échantillons non comparables notamment), il faut souligner que ces deux études font référence à des périodes de traitement différentes (inclusions de 1977 à 1984 pour Johansson, de 1951 à 1963 pour Lepor), à des époques où la capacité à déterminer la présence de métastases n'était pas la même en raison de l'évolution des techniques radiologiques, et où l'analyse anatomopathologique tumorale n'avait pas la finesse d'aujourd'hui, même si Johansson la retrouve déjà corrélée très fortement au pronostic évolutif.

Cependant, il n'y a pas d'autre étude plus pertinente à l'époque, et cette première conférence de consensus ne recommandera alors le dosage du PSA qu'"en cas d'anomalie clinique", et restreindra l'indication du toucher rectal aux hommes de 60 à 70 ans, avec la proposition d'une périodicité de deux ans **(126)** alors que, dès 1987, l'AFU lançait une campagne de dépistage du cancer de la prostate auprès des médecins généralistes, en préconisant la réalisation, annuelle, d'un toucher rectal aux hommes de 50 à 75 ans.

Ainsi, dès le début des années 90, de nombreuses études furent entreprises et publiées pour évaluer l'opportunité du dosage du PSA, mais aucun essai ne compara réellement de manière fiable l'impact du dépistage du cancer de prostate sur la survie spécifique avant que ne soient lancées les deux grandes études prospectives multicentriques, américaine : PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian cancer screening trial) et européenne : ERSPC (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer) respectivement en 1993 et 1994, dont les résultats définitifs seront publiés dans le New England Journal of Medicine au mois de mars 2009 **(127,79)**.

En attendant les résultats de ces deux études, les recommandations divergentes des instances officielles et scientifiques, HAS et AFU notamment, nourrirent un sentiment de confusion autour du dépistage du cancer de prostate. Un cancer présenté comme un "bon cancer" par certains en raison de son faible impact lorsqu'on le compare aux cancers du poumon ou du côlon par exemple (Graphique 6).

En 1999, le premier rapport de l'ANAES sur le sujet **(128)** depuis la conférence de consensus de 1989, ne recommande pas le dépistage de masse du cancer de la prostate, et de surcroît ne se prononce pas en faveur d'un dépistage individuel "sans condamner par ailleurs certains dépistages spontanés". Il s'appuie à l'époque sur des arguments qui paraissent recevables :

- un impact inférieur aux autres cancers en termes d'années de vie perdues ;
- un manque de données sur l'impact positif du dépistage ;
- un taux élevé de morbidité due aux séquelles des traitements entrepris ;
- une variabilité dans les tests de PSA sanguin (nous en avons déjà parlé...),

ainsi que sur les décisions prises dans d'autres pays à l'époque, en défaveur du dépistage, notamment par les organisations officielles (National Cancer Institute et US Preventive Service Task Force aux Etats-Unis, OMS, British Columbia Office for Health Technology Assessment, Canadian Cancer Society), mais également par la Canadian Urological Society.

Les années 2000 vont marquer un tournant dans la lisibilité de ce cancer, en raison du recul, plus important et, ainsi, de la publication d'études suggérant que le dépistage du cancer de prostate par l'utilisation du dosage du PSA sanguin permet une diminution de la mortalité liée au cancer, ou mortalité spécifique **(129-134)**.

Il faut préciser également que les années 1990 - 2000 ont vu se développer à la fois des techniques d'imagerie diagnostique (TDM et IRM notamment, avec une meilleure évaluation de l'extension de la maladie pratiquement impossible à déterminer auparavant), et les traitements curatifs du cancer de la prostate, avec, sur le plan chirurgical, la démocratisation de la préservation neuro-vasculaire introduite par Walsch dans les années 80 **(135)**, et l'arrivée des techniques de radiothérapie conformationnelle, et de curiethérapie qui fait son apparition en France en 1998.

La même année, le CCAFU semble "enterrer" le test de dosage sanguin du PSA total dans le cadre du dépistage du cancer de prostate **(136)** : "La décennie qui vient de s'écouler

a consacré le dosage sérique du PSA comme le test de dépistage du cancer de prostate. Cependant, le test de PSA a montré ses limites.(...) Il ne permet pas de dépister un cancer pour les valeurs situées entre 4 et 10 ng/ml". Il envisage alors le rapport PSA libre / PSA total comme un marqueur diagnostique potentiellement meilleur, mais reviendra sur sa décision en 2002, quand il recommande pour la première fois de manière claire le dépistage du cancer de la prostate **(137)** selon des modalités qui seront reprises lors de ses recommandations ultérieures, en 2004 **(138)** puis en 2007 (Tableau 9) **(139)**.

Par ailleurs, en 2007, de nouvelles pistes de réflexions sont explorées, et aboutissent à des recommandations nouvelles :

- abaissement de la valeur seuil à 3 ng/mL chez les hommes de moins de 65 ans ; cette démarche ayant pour objectif d'augmenter la sensibilité du test chez les populations à risque, tout en gardant la spécificité du seuil à 4 ng/mL chez les hommes de plus de 65 ans dont le PSA est plus élevé en moyenne ;
- abaissement de l'âge du dépistage, toujours chez les hommes à risque, de 45 à 40 ans, voire plus tôt ;
- si le PSA total à 45 ans est inférieur à 0,6 ng/mL, le dosage suivant peut être effectué 5 ans plus tard ; si après 50 ans le PSA total est inférieur à 1ng/mL, le dépistage peut être espacé tous les deux ans; ces propositions de recommandations font intervenir plusieurs notions relativement récentes, puisqu'apparues à partir de la fin des années 90 :

* Notion de PSA "ajusté à l'âge", avec ainsi des seuils inférieurs à la référence internationale de 4 ng/mL, admise depuis 1986, chez des hommes âgés de moins de 60 ans ;

* Notion de population ciblée (l'étude de Loeb parue dans *Urology* en 2006 fait état d'un risque relatif de développer un cancer évalué à 14,6 si le PSA à 40 ans est compris entre 0,7 et 2,5 au sein d'une population d'hommes à risque) **(66,67)**;

* Notion de délai : le taux de PSA total avant 50 ans pourrait représenter un excellent facteur prédictif de la survenue d'un cancer plusieurs années après **(66,67)**, et jusqu'à 25 ans **(68)**.

Tableau 9: Recommandations du Comité de Cancérologie de l'AFU (2002-2007)

1/ Le dépistage s'adresse aux hommes de 50 à 75 ans, et dont l'espérance de vie estimée est supérieure à 10 ans ; il débute à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (antécédents familiaux de cancer de prostate, origine afro-antillaise) ;

2/ Il repose sur la réalisation annuelle d'un toucher rectal ainsi qu'un dosage sanguin du PSA total ;

3/ Il s'agit d'un dépistage individuel, fondé sur une information éclairée du patient.

- Des biopsies sont recommandées en cas d'anomalie au toucher rectal;
- Des biopsies sont recommandées si le PSA total est > 4 ng/mL, quelles que soient les données du toucher rectal;
- Un schéma de 12 prélèvements (6 dans chaque lobe) est recommandé.

En parallèle, les dernières recommandations de l'ANAES, publiées en 2004 **(140)**, qui se montrent toujours réticentes vis-à-vis du dépistage organisé du cancer de prostate, ont tout de même évolué : "Le groupe de travail perçoit néanmoins sur des arguments indirects

qu'une démarche de dépistage individuel, non systématisée, pourrait dans certains cas apporter un bénéfice individuel au patient". En effet :

- il existe des facteurs de risque potentiel ;
- il existe un test diagnostique précoce, le dosage du PSA total ;
- un traitement curatif peut augmenter la survie spécifique.

II.2.3 ERCPC : cinq lettres pour un nouveau départ

Un rapprochement semble ainsi s'effectuer progressivement à partir des années 2000 - 2005, et c'est véritablement en 2009, avec la publication des deux plus grandes études prospectives randomisées jamais menées sur l'évaluation du dépistage du cancer de la prostate, qu'une harmonisation des recommandations à moyen terme est envisagée : le 18 mars 2009, mois de la publication des deux études dans le New England Journal of Medicine, un communiqué de presse conjoint (INCa, AFU, HAS) est publié **(141)**.

Il établit une action "désormais" commune entre les organisations officielles et scientifiques, avec notamment 3 niveaux de projections :

- la présentation au Parlement du rapport sur le dépistage et le traitement précoce du cancer de prostate de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) **(119)**, organisme créé par la loi de financement de la sécurité sociale de décembre 2002 et dont la mission est d' "informer le Parlement des conséquences des choix de santé publique, afin d'éclairer ses décisions";
- la mobilisation de la communauté médicale, scientifique et de santé publique au travers du Programme d'Action Intégrée de Recherche (PAIR) de l'INCa autour de la question du cancer de prostate ;
- l'élaboration à moyen terme de nouvelles recommandations (pour la première fois annoncées comme communes) sur le dépistage et le traitement de ce cancer.

Si ces deux études ont eu un tel retentissement, c'est parce que l'étude européenne (European Randomized research study for Screening of Prostate Cancer : ERSPC), après avoir suivi une population de 182 160 hommes âgés de 55 à 69 ans sur une période moyenne de 9 ans, a mis en évidence une diminution statistiquement significative (p=0,04) de la mortalité liée au cancer de prostate évaluée à 20% dans le groupe des hommes bénéficiant d'un dépistage **(79)**, ce dépistage consistant simplement en un dosage sanguin de PSA total, réalisé en moyenne tous les 4 ans, avec un seuil de PSA à 3ng/mL pour indiquer la réalisation de biopsies de prostate. Et cette diminution de mortalité spécifique dans le groupe dépisté, apparue après 7 à 8 ans, se poursuit ; il sera alors intéressant d'en avoir le nouveau chiffre à 10 ou 15 ans.

Par ailleurs, il est important de préciser que, si l'incidence du cancer de prostate est augmentée de 71% dans le groupe des patients dépistés, il y avait significativement plus de tumeurs de bas grade (Gleason ≤ 6) de malignité et surtout une réduction de 41% de tumeurs avec métastases osseuses, donc incurables. L'avance au diagnostic était en moyenne de 5 ans.

L'étude PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial) n'a quant à elle pas retrouvé de différence en termes de mortalité spécifique entre ses deux groupes **(127)**. Elle a suivi 76 693 hommes âgés de 55 à 74 ans sur une durée moyenne de 7 ans, avec un groupe soumis au dépistage dont les modalités étaient différentes : PSA annuel pendant 6 ans, et toucher rectal annuel pendant 4 ans. Le seuil de PSA sanguin retenu pour effectuer les biopsies était de 4 ng/mL.

Cependant, de nombreux biais méthodologiques semblent avoir influé sur ses résultats (142), qu'il s'agisse de la pratique irrégulière des examens, ou des antécédents de dosages de PSA et/ou d'examens par toucher rectal - voire parfois même, de biopsies prostatiques - dans le bras témoin, "elle a, en quelque sorte, comparé un groupe d'hommes régulièrement dépistés à un groupe d'hommes dépistés épisodiquement" (142), et non pas vierges de tout dépistage comme cela aurait dû être le cas.

Ainsi, même si les taux de mortalité spécifique étaient semblables tout au long du suivi, elle ne peut être retenue comme base pour l'établissement de nouvelles recommandations en raison de ses limites méthodologiques...

Ainsi, pendant presque 20 ans, aucune étude n'avait véritablement permis d'évaluer l'impact du dépistage sur la mortalité liée au cancer de la prostate. L'intuition de la pertinence de ce dépistage qui pouvait se détacher des études suggérant une diminution de la mortalité spécifique se trouvait donc vérifiée ; et la longue période de flou entourant cette question controversée prenait fin.

Cependant, cette diminution de la mortalité de 20%, poussée même jusqu'à 27% si l'on tient compte de la contamination du bras contrôle, et à 31% si l'on tient compte de la non-compliance (143) est contrebalancée par le "surdiagnostic". En effet, il est nécessaire dans cette étude de dépister 1410 hommes pour diagnostiquer 48 cancers de prostate supplémentaires pour éviter 1 décès à 9 ans.

Le surdiagnostic, dont la définition est la mise en évidence, dans ce contexte de dépistage, de cancers indolents, c'est-à-dire de cancers qui n'auraient jamais fait parler d'eux, et qui auraient encore moins risqué de causer la mort de leur hôte, est finalement moins un problème que le surtraitement qui y est corrélé, avec son lot de complications, de séquelles, et son coût, humain et matériel.

II.2.4 La perspective de recommandations standardisées

Si le dépistage du cancer de la prostate est nécessaire, car seul outil de diagnostic des formes précoces et curables, il doit impérativement s'"affiner", et déterminer avec plus de précision l'agressivité et le potentiel évolutif de la maladie.

Le nouvel éclairage apporté par l'ERSPC en 2009, qui fait envisager, comme nous venons de le voir, un bénéfice encore plus important du dépistage avec un suivi plus long, représente véritablement l'élément clef à la base des nouvelles réflexions qui sont intervenues courant 2009 sur le dépistage du cancer de prostate. D'autres résultats ont servi également à améliorer la compréhension de la "dynamique épidémiologique" générée par le dépistage dans les pays développés, et se sont ajoutés à ceux de l'ERSPC :

Tout d'abord, l'étude Concord, publiée en août 2008 dans The Lancet Oncology (144), qui a analysé les taux de survie à 5 ans des patients pour les 5 cancers les plus fréquents, dont le cancer de la prostate, à partir de données recueillies dans 31 pays, a semblé mettre en évidence un bénéfice des démarches de dépistages entreprises : en effet, les Etats-Unis, qui pratiquent un dépistage plus important que les autres pays, sont arrivés en tête, avec un taux de survie à 5 ans de 91,1%, alors que la France est arrivée en 6ème position avec un taux de survie à 5 ans de 73,7%. De plus, il est important de souligner que cette amélioration de la survie s'observe aux Etats-Unis également parmi la population afro-américaine, qui avait jusqu'alors un potentiel évolutif beaucoup plus sévère.

La même année, l'actualisation de l'étude scandinave de Bill-Axelson **(145)** confirme les bénéfices du traitement précoce des formes localisées du cancer de la prostate par prostatectomie radicale par rapport à l'abstention-surveillance, ou "watchfull waiting", déjà observés presque 3 ans auparavant lors de la publication des résultats à 8,2 ans de suivi **(146)**. Elle signale un élément intéressant concernant le sous-groupe des sujets les plus jeunes (de moins de 65 ans), qui bénéficieraient le plus de la prostatectomie radicale tant en termes de réduction de mortalité globale et spécifique qu'en termes de survenue de métastases à distance, alors qu'aucun bénéfice n'est significatif au-delà entre les populations des deux groupes...

Ainsi, à la lumière de ces différents éléments, et également de la présentation, le 1er avril 2009, du rapport de l'OPEPS par le Professeur Bernard Debré, faisant un état des lieux de la prise en charge du cancer de prostate en France, l'AFU a proposé un nouveau plan d'actions. Ce plan a été présenté lors de la 5ème édition de la Journée Nationale de la Prostate et repose à la fois sur un volet de formation aux médecins généralistes et d'information à la population, et sur un volet d'actions de dépistage (Tableau 10).

Tableau 10 : Propositions de recommandations de l'AFU pour le dépistage du cancer de la prostate **(**Septembre 2009)
1/ De 45 à 54 ans, dépistage organisé pour les groupes à risques
2/ De 55 à 69 ans, dépistage organisé, annuel si le PSA est supérieur à 1ng/mL, tous les 3 ans si le PSA est inférieur à 1ng/mL
3/ De 70 à 75 ans, dépistage individuel proposé aux patients qui doivent être informés de la maladie, de ses traitements et de leurs effets indésirables
4/ Après 75 ans le dépistage n'est pas recommandé

Comme on peut le voir, le dépistage se "diversifie", adoptant des modulations en fonction des risques et des tranches d'âge. Ce faisant, il sera appliqué de manière plus fine et ciblée chez les populations à risque, qui présentent statistiquement naturellement une prévalence plus élevée de cancer de prostate. Cela augmentera vraisemblablement l'efficience du dépistage en diminuant notamment les faux positifs qui donnent lieu inutilement à des investigations diagnostiques coûteuses.

Un dépistage ciblé au rendement amélioré (balance coût-efficacité), partiellement organisé, devrait ainsi faire l'objet de nouvelles recommandations standardisées (HAS, INCa, DGS, AFU) ces prochaines années, pour une meilleure prise en charge des hommes atteints.

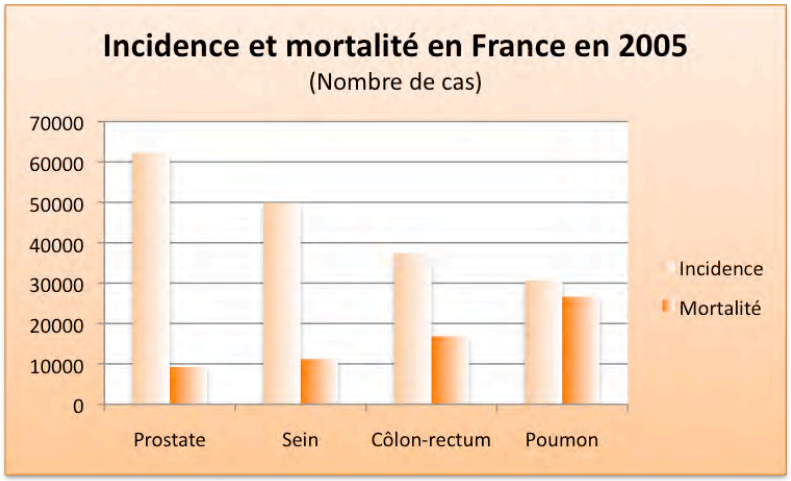
II.3 Epidémiologie du cancer de prostate et du PSA

II.3.1 Vision d'ensemble: ce qu'il faut savoir

L'évolution des cancers de 1980 à 2005 est marquée par une divergence entre l'incidence et la mortalité. En effet, alors que l'incidence a considérablement augmenté, la mortalité a diminué (Source InVS).

En 25 ans, l'incidence du cancer a presque doublé chez l'homme (+93%) comme chez la femme (+84%), en rapport notamment avec l'essor démographique et le vieillissement de la population. Et l'augmentation du risque n'est "plus que" de 52% chez l'homme et 53% chez la femme.

Si, chez la femme, la moitié des cas supplémentaires sont dus au cancer du sein, 70% des cas supplémentaires concernent le cancer de prostate chez l'homme...



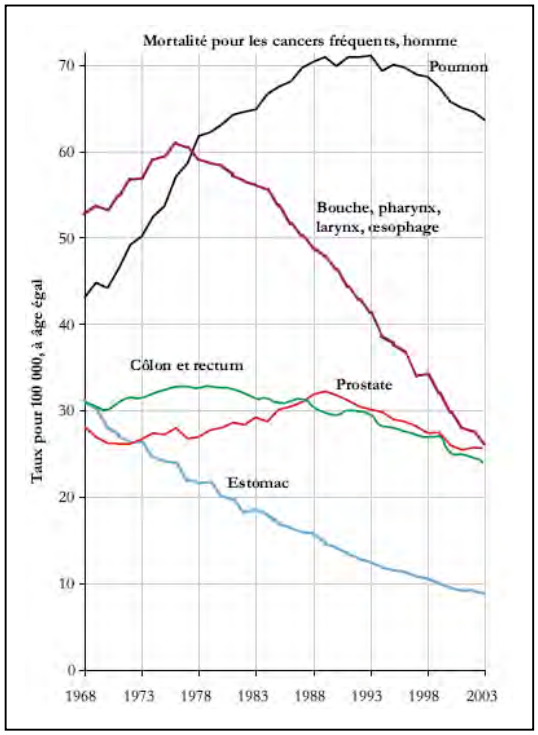
Graphique 6 (Source : InVS)

Ce graphique représente une photographie de la situation des 4 cancers les plus fréquents en France en 2005 (56,3% de l'incidence, 43,8% de la mortalité de tous les cancers), et permet de mieux situer le cancer de prostate dans ce groupe.

Il est facile de calculer le rapport Mortalité sur Incidence (M/I) qui représente d'une certaine façon l'impact du cancer, par organe : 14,8% pour le cancer de prostate, 22,5% pour le cancer du sein, 45,1% pour le cancer du côlon-rectum et 86,9% pour le cancer du poumon. Sans préjuger des causes de cet impact, qui regroupent divers éléments (agressivité de la maladie, efficacité des traitements, conséquence d'un dépistage, durée d'observation...), on s'aperçoit que le cancer de prostate a un impact qui paraît moins lourd, et une incidence très importante.
Le nombre d'années de vie perdues par cancer de prostate n'a pas été calculé en France; mais au Canada et en Australie, ce taux est estimé de 5 à 10 fois inférieur à celui des cancers du poumon, colo-rectaux et du sein, et place le cancer de prostate au vingt et unième rang mondial **(147)**.

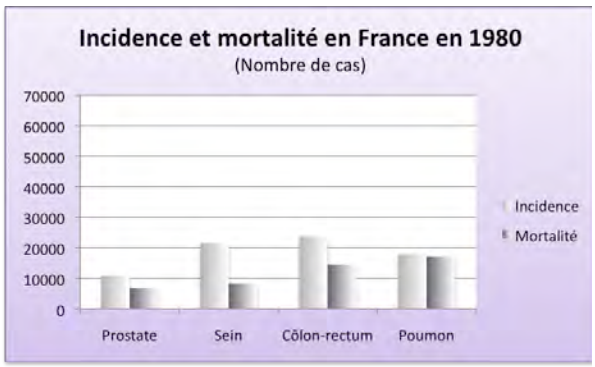
En 2005, cette incidence est une conséquence à la fois du dépistage individuel entrepris, mais également du vieillissement de la population. La "faible mortalité" apparente masque une autre réalité : les cancers de prostate agressifs, responsables en majorité de cette mortalité, sont dilués par la masse des cancers "moins agressifs", voire indolents, dépistés.

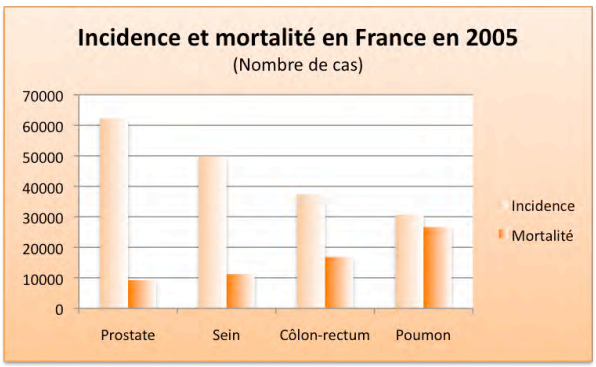
La mortalité quant à elle n'a augmenté "que" de 13% sur la même période en chiffre absolu, avec 146 000 personnes décédés d'un cancer en 2005. En tenant compte de l'accroissement et du vieillissement de la population, on s'aperçoit que la mortalité a en réalité diminué de 1980 à 2005, de 25% chez l'homme, et de 20% chez la femme.



Graphique 7: Evolution de la mortalité due aux cancers chez l'homme

Cette divergence s'explique par la diminution de l'incidence des cancers agressifs (oesophage, estomac, voies aéro-digestives) (Graphique 7) en rapport avec la diminution de la consommation alcoolo-tabagique, et par l'augmentation des cancers de pronostic plus favorable accessibles à un diagnostic précoce (cancers du sein et de la prostate).





Graphiques 8

Graphique 6

Graphiques 8 et 6: La comparaison de ces deux photographies prises en 1980 et 2005 rend compte de l'augmentation très importante des incidences, notamment des cancers de prostate et du sein.
En 1980, aucun dépistage n'était encore entrepris. Et l'on peut mieux se rendre compte de l'impact de ces deux cancers "en condition réelle".

Si, aux Etats-Unis, à la suite de l'importante augmentation de l'incidence du cancer de prostate survenue depuis 1988, l'American Cancer Society établit ses premières recommandations en 1992 **(148)**, comportant un toucher rectal et un dosage du PSA sanguin annuels chez les hommes de plus de 50 ans, il n'en est pas de même en France, où le dépistage ne fera l'objet de recommandations que dix ans plus tard.

Un dépistage spontané s'opère cependant, influencé par la prévalence de la maladie et la présence d'un nouveau test simple, le dosage sanguin du PSA.

Avant une utilisation élargie du test du PSA, le cancer de prostate était détecté chez les patients asymptomatiques par le toucher rectal, ou par hasard au décours d'une résection endoscopique de prostate et seuls 25% des cancers étaient localisés **(149,150)**. Depuis, la tendance s'est inversée, et ce sont plus de 80% des cancers qui sont diagnostiqués au stade localisé en 2004 **(151)**.

Il faut savoir que le cancer de prostate est une entité histologique fréquente. De nombreuses séries autopsiques ont établi une prévalence élevée de cancers de prostate dans la population masculine, pouvant atteindre 27% entre 30 à 39 ans, 34% entre 40 et 49 ans, et plus au-delà de 50 ans **(152-155)**.

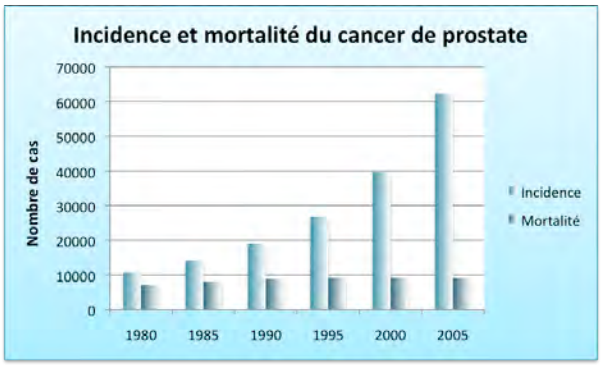
Beaucoup de ces formes sont des formes infra-cliniques, indétectables avec les moyens actuels du dépistage, dont l'évolution peut être lente, mais qui auront peut-être une expression clinique en raison de l'allongement de l'espérance de vie dans les pays développés.

II.3.2 Incidence et mortalité

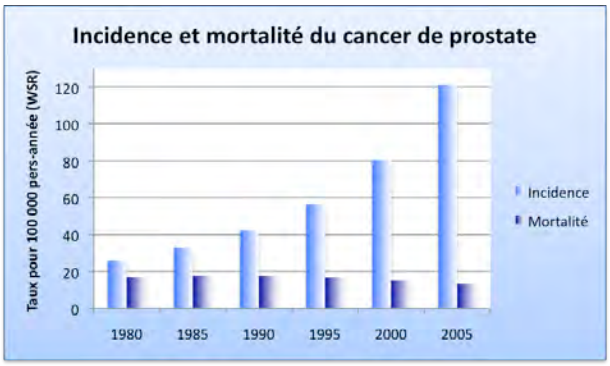
L'incidence du cancer de prostate a été multipliée par 5,8 entre 1980 et 2005, passant de 10700 à 62000 cas environ par an. L'incidence standardisée (sur la population mondiale) est passée de 26 en 1980 à 121 pour 100 000 en 2005... et le cancer de la prostate est ainsi devenu le premier cancer de l'homme, et le premier cancer tout court en termes d'incidence, devant les cancers du sein, du côlon-rectum et du poumon, chacun responsable de 49 800, 37 400, et 30 600 cas respectivement en 2005.

L'augmentation de l'incidence a commencé au début des années 80 avec le développement à plus grande échelle de la résection endoscopique et des biopsies échoguidées avec un taux de 5,33% par an, et s'accélérera après les années 90 lors de l'élargissement de l'utilisation du PSA (Graphiques 9 & 10).

La mortalité quant à elle, qui se plaçait en 7ème position en 1980 avec près de 7000 cas, est passée en 2ème position en 2005, avec près de 9300 cas, et a diminué en chiffre absolu à 9200 cas en 2007. Cependant, les taux standardisés, qui intègrent le vieillissement de la population, permettent d'observer une diminution de la mortalité depuis 1990 (Graphique 10) de 24% en 15 ans.



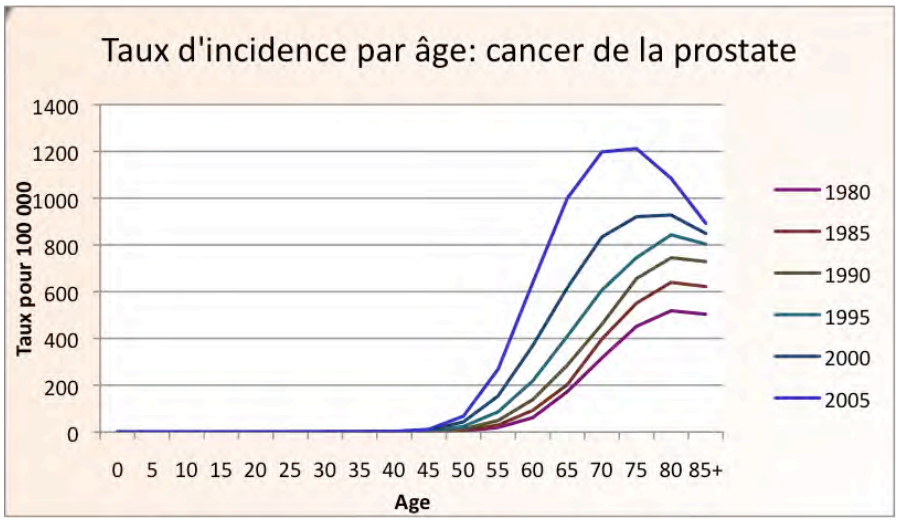
Graphique 9: Chiffres bruts



Graphique 10: Taux pour 100000

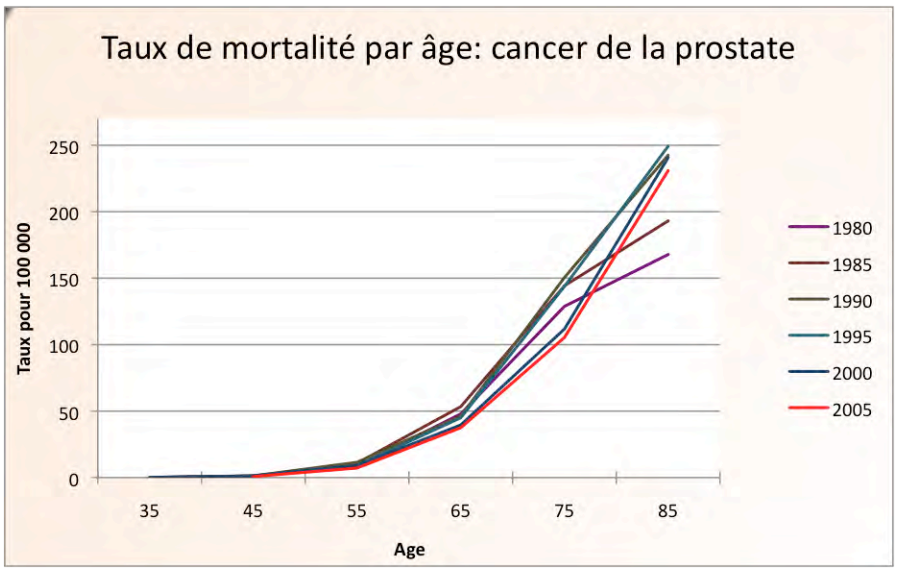
La comparaison des taux d'incidence standardisés par âge met en évidence un net rajeunissement de l'âge moyen au diagnostic (Graphique 11), et cela malgré le vieillissement de la population (l'augmentation de l'incidence est la plus importante entre 60 et 75 ans).

En 2005, un peu plus de 40 000 patients, soit 65%, ont moins de 75 ans, alors qu'ils étaient moins de la moitié en 1970.



Graphique 11:
Evolution des taux d'incidence du cancer de prostate en France entre 1980 et 2005

La comparaison de l'évolution des taux de mortalité quant elle (Graphique 12) permet de constater que la baisse de mortalité est relativement homogène pour toutes les classes d'âge.



Graphique 12:
Evolution du taux de mortalité du cancer de prostate entre 1980 et 2005
(Source CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès)

Trois quarts des décès surviennent après 75 ans, et 30% après 80 ans. Les décès avant 65 ans représentent 7% des cas, et leur proportion est restée stable depuis les années 80, alors que la part des décès après 75 ans a significativement augmenté (de 65% en 1980 à 75% en 2006).

II.3.3 Les conséquences du dépistage

Le premier effet remarquable du dépistage est l'accessibilité au traitement curatif de près de 90% des cancers retrouvés, grâce à l'avance au diagnostic.

Le second effet remarquable, corollaire du premier, est la diminution de la mortalité spécifique, retrouvée dans l'ERSPC au sein d'un volumineux échantillon, et évaluée à 20% au minimum à 9 ans de recul **(79)**; la diminution de la mortalité spécifique observée à l'échelle de la population sur les données du CépiDc de l'INSERM, qui est constante et qui s'est accrue entre 2000 et 2005 avec une diminution annuelle de 2,5%, est selon toute vraisemblance en rapport avec les nouvelles modalités de prise en charge. Il faut souligner ici que cette diminution de mortalité atteint 24% en 15 ans, ce qui est très significatif.

Le troisième effet remarquable est également un corollaire du premier, et concerne le "surdiagnostic", qui a été responsable ces dernières années d'une véritable polémique sur l'intérêt du dépistage dans le cancer de prostate. Cette notion nouvelle est la conséquence de deux phénomènes:

- **premièrement**, l'amélioration des capacités de dépistage des cancers de prostate à un stade précoce a permis de découvrir des cancers présentant des caractéristiques de tumeurs à très faible risque de progression, dits indolents, dont on considère qu'ils pourraient ne jamais avoir fait parler d'eux en l'absence de dépistage, et déjà décrits par Stamey en 1993 **(156)**. Ces cancers, dits non significatifs, répondent à des critères anatomo-pathologiques précis établis sur la base de biopsies de prostate (critères habituellement définis: volume < 0,5 mL et faible score de Gleason); les définitions les plus couramment utilisées sont **(139)**:

  - Nombre de biopsies envahies inférieur à 3, sur au minimum 6 biopsies réalisées; envahissement inférieur à 50% par biopsie positive,

OU

  - Foyer unique de cancer inférieur ou égal à 1mm ou inférieur à 5% du volume des biopsies prostatiques,

OU

  - Foyer unique de cancer inférieur ou égal à 3mm sur une seule biopsie.

Sur cette base, l'ERSPC estime à 50% le taux de surdiagnostic dans le bras des hommes soumis au dépistage **(157)**, et en 2007, l'étude de Cooperberg parlait d'un quasi-doublement des cas de cancers à faible risque, de 27,5% entre 1990 et 1994 à 46,4% entre 2000 et 2001 **(158)**.

- **deuxièmement**, il est, en l'état actuel des connaissances, impossible de déterminer avec certitude l'indolence d'un cancer de prostate une fois celui-ci diagnostiqué; et l'attitude interventionniste actuelle a jusqu'à présent été motivée par la crainte d'"arriver trop tard", comme peuvent le suggérer certaines études qui mettent en évidence le risque de sous-stadification de cancers jugés insignifiants alors qu'ils sont déjà T3 **(159)**.

Ces deux phénomènes ont abouti à une deuxième notion nouvelle, celle de "surtraitement".

En 2005, alors que la mortalité par cancer de prostate est identique entre les deux pays, on dénombre 25000 prostatectomies radicales en France et seulement 5000 au Royaume-Uni... Et alors qu'il n'y avait en France en 1998 que 6881 prostatectomies radicales, ce chiffre atteindra même 27733 en 2007, correspondant à une augmentation de 303% en neuf ans (Source PMSI du rapport du laboratoire Observa-pur (Observatoire de la prise en charge en urologie) pour l'OPEPS). L'intervention de prostatectomie radicale n'étant pas anodine, avec un taux de complication à long terme variable car difficile à évaluer, et allant approximativement de 3 à 20% d'incontinence et de 15 à 70% d'impuissance selon les séries, et les modalités d'évaluation **(160)**...

Il faut noter ici qu'il y a eu une forte diminution du nombre des prostatectomies radicales chez les hommes âgés de 65 à 74 ans entre 1998 et 2007, et une augmentation chez les hommes âgés de 50 à 59 ans, dans le sens des conclusions de l'ERSPC et de la série de Bill-Axelson qui établissent un bénéfice du traitement pour les hommes âgés de moins de 65 ans **(79,145)**...

Et c'est sur ce terrain que se sont développées, ces dernières années, de nouvelles démarches de prise en charge du cancer de prostate: la surveillance active, ou "active monitoring", et l'"abstention-surveillance" ou "watchfull waiting", afin d'apporter une réponse au problème du surtraitement.

Alors que l'abstention-surveillance s'adresse aux hommes ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans et porteurs d'un cancer "significatif" localisé T1-T2 bien ou moyennement différencié pouvant bénéficier d'un traitement palliatif ou hormonal à l'apparition de signes de progression, la surveillance active s'applique à des patients qui seront estimés porteurs de cancer indolents, à caractère très faiblement évolutif (avec notamment un PSA < 10 ng/mL, un score de Gleason < 7, un nombre de biopsies positives < 3 sur au minimum 6 biopsies avec un envahissement < 50%, de stade T1c ou T2a maximum), pouvant bénéficier d'un traitement curateur en cas d'évolution.

Cette surveillance rapprochée comprendra naturellement un suivi intensif dont les modalités ne sont pas encore actuellement validées (réalisation d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois en cas de PSA stable; réalisation de biopsies à un an, puis tous les 3 ans jusqu'à 80 ans **(161)**). Il est bien sûr nécessaire que le patient en surveillance active soit très adhérant à son suivi.

Toujours en cours d'évaluation en France (PHRC SURACAP notamment), la surveillance active semble être une alternative intéressante sur la base de plusieurs études qui font part d'une survie spécifique à 8 ans pouvant atteindre 99% **(162-164)**.

II.3.4 Les coûts du dépistage

L'impact financier du dépistage du cancer de la prostate est très difficile à établir. Il doit en effet mettre en balance, comme tout dépistage en cancérologie, d'un côté le coût qu'entraînent les démarches de dépistage auprès d'une population donnée, mais également les économies réalisées en termes d'années de vie gagnées, en meilleure santé, autorisant l'exercice d'une activité professionnelle par exemple.

Le coût des démarches de dépistage ne s'en tient pas dans ce cas précis aux simples dosages sanguins annuels de PSA total dont le coût de revient par test est de 3€ aux laboratoires de biologie, qui le facturent 16€ aux patients (montant de base du

remboursement de la sécurité sociale) en raison de leurs postes de dépense propres (amortissement de l'automate, main d'oeuvre, maintenance, calibrations mensuelles...).

Il comprend également leurs conséquences en cas de taux anormal, amenant à la réalisation de biopsies de prostate, qui peuvent être réalisées sous anesthésie locale en consultation, mais parfois sous anesthésie générale, en chirurgie ambulatoire ou encore, rarement, en hospitalisation sur plusieurs jours (anesthésie générale dans l'après-midi, complications...), et qui présentent leurs complications propres (2% environ), notamment à type d'infections (prostatites) à l'origine d'un surcoût en termes de traitements.

La positivité des biopsies amènera soit à une démarche de surveillance active dans un cadre bien défini, soit à un traitement curatif (chirurgie: prostatectomie radicale; radiothérapie: externe conformationnelle ou in situ par curiethérapie interstitielle), dont le coût est encore à l'heure actuelle très difficile à évaluer en raison des différences d'enregistrement des actes, notamment de la radiothérapie entre les établissement privés et publics.

Il faut également compter le coût de prise en charge des complications de ces traitements sur le long terme (impuissance, incontinence, cystite ou rectite radique...).

Exemple: Le coût du dépistage – Première ligne: Dosage du PSA sanguin:

Depuis le 1er mars 1997, les biologistes ont l'obligation de coder les actes de biologie médicale sur les feuilles de soin, remplacées par le système informatique mis en place en 1998 avec l'inauguration de la carte VITALE.

Mais si le codage des actes de biologie médicale (première étape du codage des actes et des prestations médicales institué par la loi du 4 janvier 1993 et le décret du 6 mai 1995) est effectué depuis 1997, il n'est véritablement exploitable que depuis l'an 2000.

En effet, entré en vigueur le 1er mars 1997, il a nécessité 3 années pour enfin atteindre un taux de représentation nationale de 99,97% fin 2001.

Le PSA est classé parmi les marqueurs tumoraux, dans le groupe 13 des actes de biologie médicale de l'assurance maladie (Tableau 11).

Parmi les 4,2 milliards d'euros facturés à l'ensemble des régimes d'assurance maladie, et correspondant à 409,6 millions d'actes de biologie, le dosage du PSA, qui se classe 14ème en terme de coût, représente 54,1 millions d'euros (1,8%) pour 6,1 millions d'actes réalisés en 2007.

Tableau 11: Le groupe 13 "Marqueurs tumoraux"
Volume de prescription, base BIOLAM (année 2008)

PSA	4 273 639
ACE (Antigène carcino-embryonnaire)	814 571
Antigène CA 15.3	470 829
Antigène CA 19.9	323 620
AFP (Alpha-Foetoprotéine)	252 230
Antigène CA 125	213 614
NSE Neurone Spécifique Enolase	23 594
Bêta-HCG	23 123
SCC (Squamous Cell Carcinoma)	18 178
Cyfra 21-1	14 389

Le nombre total de dosages de PSA a progressé de 31,5% entre 2004 et 2007, passant de 4,7 à 6,1 millions (Graphiques 13 et 14); et la part des PSA prescrits chez les hommes de plus de 50 ans est de 94%.

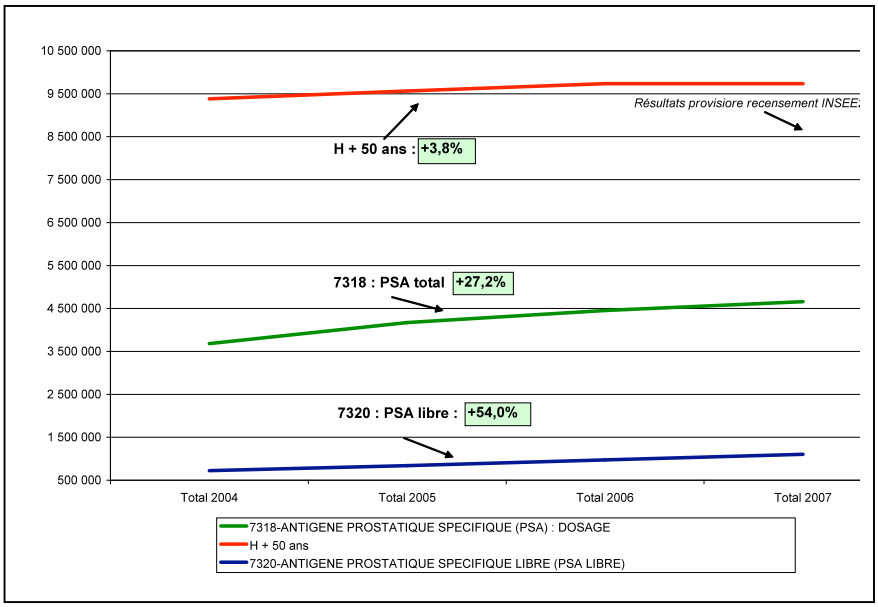
Il faut noter que les enquêtes réalisées par l'OPEPS auprès des médecins généralistes, et qui retrouvent que 90,2% d'entre eux disent proposer un dépistage régulier par un dosage de PSA, témoignant d'une adhésion globale aux politiques de dépistage et aux recommandations de l'AFU, signalent tout de même que 40% des médecins généralistes prescrivent ce dépistage à des hommes de plus de 75 ans!

Ces prescriptions de dosages de PSA, non recommandés par l'AFU, pour une population d'hommes de plus de 75 ans, sont retrouvées dans les bases de données SNIIR-AM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), parmi les 22% du volume des actes de PSA prescrits pour des hommes de plus de 75 ans, dont 10% pour des hommes de plus de 80 ans entre 2004 et 2007 (même si l'on ne peut faire la part des choses dans ces dosages en distinguant ceux qui relèvent d'un dépistage non recommandé de ceux qui s'intègrent dans le suivi de cancers traités).

La consommation de PSA total a augmenté de 27% entre 2004 et 2007, passant de 3,93 à 4,99 millions quand celle du PSA libre a suivi une croissance de 54%, passant de 750800 à 1,15 million d'actes prescrits. Ces derniers représentent 18,8% de l'ensemble des prescriptions de PSA.

Le PSA libre, dont le dosage n'est pas utile une fois le diagnostic de cancer de prostate posé, et réservé aux démarches de dépistage, est prescrit pour 21,7% chez des hommes de plus de 75 ans, et pour 9,7% chez des hommes de plus de 80 ans!

Et ainsi, la consommation de PSA augmente 10 fois plus vite que la population des hommes de plus de 50 ans (31,5% vs 3,8%).

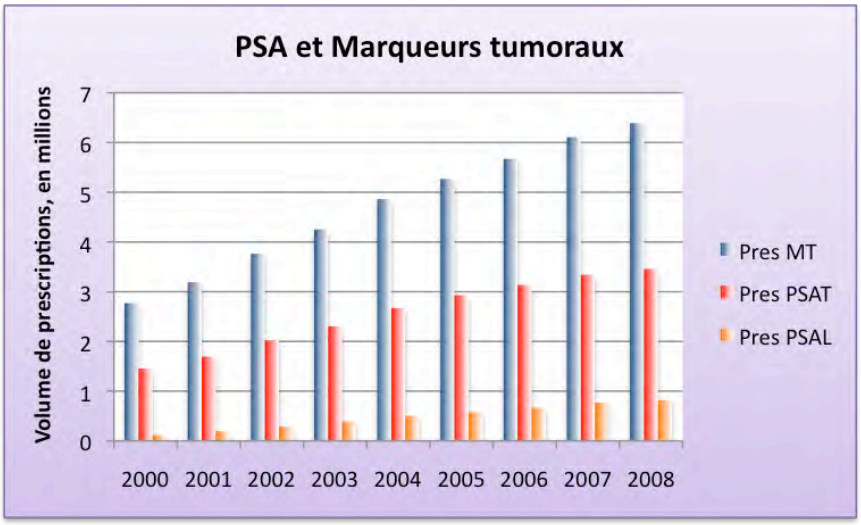


Graphique 13: Evolution du nombre des dosages de PSA total, PSA libre, et du nombre d'hommes âgés de plus de 50 ans entre 2004 et 2007

Malheureusement, si précis que soient ces chiffres, et malgré l'utilisation du PSA libre recommandée en seconde intention dans le dépistage du cancer uniquement, il est actuellement impossible de déterminer avec précision la part des hommes dépistés parmi ceux ayant eu un dosage du PSA.

De plus, il faut tenir compte du fait que les patients suivis en surveillance active, watchfull waiting et post-traitement, bénéficient de plusieurs dosages de PSA total par an (165).

Et on ne peut donc établir la part des hommes de plus de 50 ans qui sont soumis au dépistage dans notre pays, comme on peut le faire grâce au dépistage organisé, par exemple dans le cancer du sein, pour évaluer le taux de participation.



Graphique 14:
Evolution dans le temps des prescriptions des PSA total et PSA libre dans le groupe des marqueurs tumoraux (Base BIOLAM de l'Assurance Maladie)

Année	Nb de prescriptions MT	Nb de prescriptions PSA total	R%	Nb de prescriptions PSA libre	R%
2000	2 767 796	1 454 442	**52,6%**	118 545	**4,3%**
2001	3 189 753 (+15,2%)	1 695 523 (+16,6%)	**53,2%**	194 134 (+63,8%)	**6,1%**
2002	3 762 993 (+18%)	2 023 419 (+19,3%)	**53,8%**	288 168 (+48,4%)	**7,7%**
2003	4 252 432 (+13%)	2 302 034 (+13,8%)	**54,1%**	387 848 (+34,6%)	**9,1%**
2004	4 861 875 (+14,3%)	2 670 389 (+16%)	**54,9%**	500 837 (+29,1%)	**10,3%**
2005	5 268 673 (+8,4%)	2 930 044 (+9,7%)	**55,6%**	576 600 (+15,1%)	**10,9%**
2006	5 669 978 (+7,6%)	3 136 412 (+7%)	**55,3%**	667 143 (+15,7%)	**11,8%**
2007	6 105 409 (+7,7%)	3 340 049 (+6,5%)	**54,7%**	770 065 (+15,4%)	**12,6%**
2008	6 389 463 (+4,6%)	3 459 068 (+3,9%)	**54,1%**	814 571 (+5,8%)	**12,8%**

Tableau 12 : Données chiffrées des parts des PSA total et PSA libre au sein du groupe des marqueurs tumoraux (MT), et rapport en % au volume de prescription des MT

Source: études BIOLAM (166) (analyse de l'évolution des dépenses de biologie à partir des informations fournies par les données du codage des actes de biologie médicale, pour le régime général hors sections locales mutualistes, et ne concernant que les actes de biologie facturés par les biologistes libéraux)

Par ailleurs, le coût du dépistage est naturellement fonction du volume de la population cible. Or nous savons que la pyramide des âges voit les populations issues du babyboom se déplacer vers le haut, ce qui va avoir inéluctablement des conséquences très nettes à moyen et long terme sur les coûts de santé.

Une projection a donc été établie par l'INSEE en France sur la base des caractéristiques actuelles de la population:

- prolongement de l'espérance de vie selon la tendance nationale actuelle,
- maintien du niveau de fécondité à son niveau de 2005,
- prolongement des comportements migratoires selon la tendance observée entre 1990 et 2005.

Selon cette projection, la population française comptera en 2050 70 millions d'habitants, soit 9,3 millions de plus qu'en 2005. Un habitant sur trois sera âgé de plus de 60 ans, contre un sur cinq en 2005...

Pendant ce temps-là, le nombre d'hommes âgés de 50 à 74 ans augmentera de 23,5%, et celui des hommes âgés de plus de 75 ans de 154%...

II.4 Variabilité et oncogénétique

La présentation du cancer de prostate n'apparaît donc pas homogène. Et il semble bien qu'il y ait, non pas un, mais des cancers, comme le mentionne l'INCa dans son rapport sur l'évolution de la mortalité par cancer de France métropolitaine entre 1970 et 2004 **(167)**.

Ainsi, depuis de nombreuses années, au travers notamment de l'analyse des séries autopsiques dont nous avons déjà parlé, il apparaît qu'il existerait pour le cancer de prostate des lésions avérées histologiquement, mais associées au vieillissement, et sans signification clinique ; ce sont ces cancers insignifiants ou indolents, dont les caractéristiques ont été abordées plus haut. Parmi eux, les cancers non évolutifs auraient une prévalence non négligeable, et ne seraient pas associés, contrairement aux cancers évolutifs, à des variations mésologiques ou ethno-géographiques.

Car effectivement les cancers évolutifs n'ont pas vu leur incidence augmenter de manière homogène dans le monde ces dernières années. Leur incidence est deux à trois fois plus importante chez les populations de Blancs-Américains par rapport aux populations européennes, et deux fois plus importante encore chez les populations de Noirs-Américains par rapport aux Blancs-Américains **(168)**. Il semble donc qu'il existe différents niveaux de susceptibilité associés à l'émergence des cancers de prostate, et qu'il existe également, possiblement, des interactions entre facteurs ethniques, génétiques, et facteurs d'environnement. Tout en sachant que si les variants génétiques associés au risque de cancer de la prostate sont transmis individuellement selon les lois de l'hérédité mendélienne, c'est leur combinaison qui détermine la plus ou moins grande susceptibilité à la maladie **(169)**.

Alors que, à ce jour, les facteurs de risque de cancer de prostate identifiés avec certitude sont l'âge, les antécédents familiaux de cancer, notamment cancer de prostate et sein, et l'origine ethnique, il est clair que la variabilité de l'histoire naturelle des cancers de prostate est influencée par des facteurs génétiques.

Ces facteurs génétiques, que la biologie moléculaire a permis de mieux connaître ces quinze dernières années, définissent deux entités particulières:

- une forme "héréditaire" tout d'abord ; c'est la forme la plus rare (moins de 5% des cancers de la prostate, mais près de 15% des patients diagnostiqués avant 55 ans). Elle est suspectée devant la survenue, à un âge inhabituellement précoce, de la maladie (avant 55 ans), ou par la présence de nombreux cas (plus de trois) de cancers chez des parents proches, qu'il s'agisse de cancers de prostate ou d'autres organes **(170)**. Ces formes font rechercher une mutation génétique héritée du père ou de la mère à l'origine d'un risque très élevé (80%) de cancer de prostate ou d'un autre cancer... Relevant du conseil génétique, certaines de ces formes s'inscrivent dans des syndromes associant des tumeurs multiples, notamment des cancers du sein (recherche des gènes BRCA 2 (5%) et BRCA 1 (1%)) **(171)**.

Cependant, même s'il semble que le risque de récidive soit plus élevé après traitement de stades localisés pour des formes familiales **(172,173)** et que certains locus de prédisposition soient associés à des formes familiales particulièrement agressives, l'hétérogénéité génétique qui les gouverne et la rareté des études réalisées aujourd'hui ne permettent pas de conclusion formelle sur l'évolutivité de ces formes familiales.

- une forme "multifactorielle" : elle correspond à la majorité des cas (95%) ; on y trouve également des formes où les facteurs génétiques amènent une prédisposition en raison ici d'une combinaison défavorable de variants hérités à la fois du père et de la mère (20%). Ces polymorphismes génétiques sont sensibles aux facteurs environnementaux et expliquent que certaines formes de cancers soient plus agressives que d'autres.

Par ailleurs, il semblerait qu'il existe un risque familial entre le cancer de prostate et d'autres cancers (côlon, estomac, rein, hémopathies malignes) **(174)**, entrant dans le cadre de l'hérédité multifactorielle.

Ainsi l'oncogénétique a permis de déterminer d'une certaine façon des groupes à risque ; au sein de ses populations d'hommes plus jeunes, elle est une aide au diagnostic, et surtout, elle permet d'orienter certains patients à risque vers une démarche de dépistage précoce adaptée. Naturellement, elle est amenée à se développer afin, peut-être, de stratifier plus largement, et avec plus de précision, ces populations d'hommes jeunes en fonction de leur risque de développer ou non un cancer de prostate.

II. 5 Et demain?

Dès aujourd'hui, la présence de facteurs de risque de cancer de prostate chez des hommes jeunes les oriente vers un dépistage précoce, à 45, voire 40 ans. Dès aujourd'hui des populations cibles se dessinent.

Après une meilleure définition de ces populations à risque, qui permettra une stratification, notamment des hommes jeunes, en fonction de ces risques, le deuxième enjeu sera de déterminer quels patients sont porteurs d'un cancer agressif potentiellement létal, et quels patients sont porteurs d'un cancer indolent.

Dans ce nouveau paysage, où le PSA conserve encore une place de premier rang, de nouveaux outils prometteurs apparaissent, et ambitionnent d'apporter plus de sensibilité et de spécificité dans le dépistage, afin de diminuer le nombre de biopsies de prostate inutiles, ainsi qu'une meilleure caractérisation de l'agressivité des cancers. Ces nouveaux marqueurs, de dépistage ou de caractérisation, peuvent être recherché dans le sang, l'urine ou encore le tissu prostatique.

On peut citer tout d'abord les marqueurs génétiques, comme les hyperméthylations aberrantes de séquences promotrices de gènes suppresseurs de tumeur, comme GSTP-1, qui entraînent leur inactivation ; elles ont été recherchées dans les urines afin de servir d'argument pour orienter un patient vers des biopsies prostatiques **(175)**.

Les gènes de fusion (ERG, ETV1) quant à eux, ont été découverts récemment dans une majorité de cancers de prostate (70%) **(176)**. Leur mise en évidence constitue un progrès majeur dans la connaissance des événements moléculaires précoces de la carcinogenèse du cancer de prostate qui, peut-être, aboutira à l'avènement de nouvelles thérapies ciblées. En attendant, ils ont également été recherchés dans les urines par l'intermédiaire de leurs ARN messagers.

PCA3/DD3 est un gène surexprimé dans 95% des cancers de prostate et dont l'expression est plus de 60 fois plus élevée dans le tissu cancéreux par rapport au tissu sain ou à l'HBP **(177)**. Son ARN messager peut être recherché dans les urines après sensibilisation par massage prostatique. Il est utilisé pour l'établissement du "score PCA3" ((ARNm PCA3 / ARNm PSA) x 1000), dont un chiffre supérieur à 35 est associé à une forte probabilité de biopsie positive. Il est utilisé actuellement notamment chez des hommes dont le taux de PSA est élevé et pour lesquels une première série de biopsies de prostate est revenue négative, afin d'éviter, si le score est bas, de répéter les biopsies. Mais d'autres tests urinaires sont également à l'étude, permettant éventuellement la recherche combinée de plusieurs marqueurs.

On peut citer également:

- l'Alpha-Méthylacyl CoA Racémase (AMACR), qui est une enzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif et la biosynthèse des acides gras, et qui est surexprimée dans les tissus prostatiques tumoraux. Elle peut être identifiée par coloration immunohistochimique sur les prélèvements biopsiques, permettant parfois de distinguer le tissu tumoral du tissu sain ou adénomateux ; le dosage par RT-PCR de son ARN messager dans les urines et le sang est en cours d'évaluation **(178,179)** ;
- les autoanticorps, dirigés contre des antigènes spécifiques de tumeur. La détection de ces anticorps pourrait permettre de dépister demain des cancers de prostate **(180)** ;
- d'autres antigènes prostatiques que le PSA, comme PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen), PSCA (Prostate Stem Cell Antigen), ou encore, plus particulièrement, EPCA (Early Prostate Cancer Antigen) qui semble être prometteur **(181)** ;
- la sarcosine, qui est un dérivé N-éthylé de la glycine, et qui est retrouvée à un taux très élevé dans les cancers de prostate métastatiques; détectée dans les urines, elle permettrait de différencier les formes plus agressives de cancers de prostate des cancers indolents ou à risque évolutif plus faible...
- l'hepsine, hk2, l'annexine 3, etc...

La recherche et le comptage des cellules tumorales circulantes (CTC) et la protéomique, avec l'étude des protéines issues des liquides biologiques ou de tissus, permettant d'obtenir un profil spécifique du cancer de prostate, sont également en cours d'évaluation.

En attendant les résultats des études longues et coûteuses de ces différents marqueurs potentiels, les modèles prédictifs se développent. Cette approche prédictive des cancers à haut risque évolutif avant tout geste invasif, comme les biopsies de prostate, intègre des paramètres cliniques et biologiques dans des algorithmes prédictifs, essentiellement des nomogrammes, comme celui de Nam **(182)**.

Mais d'autres outils apparaissent également, statistiques et informatiques, qui font appel à la notion d'apprentissage sur des technologies d'intelligence artificielle (réseaux neuronaux). Contrairement aux nomogrammes, qui donnent un risque en % de biopsie positive à partir de modèles linéaires établis par régression logistique, les réseaux

neuronaux peuvent donner l'indication ou non de biopsie sur, par exemple, un PSA "corrigé" avec une marge de fiabilité et une précision déterminée.

Ces modèles, encore à l'étude aujourd'hui, utilisent des algorithmes de modélisation complexes et sans doute non linéaires. Ils font appel à des techniques d'apprentissage statistique, ou machine learning, et permettent de séparer, parmi les données cliniques et biologiques sélectionnées par le clinicien, l'information utile et généralisable de la variabilité naturelle des données, filtrant ainsi cette information dans le "bruit de fond environnemental".

Ainsi, marqueurs et modèles prédictifs font leur chemin, et sont amenés à être évalués de manière approfondie ; d'autres les rejoindront certainement, et il est vraisemblable que les années qui viennent verront arriver enfin de nouvelles molécules et des modèles informatiques sous forme de logiciels pertinents eu égard au dépistage et à la caractérisation des cancers de prostate.

III. POC tests et PSA : les modalités

III.1 Des POC tests

« Nous fournissons des tests importants au lit du patient. Ces tests sont rapides et faciles à réaliser par n'importe qui ». Cette annonce, qui se trouve sur la page d'accueil internet de la société HemoCue France, qui s'est développée dans les années 80 sur le créneau spécifique d'automates d'un nouveau genre, compacts et mobiles, résume bien l'esprit des Point-Of-Care tests (POCT).

C'est en 1995 que Kost **(183)** va donner la première définition des POC tests : ils sont des tests diagnostiques pouvant être réalisés "au lit du malade", décentralisés ; en pratique, sur le lieu de prise en charge d'un patient, sans préjuger de la nature de ce lieu (cabinet médical, chambre d'hospitalisation, maison médicalisée), mais néanmoins détachés du laboratoire de biologie médicale.

Les POC tests, également appelés "ancillary testing", "bedside testing", "alternate site testing", "extra-laboratory testing" ou encore "decentralized testing", n'ont donc pas d'emplacement fixe ou dédié. Ils sont petits, mobiles, et ont pour vocation d'être transportés auprès d'un patient.

Leur développement, rendu possible grâce à la miniaturisation des systèmes de mesure, s'est fait à la faveur de conditions médicales spécifiques pouvant bénéficier grandement de la réponse rapide à une question posée pour améliorer la rapidité de prise en charge d'un patient. Par exemple, en médecine d'urgence (SAMU, blocs opératoires, service d'urgences et de réanimation), l'"HemoCue®" permet d'obtenir le résultat d'une mesure capillaire du taux d'hémoglobine en moins de trente secondes en utilisant un spectrophotomètre calibré en fonction de références internationales.

Les Point-Of-Care tests utilisent donc de petits automates, et sont à différencier des autotests (tests de grossesse, bandelettes urinaires ou tests diagnostiques rapides d'angine à streptocoque par exemple), qui sont également des tests diagnostiques, même si les lecteurs de glycémie constituent une forme frontière un peu particulière.

Ils se sont développés ces vingt dernières années en marge de l'article L761-11 du Code de Santé Publique relatif à la responsabilité médicale vis-à-vis des résultats d'analyses médicales. Celui-ci stipule en effet que "les analyses de biologie médicale sont des examens biologiques qui concourent au diagnostic, au traitement ou à la prévention des maladies

humaines ou qui font apparaître toute autre modification de l'état physiologique ; les analyses ne peuvent être effectuées que dans les laboratoires (...) sous la responsabilité de leurs directeurs et directeurs adjoints".

Car leur fonction est très précisément d'effectuer une analyse de biologie, mais en dehors du laboratoire d'analyses médicales. Ceci est important à préciser, notamment pour une question de responsabilité : le biologiste est responsable de la qualité des résultats qu'il produit. Ces résultats d'analyse sont obtenus à partir d'automates calibrés selon des normes définies en fonction du type d'automate et du fabricant.

Ces automates nécessitent une maintenance spécifique et doivent être régulièrement recalibrés à l'aide de calibrateurs fournis par le fabricant afin de délivrer au quotidien des résultats fiables. De cette manière, la responsabilité du biologiste, directeur ou directeur adjoint d'un laboratoire, s'étend à tous les résultats qui sortent de son laboratoire et qui, d'une certaine façon, sont "certifiés".

Or, pour ce qui concerne les POC tests, et même s'ils nécessitent tous plus ou moins de prendre la précaution de les recalibrer à certains intervalles de temps, il ont tout de même pour fonction d'être mis dans les mains de personnes dont l'expérience en termes d'analyse biologique est probablement en moyenne très limitée. Sans parler des erreurs de manipulations lors du prélèvement biologique, de "maintenance", de recalibration, d'entretien, ou toute autre forme de manque de précaution vis-à-vis de matériels fragiles et constamment transportés, qui peuvent avoir des conséquences en termes de fiabilité des résultats d'analyses obtenus. Et à moins d'une erreur de fabrication manifeste, la responsabilité eu égard au résultat donné est pour le moins diluée. Par ailleurs, aucun résultat n'est ainsi "tacitement validé" ou certifié.

Les Point-Of-Care tests ont donc été initialement très logiquement des "automates de l'urgence", dont l'utilité pratique, économique et médicale a rapidement été avérée, malgré un coût de revient plus élevé que les mêmes tests réalisés en laboratoire **(184)**.

Ils sont alors séparés en "small bench top analysers" (automates légèrement moins volumineux que les automates de laboratoires, permettant l'analyse des gaz du sang et/ou le dosage de certains métabolites par exemple) et en "hand held single use devices" (automates beaucoup plus petits, permettant par exemple le dosage de l'hémoglobine, de la micro-albuminurie, de la glycémie...).

Certaines sociétés se sont développées spécifiquement dans le créneau des POC tests, comme la société suédoise Hemocue, la société américaine ITC (International Technidyne Corporation) ou la société sud-coréenne BodiTech. Elles sont majoritairement à l'origine de ces nouvelles technologies, et proposent régulièrement des améliorations à leurs automates, ou de nouveaux concepts. Par exemple, la société Hemocue, qui a commercialisé dès 1986 son premier automate de dosage quantitatif de l'hémoglobine capillaire, propose en 1991 un POC test permettant de quantifier la glycémie ; en 2001, c'est un automate mesurant la micro-albuminurie qui est commercialisé, suivi en 2002 par un appareil permettant de doser glycémie et hémoglobinémie, et en 2008 par un nouvel automate permettant de mesurer la concentration sanguine en leucocytes...

D'autres sociétés ont intégré les POC tests à leur activité de recherche et développement afin de proposer des produits concurrents aux automates déjà présents sur le marché. Ces sociétés, comme Stanbio Laboratory ou Abbott par exemple, ont généralement une offre limitée, et sont peu novatrices.

La société Mediwatch, dont je vais parler dans le chapitre suivant, adopte un profil différent en ce qu'elle est orientée sur l'activité médicale d'urologie ; les POC tests qu'elle propose n'ont rien à voir avec les POC tests d'une société comme Hemocue, puisqu'il ne s'agit pas ici d'hémoglobinémie ou de microalbuminurie, mais bien de marqueurs de cancers dans une optique de diagnostic oncologique.

Les POC tests diagnostiques "hors urgence" sont encore balbutiants, et il n'en existe que très peu ; il faut dire que leur ambition n'est généralement pas le gain de temps, dans des contextes précisément où le délai de prise en charge n'est plus une question centrale. Cette ambition se transforme alors en gain en termes de coûts ou de morbidités, en réduisant par exemple les besoins en examens complémentaires, comme par exemple le test de diagnostic rapide d'infection à Helicobacter pylori qui permettrait de diminuer le nombre d'endoscopies diagnostiques.

Car les indications habituelles des POC tests sont:

Dans l'urgence:

- les soins d'urgence (Gaz du sang, ionogrammes, troponine et BNP), qui apportent un gain de temps dans la prise de décision ;
- les soins au bloc opératoire (Généraux : hémoglobinémie ; ou plus spécifiques: calcium ionisé pour les transplantations hépatiques, afin de diminuer les effets de la charge en citrate des transfusions sanguines ; crase sanguine au cours des transplantations cardiopulmonaires par exemple, pour diminuer le recours aux facteurs de coagulation ; PTH, pour améliorer le résultat des interventions de parathyroïdectomie...);

Hors urgence:

- les autotests ou self testing (Glycémie capillaire notamment), qui autorisent une certaine autonomie aux patients ;
- les soins primaires (Recherche d'Helicobacter pylori, dosage de la CRP), qui peuvent éviter la réalisation d'examens complémentaires.

Pour ce qui concerne le dosage du PSA, il faut savoir que la perspective d'un dépistage organisé du cancer de prostate avait, il y a quelques années, amené à l'évaluation d'une méthode de dosage innovante, par "PSA buvard" ; les hommes qui ont participé à l'étude avaient à l'époque envoyé par voie postale un échantillon de sang capillaire déposé sur un buvard qui avait été ensuite analysé dans un laboratoire centralisant tous les prélèvements ; malgré les difficultés rencontrées et une fiabilité du dosage uniquement réservée aux taux de PSA < 5 ng/mL, il s'agissait d'une première voie d'évaluation sur la faisabilité d'une telle technique **(185)**.

C'est en parallèle que se sont développés des tests permettant un dosage rapide du PSA ; les premiers furent des tests dits semi-quantitatifs, c'est-à-dire qu'ils donnaient un résultat positif ou négatif en fonction d'une valeur seuil déterminée. Le résultat du test était obtenu en 5 à 10 minutes. On peut citer par exemple le One Step PSA^{TM} test (InTec Products, Inc), qui était positif pour un taux de PSA supérieur à 4 ng/mL **(186)**.

Il va sans dire, au terme de cet exposé, qu'une information de cette nature n'est pas d'un grand intérêt, et c'est la raison pour laquelle des tests quantitatifs, exploitant la même technique d'immunochromatographie, mais nécessitant l'utilisation d'automates lecteurs, sont apparus.

Ils demeurent encore anecdotiques aujourd'hui, pour trois raisons principalement:

- La technologie à laquelle ils font appel, qui est celle des immunoanalyses "sandwich" classiques, est très exigeante, et nécessite une maîtrise parfaite de la conception des cassettes test et des analyseurs de signal. Par ailleurs, leurs résultats doivent être précis pour présenter une alternative crédible aux automates de laboratoires d'analyses médicales et pour être utilisables en pratique ;

- Leur domaine d'application n'est pas celui de l'urgence, comme nous venons de le voir ; de surcroît, le domaine de l'oncologie médicale ne peut être abordé qu'avec des outils d'une extrême précision. Cela signifie que leur gain en termes de coût, par économies de temps, ou d'investigations complémentaires, n'est pas encore établi, comme le souligne le NHS (National Health Service) au Royaume-Uni, dans son rapport d'analyse daté du mois

de février 2010 (187). Il faut préciser tout de même que les "PSA POC tests" se sont développés au Royaume-Uni afin d'éviter une deuxième consultation deux semaines après le premier rendez-vous, comme c'est souvent le cas, uniquement pour "prendre acte" du résultat du dosage, situation plus rare en France, où les patients arrivent régulièrement en consultation spécialisée avec leur taux de PSA.

- Enfin, ils se présentent comme des concurrents directs des laboratoires d'analyses médicales qui assurent aujourd'hui la totalité des dosages de PSA total effectués en France.

Aujourd'hui, quatre laboratoires proposent des PSA POC tests quantitatifs (Tableau 13), et d'autres tests sont en cours d'évaluation, utilisant des méthodes de révélation des anticorps différentes, qu'il s'agisse de marquages à l'or (188,189), au cadmium (190), ou avec des méthodes d'immunoenzymologie (191)...

	FastPack System	**PSA-CHECK-1**	**PSAwatch**	**i-Chroma**
Fabricant	Qualigen	VEDALAB	Mediwatch UK Ltd	BodiTech
Méthode d'analyse	Chimioluminescence à particules paramagnétiques	Immunochromatographie		
Dimensions de l'automate	33 x 23 x 23	20 x 20 x 7	13 x 12 x 19	18,5 x 8 x 25
Poids de l'automate	12,25kg	0,822kg	1kg	1,2kg
Intervalle de mesure	0,04 – 50 ng/mL	1 – 100 ng/mL	0,5 – 25 ng/mL	0,2 – 50 ng/mL
Temps d'analyse	11 mn	10 mn (sérum) 15 mn (sang total)	10 mn	15 mn
Nature de l'échantillon	Sérum ou plasma	Sang total, sérum ou plasma	Sang total ou plasma	Sérum ou plasma
Volume de l'échantillon	100µL	25µL (sérum) 50µL (sang total)	35µL	15µL
Calibration	Beckman Hybritech	CRM 613	**NIBSC 96/670**	?

Tableau 13: Les "PSA POC tests"

Il faut préciser ici que si le PSA-CHECK-1 et le PSAwatch sont dévolus aux dosages du PSA total, ce n'est pas le cas des FastPack System et i-Chroma reader : en effet, le FastPack System, qui fonctionne en soi comme un automate de laboratoire conventionnel, permet les dosages de TSH, FT4 et testostérone, et le i-Chroma reader de BodiTech, qui analyse des cassettes test différentes pour chaque élément, permet les dosages de CRP, Alpha-Foetoprotéine (AFP) et HbA1C dans le sang, et de l'albuminurie.
Alors qu'aucun PSA POC test n'est actuellement commercialisé en France, les FastPack System, PSA-CHECK-1 et PSAwatch sont déjà commercialisés, en Grande-Bretagne notamment.

Nous allons maintenant nous attacher au PSAwatch®, afin de mieux comprendre ce mode de fonctionnement d'immunoanalyse de type "sandwich" couplée à la chromatographie, et d'entrevoir ses performance analytiques.

III.2 Le PSAwatch®: un POC test pour le PSA

III.2.1 Présentation

Le PSAwatch® est un point-of-care test dédié au dosage sanguin du PSA total comme nous venons de le voir, et typiquement dévolu aux indications de dépistage et de surveillance active autorisées par son intervalle de fiabilité de 0,5 à 25 ng/mL évalué sur une première étude publiée en 2007 **(188)**.

Il est fabriqué par la société anglaise Mediwatch, créée en 1996, et dont le siège se trouve à Rugby, en Angleterre. Son domaine d'activité est orienté vers le diagnostic en urologie, notamment à travers trois volets: l'échographie, l'urodynamique, et les POC tests qu'elle produit actuellement dans le secteur spécialisé d'onco-urologie.

Elle propose deux POC tests dans ce créneau diagnostique, le BTAstat Bladderwatch, qui est un POC test urinaire développé pour le diagnostic de cancer de vessie, et le PSAwatch, qui sont tous deux commercialisés en Grande-Bretagne.

Le PSAwatch® est un POC test qui propose une mesure quantitative du taux de PSA total sanguin en 10 minutes à partir d'un prélèvement capillaire équivalent à deux gouttes de sang (35 µL). Il est le premier POC test de ce type à avoir fait l'objet d'une publication scientifique.

Il est composé d'un analyseur, le Bioscan™ (Photo 2), qui est un automate compact de 13 x 19 x 12 cm et d'un poids de 1kg, et de cassettes test à usage unique (Photo 1) qui contiennent les anticorps nécessaires à l'immunoanalyse.

III.2.2 Mode de fonctionnement

Le PSAwatch® utilise une technique d'immunoanalyse appelée immunochromatographie, avec un marquage à l'or des anticorps anti-PSA. La méthode immunoanalytique "sandwich" décrite ici est celle qui est utilisée par tous les automates conventionnels en service dans les laboratoires d'analyses médicales, et la technique de chromatographie est celle qui est la plus répandue parmi les autotests (test de grossesse par exemple).

Il s'agit d'un test sur sang total, nécessitant l'application, au niveau du puits d'échantillon de la cassette, de 35 µL de sang. Cette quantité de sang, obtenue après prélèvement capillaire grâce à un autopiqueur à usage unique identique à ceux utilisés pour des mesures de glycémie capillaire, doit être déposée avec précision, ce qui est facilité par l'utilisation d'une micropipette calibrée attachée à chaque kit de 20 tests. Le sang est prélevé par l'intermédiaire d'un petit tube dans lequel il progresse par capillarité, et se mélange à un anticoagulant pour éviter qu'un caillot ne se forme au niveau du puits, gênant ainsi l'opération.

Le tampon absorbant, situé en dessous du puits d'échantillon de la cassette de test, contient des anticorps monoclonaux de souris anti-PSA marqués à l'or.

L'ajout des 35 µL de sang va provoquer la suspension de ces anticorps, qui vont se fixer aux molécules de PSA libres et complexées présentes dans l'échantillon. Ces complexes PSA-Anticorps vont ensuite migrer par capillarité le long d'une bandelette d'essai en contact avec le tampon dans le corps de la cassette.

Au niveau de la fenêtre de lecture se trouvent deux lignes d'anticorps immobilisés:

- la première ligne que la suspension va rencontrer en progressant par capillarité est constituée de nouveau par des anticorps monoclonaux de souris anti-PSA, qui vont intercepter les complexes Ag-Ac en prenant les molécules de PSA en "sandwich", comme le font les techniques conventionnelles actuelles développées sur les automates de laboratoire. Cette ligne correspondra à la ligne "test" de la cassette, dont l'intensité sera corrélée au nombre d'anticorps marqués à l'or immobilisés (étant donné que seuls ceux qui sont fixés à des molécules de PSA sont immobilisés, l'intensité de cette ligne test est bien proportionnelle à la quantité de PSA dans l'échantillon).

- la seconde ligne est une ligne "contrôle" : elle comprend des anticorps polyclonaux anti-souris ; ces derniers vont immobiliser les anticorps marqués qui, non fixés à des molécules de PSA, auront migré jusque-là par capillarité.

La lecture de la ligne de test est effectuée par le Bioscan™ qui rend un résultat quantitatif en ng/mL de l'analyse du taux du PSA total.

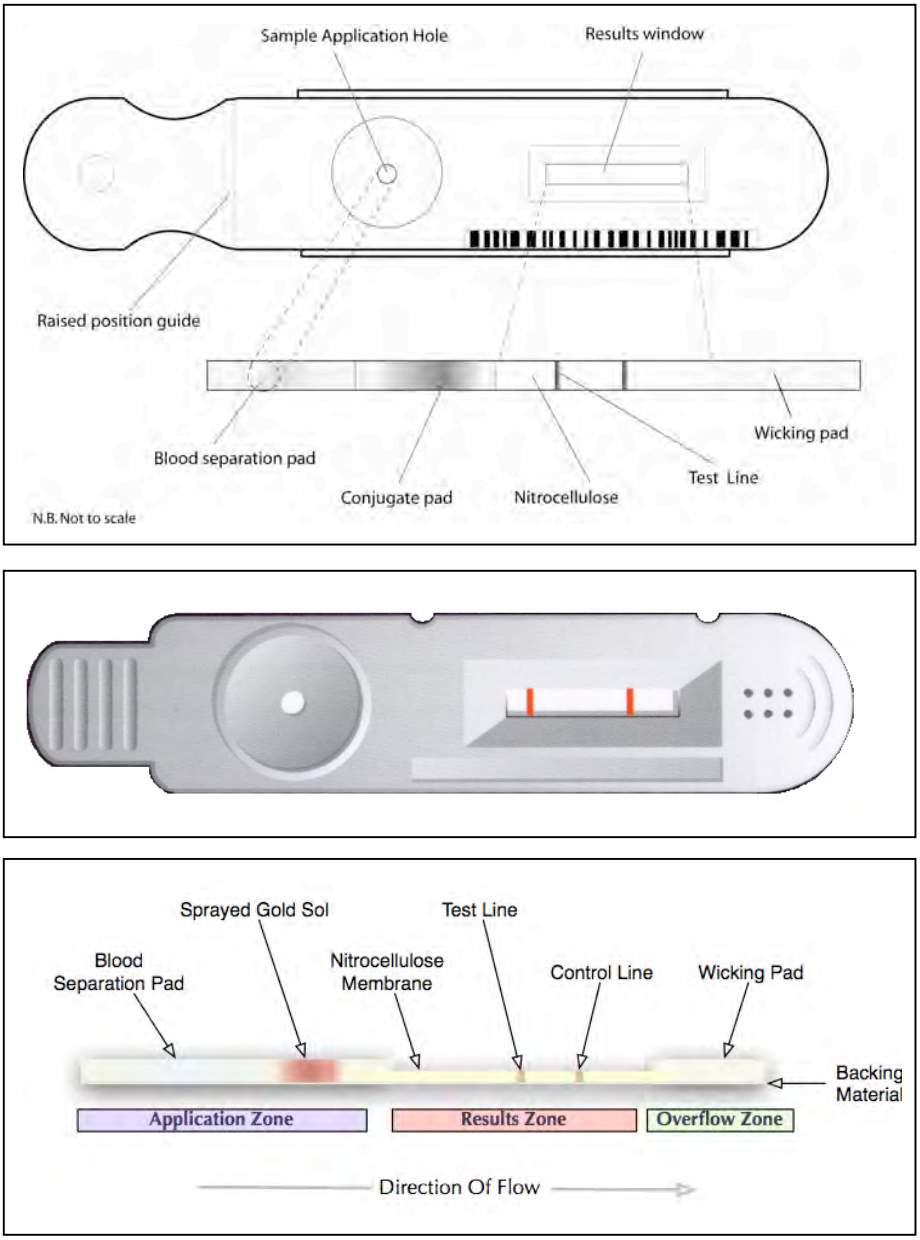


Photo 1: Détails de la cassette test du PSAwatch®



Photo 2 :
Le lecteur Bioscan™, avec une cassette test insérée dans la fenêtre de lecture

III.2.3 Premiers résultats

Les différentes phases de développement du test par la société Mediwatch ont permis de déterminer les caractéristiques suivantes du test PSAwatch®:

Dispersion: <13%

Equimolarité: oui, établie sur les standards du NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control), comparable au Roche Elecsys Total PSA test

LDA: 0,24ng/mL

LDF: 0,41ng/mL

Linéarité: de 0,5 à 25ng/mL

Spécificité: pas d'interférence

Effet crochet: absent jusqu'à 500ng/mL

III.2.3.1 Résultats en Angleterre

Une première étude réalisée en 2005 en Angleterre avait porté sur 192 hommes âgés de 18 à 87 ans. On retrouvait dans cette population 74 sujets asymptomatiques souhaitant bénéficier d'un dosage de PSA total, 62 patients atteints de prostatite ou de troubles urinaires du bas appareil (TUBA), 38 patients porteurs d'un cancer de prostate (31 non encore traités, et 7 sous hormonothérapie), et 18 patients ayant été opérés par prostatectomie radicale.

Après prélèvement veineux de deux échantillons sanguins, l'un (prélevé sur tube sec) était analysé par un automate conventionnel (DPC Immulite 2000 3G), et l'autre (prélevé sur

tube hépariné pour permettre une bonne migration des éléments plasmatiques dans la cassette test) était analysé en utilisant le PSAwatch®.

A l'issue de l'étude, le coeficient de détermination R^2 était égal à 0,99, établissant une bonne corrélation entre les deux techniques de dosage du PSA total. Les auteurs signalaient cependant un nombre important de résultats aberrants en dessous de 0,1 ng/mL dont la dispersion peut être expliquée par un signal parasite ou un bruit de fond, et qui fait contre-indiquer l'utilisation du PSAwatch® dans le suivi des patients traités par prostatectomie, en raison de son manque de sensibilité.

Une seconde étude, qui sera publiée en 2007 dans la revue Prostate Cancer and Prostatic Diseases **(188)** évaluera de nouveau le PSAwatch®, dans des conditions à peu près identiques. L'échantillon était cette fois-ci composé de 199 hommes, inclus après randomisation, appartenant à la fois à la patientèle d'un établissement public et d'une clinique privée.

De la même façon, deux échantillons de sang veineux étaient prélevés au pli du coude, l'un analysé de façon conventionnelle (DPC Immulite 2000 3G pour l'hôpital public ; Roche Elecsys Total PSA pour la clinique privée), l'autre par le PSAwatch®.

Parmi les 199 échantillons, 11 avaient un taux de PSA supérieur à 25 et seront exclus des analyses. Le coefficient de détermination sera moins satisfaisant que pour la première étude, avec un $R^2 = 0,88$ et une précision moins importante pour des taux de PSA supérieurs à 10 ng/mL (qui étaient au nombre de 17, contre 171 inférieurs à 10 ng/mL).

III.2.3.2 Premiers résultats en France (Tenon – Cochin)

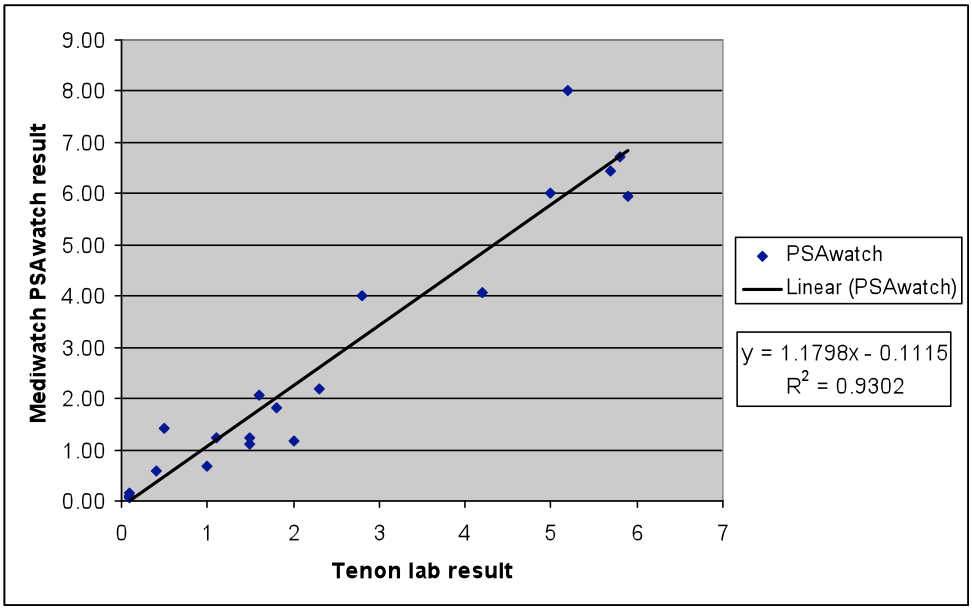
Par la suite, la société AVFpérimedical, qui souhaite commercialiser le PSAwatch® en France, a voulu organiser une évaluation de ses performances analytiques à travers une étude prospective multicentrique actuellement en cours d'organisation, après avoir obtenu les accords du CPP d'Ile-de-France IV et de l'Afssaps.

Cette étude inclura 40 patients par centre sur 6 centres (Massy, Lille, Angers, Marseille, Toulouse et l'hôpital Tenon), soit 240 patients, qui se verront proposer, après recueil de leur consentement, un prélèvement sanguin ainsi que capillaire dans le même temps. Un dosage par le PSAwatch® et par le laboratoire d'analyses médicales de chaque centre sera effectué pour chaque patient et, à la fin de l'étude, les 240 échantillons seront analysés au laboratoire "contrôle" du laboratoire d'analyses médicales de l'hôpital Cochin.

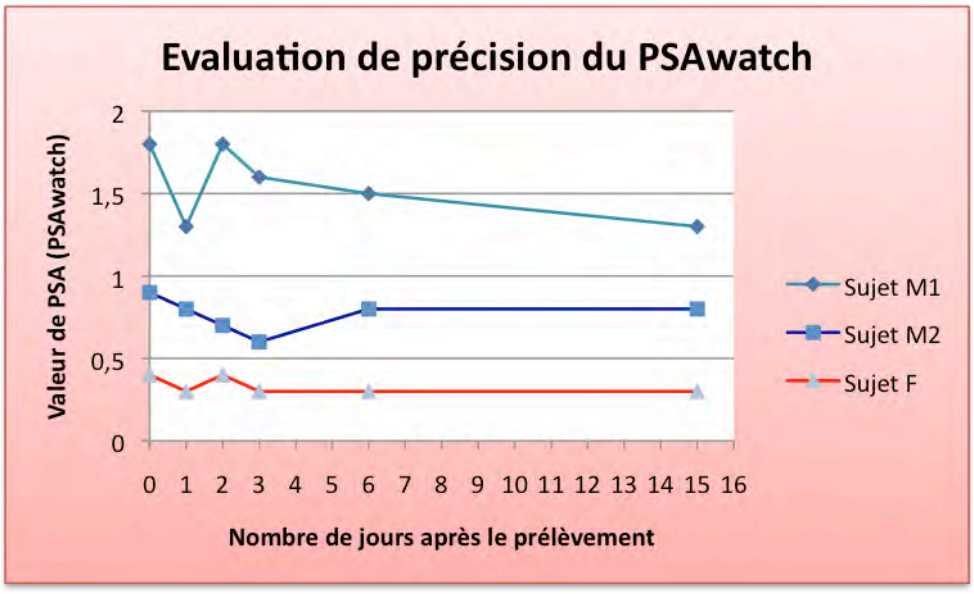
En attendant ces résultats, quelques essais comparatifs ont été réalisés à l'hôpital Tenon, qui retrouvent une bonne corrélation également entre les résultats du PSAwatch® (Graphique 15) et ceux du laboratoire d'analyses médicales local, avec un coefficient de détermination R^2 de 0,94.

D'autres ont été réalisés à l'hôpital Cochin, évaluant la précision du test ; les résultats apparaissent sur le graphique 16.

Les premières analyses réalisées sont ainsi intéressantes, mais nécessitent cependant une évaluation à plus grande échelle ; dans cette optique, l'étude multicentrique en cours apportera très vraisemblablement des éléments supplémentaires indispensables à une commercialisation plus large de ce nouveau test.



Graphique 15: Comparaison entre les résultats du PSAwatch® et du laboratoire de biologie de l'hôpital Tenon dans l'intervalle 0 – 7 ng/mL



Graphique 16: Evaluation de la précision du PSAwatch sur 6 dosages consécutifs à J0, J1, J2, J3, J6 et J15 (M1 et M2 sont des sujets masculins; F est un sujet féminin)

Conclusion

Le PSA est depuis 20 ans le meilleur marqueur du cancer de prostate, un cancer qui tue encore 9000 hommes chaque année. Après avoir enfin permis une généralisation de la prise en charge et la guérison d'hommes atteints et diagnostiqués à un stade curable, et avoir transformé le mode de découverte de ce cancer (les internes d'urologie aujourd'hui ne voient pas souvent arriver dans les services de patients auxquels on vient de faire le diagnostic de cancer de prostate d'emblée métastatique, et pour ma part je me souviens bien des quelques cas que j'ai pu rencontrer), il fait chuter la mortalité de 24% en 15 ans, et l'ERSPC, dont le large effectif correspond à un échantillon représentatif de la population, le confirme.

Le PSA est le meilleur marqueur du cancer de prostate, mais il n'est pas simple à manier, et le cancer de prostate n'est pas vraiment simple à comprendre. Dix ans de vents contraires dans les recommandations ont laissé quelques traces dans les esprits. Le découvreur du PSA regrette de l'avoir découvert, et Thomas A. Stamey annonce sa chute. Les épidémiologistes accusent le surtraitement, et maintenant, voilà que les urologues surveillent les cancers!

Et si la surveillance active s'avère efficace, elle aura, moyennant des critères de sélections encore non arrêtés, représenté une vraie et nouvelle révolution dans la prise en charge du cancer de prostate.

Et si le PSA, plus finement interprété, après son intégration dans un dépistage partiellement organisé, éventuellement au sein de modèles informatiques d'intelligence artificielle, devient un marqueur prédictif de la survenue d'un cancer, permettant d'effectuer une stratification parmi une population d'hommes jeunes, au travers des taux les plus bas de toutes les recommandations de l'histoire du cancer de prostate, les choses auront bien changé...

Et elles doivent changer en effet, pour lutter contre un nouvel ennemi, le surtraitement, pour mieux caractériser l'ennemi d'hier qui le reste aujourd'hui, et pour offrir au monde de l'onco-urologie, comme aux patients, une information enfin claire de cette maladie.

Dans ce nouveau paysage, les "PSA POC tests" trouveront probablement une place nouvelle, audacieuse dans le monde de l'oncologie, et peut-être nous seront-ils, demain, plus familiers.

Bibliographie

1. Thompson Henry. Diseases of the Prostate: Their Pathology and Treatment. Third edition. New Burlington Street, London: John Churchill and sons; 1868.

2. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N. Engl. J. Med. 1987 Oct 8;317(15):909-916.

3. Gutman AB, Gutman EB. An "acid" phosphatase occuring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. J. Clin. Invest. 1938 Jul;17(4):473-478.

4. Kutscher W, Wolbergs H. Prostatophosphatase. Ztschr f Physiol Chem. 1935;:236-7.

5. Gutman EB, Sproul EE, Gutman AB. Significance of increase phosphatase activity of bone at the site of osteoplastic metastasis secondary to carcinoma of the prostate gland. Am J Cancer. 1936;:28,485.

6. Milgrom F, Tuggac ZM, Witebsky E. Organ-specific antigens of liver, testicle and pituitary. J. Immunol. 1965 Jan;94:157-163.

7. Edgington TS, Glassock RJ, Watson JI, Dixon FJ. Characterization and isolation of specific renal tubular epithelial antigens. J. Immunol. 1967 Déc;99(6):1199-1210.

8. Flocks RH, Urich VC, Patel CA, Opitz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. I. J. Urol. 1960 Jul;84:134-143.

9. Flocks RH, Bandhaur K, Patel C, Begley BJ. Studies on spermagglutinating antibodies in antihuman prostate sera. J. Urol. 1962 Mar;87:475-478.

10. Ablin RJ, Pfeiffer L, Gonder MJ, Soanes WA. Precipitating antibody in the sera of patients treated cryosurgically for carcinoma of the prostate. Exp Med Surg. 1969;27(4):406-410.

11. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. J. Immunol. 1970 Jun;104(6):1329-1339.

12. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. J. Reprod. Fertil. 1970 Aoû;22(3):573-574.

13. Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign, and malignant human prostatic tissue. Cancer. 1972 Jun;29(6):1570-1574.

14. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. Nihon Hoigaku Zasshi. 1971 Jul;25(4):322-324.

15. Zorn JR, Svala M. Stérilité du couple. 2 éd. Paris: Masson; 2005.

16. Li TS, Behrman SJ. The sperm- and seminal plasma-specific antigens of human semen. Fertil. Steril. 1970 Jul;21(7):565-573.

17. Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. Fertil. Steril. 1973 Fév;24(2):134-144.

18. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. Urol. Clin. North Am. 1997 Mai;24(2):253-259.

19. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. J. Forensic Sci. 1978 Jan;23(1):106-115.

20. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979 Sep;17(2):159-163.

21. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res. 1980 Jul;40(7):2428-2432.

22. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res. 1980 Déc;40(12):4658-4662.

23. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. Prostate. 1981;2(1):89-96.

24. Wang MC, Papsidero LD, Chu TM. Prostate-specific antigen, p30, gamma-seminoprotein, and E1. Prostate. 1994;24(2):107-110.

25. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur. J. Biochem. 1990 Déc 27;194(3):755-763.

26. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. Clin. Chem. 1991 Sep;37(9):1618-1625.

27. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res. 1991 Jan 1;51(1):222-226.

28. Lilja H. Structure and function of prostatic- and seminal vesicle-secreted proteins involved in the gelation and liquefaction of human semen. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1988;191:13-20.

29. Herrala A, Kurkela R, Porvari K, Isomäki R, Henttu P, Vihko P. Human prostate-specific glandular kallikrein is expressed as an active and an inactive protein. Clin. Chem. 1997 Fév;43(2):279-284.

30. Kraut H, Frey EK, Werle E. Der Nachweis eines Kreislaufhormons in der pankreasdrüse. Hoppe-Seylers Z Physiol Chem. 1930;189:97-106.

31. Finlay JA, Day JR, Rittenhouse HG. Polyclonal and monoclonal antibodies to prostate-specific antigen can cross-react with human kallikrein 2 and human kallikrein 1. Urology. 1999 Avr;53(4):746-751.

32. Takayama TK, Fujikawa K, Davie EW. Characterization of the precursor of prostate-specific antigen. Activation by trypsin and by human glandular kallikrein. J. Biol. Chem. 1997 Aoû 22;272(34):21582-21588.

33. Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, Millar LS, Saedi MS. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. Cancer Res. 1997 Aoû 1;57(15):3111-3114.

34. Lövgren J, Rajakoski K, Karp M, Lundwall â, Lilja H. Activation of the zymogen form of prostate-specific antigen by human glandular kallikrein 2. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997 Sep 18;238(2):549-555.

35. Huggins C, Neal W. Coagulation and liquefaction of semen: proteolytic enzymes and citrate in prostatic fluid. J. Exp. Med. 1942 Déc 1;76(6):527-541.

36. Klokk TI, Kilander A, Xi Z, Waehre H, Risberg B, Danielsen HE, et al. Kallikrein 4 is a proliferative factor that is overexpressed in prostate cancer. Cancer Res. 2007 Jun 1;67(11):5221-5230.

37. Sävblom C, Malm J, Giwercman A, Nilsson J, Berglund G, Lilja H. Blood levels of free-PSA but not complex-PSA significantly correlates to prostate release of PSA in semen in young men, while blood levels of complex-PSA, but not free-PSA increase with age. Prostate. 2005 Sep 15;65(1):66-72.

38. Piironen T, Nurmi M, Irjala K, Heinonen O, Lilja H, Lövgren T, et al. Measurement of circulating forms of prostate-specific antigen in whole blood immediately after venipuncture: implications for point-of-care testing. Clin. Chem. 2001 Avr;47(4):703-711.

39. Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, Hara M, Marti T, Rickli EE. Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. Eur. J. Biochem. 1987 Déc 30;170(1-2):111-120.

40. Frazier HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF. Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. J. Urol. 1992 Jan;147(1):246-248.

41. Dodson MK, Cliby WA, Keeney GL, Peterson MF, Podratz KC. Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen. Gynecol. Oncol. 1994 Nov;55(2):304-307.

42. Alanen KA, Kuopio T, Koskinen PJ, Nevalainen TJ. Immunohistochemical labelling for prostate specific antigen in non-prostatic tissues. Pathol. Res. Pract. 1996 Mar;192(3):233-237.

43. Schuff-Werner P, Zingler C. [Possible value of positive PSA levels in malignant and nonmalignant breast diseases]. Onkologie. 2001 Fév;24 Suppl 1:11-17.

44. Diamandis EP. Prostate specific antigen--new applications in breast and other cancers. Anticancer Res. 1996 Déc;16(6C):3983-3984.

45. Oesterling JE, Tekchandani AH, Martin SK, Bergstralh EJ, Reichstein E, Diamandis EP, et al. The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration. J. Urol. 1996 Mai;155(5):1658-1660.

46. Qiu SD, Young CY, Bilhartz DL, Prescott JL, Farrow GM, He WW, et al. In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. J. Urol. 1990 Déc;144(6):1550-1556.

47. Cosset JM, Cussenot O, Haab F. Le cancer de la prostate: Prise en charge de la maladie et de ses séquelles. Paris: John Libbey Eurotext; 2007.

48. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. Nat. Rev. Cancer. 2008 Avr;8(4):268-278.

49. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Blair Shamel L, Semjonow A. Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. Rev Urol. 2007;9(3):113-123.

50. Graves HC, Wehner N, Stamey TA. Ultrasensitive radioimmunoassay of prostate-specific antigen. Clin. Chem. 1992 Mai;38(5):735-742.

51. Stamey TA, Graves HC, Wehner N, Ferrari M, Freiha FS. Early detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy by an ultrasensitive assay for prostate specific antigen. J. Urol. 1993 Avr;149(4):787-792.

52. Desgrandchamps F, Teillac P. Que peut attendre le clinicien aujourd'hui du dosage du PSA? Immunoanal Biol Spec. 1993;8:234-9.

53. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975 Aoû 7;256(5517):495-497.

54. Bador René, Beaudonnet Andrée, Patricot Marie-Claude, Cohen Richard, Renard Anne-Claude. Immunoanalyse: Hormones, Marqueurs Tumoraux. Bioforma. 1995.

55. Rajakoski K, Piironen T, Pettersson K, Lövgren J, Karp M. Epitope mapping of human prostate specific antigen and glandular kallikrein expressed in insect cells. Prostate Cancer Prostatic Dis. 1997 Sep;1(1):16-20.

56. Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, Caldwell GW, Larsen FL. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. Clin. Chem. 1993 Déc;39(12):2483-2491.

57. Tillyer CR, Konings M, Gobin PT, Iqbal J. Disagreement between the Roche Cobas Core and Hybritech TANDEM-E PSA assays when measuring free, complexed and total serum prostate specific antigen. Ann. Clin. Biochem. 1994 Sep;31 (Pt 5):501-505.

58. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N. Engl. J. Med. 1991 Avr 25;324(17):1156-1161.

59. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J. Urol. 1994 Déc;152(6 Pt 1):2037-2042.

60. Stamey TA. Second Stanford Conference on International Standardization of Prostate-Specific Antigen Immunoassays: September 1 and 2, 1994. Urology. 1995 Fév;45(2):173-184.

61. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PEC, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. Clin. Chem. 2005 Aoû;51(8):1342-1351.

62. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. Urology. 2000 Jun;55(6):791-795.

63. Berger AP, Volgger H, Rogatsch H, Strohmeyer D, Steiner H, Klocker H, et al. Screening with low PSA cutoff values results in low rates of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. Prostate. 2002 Nov 1;53(3):241-245.

64. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. N. Engl. J. Med. 2003 Jul 24;349(4):335-342.

65. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N. Engl. J. Med. 2004 Mai 27;350(22):2239-2246.

66. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. Lancet. 1994 Déc 10;344(8937):1594-1598.

67. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. JAMA. 1995 Jan 25;273(4):289-294.

68. Lilja H, Ulmert D, Björk T, Becker C, Serio AM, Nilsson J, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. J. Clin. Oncol. 2007 Fév 1;25(4):431-436.

69. Bailly R. Restandardisation OMS des dosages PSA et PSA libre Access hybritech. Clinical News. 2007 Avr;(13):12-13.

70. Coulange C, Davin JL. Urologie et Cancer. John Libbey Eurotext. Paris: 2004.

71. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J. Urol. 1989 Mai;141(5):1076-1083.

72. Partin AW, Hanks GE, Klein EA, Moul JW, Nelson WG, Scher HI. Prostate-specific antigen as a marker of disease activity in prostate cancer. Oncology (Williston Park, N.Y.). 2002 Sep;16(9):1218-1224; discussion 1224, 1227-1228 passim.

73. Caplan A, Kratz A. Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer. Am. J. Clin. Pathol. 2002 Jun;117 Suppl:S104-108.

74. Walz PH, Schoppmann T, Büscher C, Ennen J, Schriewer H. Influence of prostatic disease and prostatic manipulations on the concentration of prostate-specific antigen. Eur. Urol. 1992;22(1):20-26.

75. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J. Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):810-814.

76. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J. Urol. 1993 Jul;150(1):110-114.

77. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J. Natl. Cancer Inst. 1998 Mai 20;90(10):766-771.

78. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. Oncology (Williston Park, N.Y.). 2001 Aoû;15(8):1049-1059; discussion 1060-1062, 1064-1065, 1069-1070,1073-1075.

79. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N. Engl. J. Med. 2009 Mar 26;360(13):1320-1328.

80. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract. 2003 Avr;16(2):95-101.

81. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J. Urol. 1994 Déc;152(6 Pt 1):2031-2036.

82. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. Urology. 1999 Aoû;54(2):220-224.

83. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology. 1999 Sep;54(3):517-522.

84. Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A, Bhadkamkar V, Johnston DA, Naccarato W, et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology. 2000 Déc 20;56(6):1000-1006.

85. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA. 1997 Mai 14;277(18):1452-1455.

86. Lucia MS, Darke AK, Goodman PJ, La Rosa FG, Parnes HL, Ford LG, et al. Pathologic characteristics of cancers detected in The Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prostate cancer detection and chemoprevention. Cancer Prev Res (Phila Pa). 2008 Aoû;1(3):167-173.

87. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. CA Cancer J Clin. 2001 Fév;51(1):38-75; quiz 77-80.

88. Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MCJM, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. Eur. Urol. 2002 Oct;42(4):323-328.

89. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. J. Urol. 1995 Sep;154(3):1090-1095.

90. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. N. Engl. J. Med. 1996 Aoû 1;335(5):304-310.

91. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology. 2000 Aoû 1;56(2):255-260.

92. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. Cancer Res. 1992 Jun 15;52(12):3323-3328.

93. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992 Avr 22;267(16):2215-2220.

94. Ulmert D, Serio AM, O'Brien MF, Becker C, Eastham JA, Scardino PT, et al. Long-term prediction of prostate cancer: prostate-specific antigen (PSA) velocity is predictive but does not improve the predictive accuracy of a single PSA measurement 15 years or more before cancer diagnosis in a large, representative, unscreened population. J. Clin. Oncol. 2008 Fév 20;26(6):835-841.

95. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J. Natl. Cancer Inst. 2006 Avr 19;98(8):529-534.

96. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J. Urol. 1993 Jul;150(1):100-105.

97. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998 Mai 20;279(19):1542-1547.

98. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. J. Urol. 2003 Déc;170(6 Pt 1):2181-2185.

99. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. Clin. Chem. 2004 Jun;50(6):1017-1025.

100. Nurmikko P, Pettersson K, Piironen T, Hugosson J, Lilja H. Discrimination of prostate cancer from benign disease by plasma measurement of intact, free prostate-specific antigen lacking an internal cleavage site at Lys145-Lys146. Clin. Chem. 2001 Aoû;47(8):1415-1423.

101. Fulla Y, Noel M, Le Brun G. Optimisation de l'utiisation du PSA. Med Nuc. 2007 Nov;32:31-40.

102. Eurostaf - Groupe Les Echos. Les perspectives des laboratoires d'analyse médicale à l'horizon 2012. 2008.

103. Henry N, Sebe P, Cussenot O. Inappropriate treatment of prostate cancer caused by heterophilic antibody interference. Nat Clin Pract Urol. 2009 Mar;6(3):164-167.

104. Young HH. XV. Cancer of the Prostate: A Clinical, Pathological and Post-Operative Analysis of 111 Cases. Ann. Surg. 1909 Déc;50(6):1144-1233.

105. Lancé Michel. La chirurgie du temps jadis. Cancer Info. 1999;(58):13.

106. Site internet de la FNCLCC. www.fnclcc.fr/fr/institutionnel/fnclcc/mission.php.

107. Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du plan cancer 2003-2007. Rapport final. 2009.

108. Analyse économique des coûts du cancer en France. Rapport de l'Institut National du Cancer; 2007.

109. Fancesconi C, Launois R. Evaluation du coût du dépistage organisé du cancer colorectal et du cancer du sein. Paris: INCa Comité de Pilotage; 2007.

110. Shapiro S, Strax P, Venet L. Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations. JAMA. 1966 Fév 28;195(9):731-738.

111. Howe GR, Sherman GJ, Semenciw RM, Miller AB. Estimated benefits and risks of screening for breast cancer. Can Med Assoc J. 1981 Fév 15;124(4):399-403.

112. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. J. Natl. Cancer Inst. 1982 Aoû;69(2):349-355.

113. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N. Engl. J. Med. 1993 Mai 13;328(19):1365-1371.

114. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet. 1996 Nov 30;348(9040):1472-1477.

115. Classes in oncology: George Nicholas Papanicolaou's new cancer diagnosis presented at the Third Race Betterment Conference, Battle Creek, Michigan, January 2-6, 1928, and published in the Proceedings of the Conference. CA Cancer J Clin. 1973 Jun;23(3):174-179.

116. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N. Engl. J. Med. 2002 Nov 21;347(21):1645-1651.

117. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet. 2004 Nov 13;364(9447):1757-1765.

118. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. Bol Oficina Sanit Panam. 1968 Oct;65(4):281-393.

119. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé. Etude scientifique: dépistage individuel et traitement précoce du cancer de la prostate. 2009 Fév;

120. Blay J, Eisinger F, Rixe O, Calazel-Benque A, Morère J, Cals L, et al. [Edifice program: analysis of screening exam practices for cancer in France]. Bull Cancer. 2008 Nov;95(11):1067-1073.

121. Benkimoun Paul. Le gouffre du cancer de la prostate. LeMonde.fr. 2010 Mar 12;

122. Ablin RJ, Haythorn MR. Screening for prostate cancer: Controversy? What controversy? Curr Oncol. 2009 Mai;16(3):1-2.

123. Stamey TA. The era of serum prostate specific antigen as a marker for biopsy of the prostate and detecting prostate cancer is now over in the USA. BJU Int. 2004 Nov;94(7):963-964.

124. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet. 1989 Avr 15;1(8642):799-803.

125. Lepor H, Walsh PC. Long-term results of radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: experience at the Johns Hopkins Hospital. NCI Monogr. 1988;(7):117-122.

126. Le dépistage du cancer localisé de la prostate. Rapport de la première Conférence de Consensus. Paris: 1989.

127. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N. Engl. J. Med. 2009 Mar 26;360(13):1310-1319.

128. Agence Nationale d'Evaluation et d'Accréditation en Santé. Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate. 1999.

129. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, Ward WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. Urology. 1998 Sep;52(3):444-448; discussion 448-449.

130. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 1999 Fév 1;38(2):83-91.

131. Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK, Lieber MM, Jacobsen SJ. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. J. Urol. 1999 Fév;161(2):529-533.

132. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. J. Natl. Cancer Inst. 1999 Jun 16;91(12):1017-1024.

133. Cookson MM. Prostate cancer: screening and early detection. Cancer Control. 2001 Avr;8(2):133-140.

134. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology. 2001 Sep;58(3):417-424.

135. Walsh PC, Mostwin JL. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. Br J Urol. 1984 Déc;56(6):694-697.

136. Villers A, Baron JC, Cussenot O, Fontaine E, Haillot O, Hubert J, Molinié V, Péneau M, Plante P, Prapotnich D, Rossi D, Soret JY. Cancer de la Prostate: Recommandations du CCAFU 1998. CCAFU; 1998.

137. Rebillard X, Villers A, Ruffion A, Beuzeboc A, Soulié A, Richaud P, Barré B, Eschwege P, Fontaine E, Molinié JL, Peneau M, Ravery V, Staerman F. Cancer de la Prostate: Recommandations du CCAFU 2002. Prog Urol. 2002;12(5 Suppl 2):30-67.

138. Soulié M, Barré C, Beuzeboc P, Chautard D, Cornud F, Eschwege P, et al. Cancer de la prostate: Recommandations du CCAFU 2004. Prog. Urol. 2004 Nov;14(4 Suppl 1):913, 915-955.

139. Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwège P, Gaschignard N, Grosclaude P, Hennequin C, Maingon P, Molinié V, Mongiat-Artus P, Moreau JL, Paparel P, Péneau M, Peyromaure M, Ravery V, Rébillard X, Richaud P, Salomon L, Staerman F, Villers A. Cancer de la Prostate: recommandations CCAFU 2007. Prog Urol. 2007;17:1159-1230.

140. Agence Nationale d'Evaluation et d'Accréditation en Santé. Eléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. 2004.

141. Communiqué de presse INCa, AFU, HAS. Dépistage du cancer de la prostate: de nouveaux éclairages vont contribuer à la définition de la politique publique à mettre en place. 2009 Mar 18;

142. Peyromaure M, Beuzeboc P, Salomon L, Richaud P, Coloby P, Malavaud B, et al. [The screening of prostate cancer in 2009: overview of the oncology committee of the French Urological Association]. Prog. Urol. 2010 Jan;20(1):17-23.

143. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur. Urol. 2009 Oct;56(4):584-591.

144. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol. 2008 Aoû;9(8):730-756.

145. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J. Natl. Cancer Inst. 2008 Aoû 20;100(16):1144-1154.

146. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson S, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2005 Mai 12;352(19):1977-1984.

147. Cormier, Luc. Epidémiologie du cancer de la prostate. Dans: Le Cancer de la Prostate. 2005. p. 17-29.

148. Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. CA Cancer J Clin. 1993 Fév;43(1):42-46.

149. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA. 1993 Aoû 25;270(8):948-954.

150. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J. Urol. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1732-1736.

151. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004 Fév;54(1):8-29.

152. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol. 1954 Oct;68(2):603-616.

153. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J. Urol. 1993 Aoû;150(2 Pt 1):379-385.

154. Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. Prostate. 2003 Fév 15;54(3):238-247.

155. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, Sofras F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. Prostate. 2006 Sep 1;66(12):1319-1328.

156. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. Cancer. 1993 Fév 1;71(3 Suppl):933-938.

157. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RAM, Schröder FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2003 Jun 18;95(12):868-878.

158. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J. Urol. 2007 Sep;178(3 Pt 2):S14-19.

159. Chun FK, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ahyai S, Graefen M, et al. Assessment of pathological prostate cancer characteristics in men with favorable biopsy features on predominantly sextant biopsy. Eur. Urol. 2009 Mar;55(3):617-628-6.

160. Salomon L. Prostatectomie du cancer de la prostate. Intérêt de la laparoscopie par rapport aux voies chirurgicales classiques. Dans: Le Cancer de la Prostate. Ellipses; 2005. p. 145-70.

161. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994 Fév 2;271(5):368-374.

162. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. J. Natl. Cancer Inst. 2006 Mar 1;98(5):355-357.

163. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? Nat Clin Pract Oncol. 2007 Déc;4(12):692-698.

164. Krakowsky Y, Loblaw A, Klotz L. Prostate Cancer Death of Men Treated With Initial Active Surveillance: Clinical and Biochemical Characteristics. J Urol [Internet]. 2010 Mai 15 [cité 2010 Mai 25];Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478589

165. Lukacs B, Merlière Y, Moysan V, Fournier A, Duchet L, Geaufriau L, Polton D, Vicaut E, Jouanneau L, Aout M, Haab F, Cussenot O, Traxer O, Sèbe P, Cornu JN, Hodée C, Talvard O. Cancer de prostate - Apport des bases de données par Observa-pur.

166. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts). BIOLAM - Les actes de biologie remboursés par le régime général de l'Assurance Maladie. 2000.

167. Les cancers de la prostate. INCa; 2008.

168. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. J. Natl. Cancer Inst. 1991 Avr 17;83(8):551-557.

169. Cussenot O, Fournier G. [Genetics and urology]. Prog. Urol. 2000 Nov;10(5):681-1097.

170. Cussenot O, Cancel-Tassin G. [Genetic susceptibility to prostate cancer]. Med Sci (Paris). 2004 Mai;20(5):562-568.

171. Azzouzi A, Stoppa-Lyonnet D, Roupret M, Larre S, Mangin P, Cussenot O. BRCA2 mutation screening is clinically relevant in breast and early prostate cancer families. Int. J. Urol. 2007 Mai;14(5):445-446.

172. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. J. Clin. Oncol. 1997 Avr;15(4):1478-1480.

173. Spangler E, Zeigler-Johnson CM, Malkowicz SB, Wein AJ, Rebbeck TR. Association of prostate cancer family history with histopathological and clinical characteristics of prostate tumors. Int. J. Cancer. 2005 Jan 20;113(3):471-474.

174. Albright LAC, Schwab A, Camp NJ, Farnham JS, Thomas A. Population-based risk assessment for other cancers in relatives of hereditary prostate cancer (HPC) cases. Prostate. 2005 Sep 1;64(4):347-355.

175. Jerónimo C, Usadel H, Henrique R, Oliveira J, Lopes C, Nelson WG, et al. Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. J. Natl. Cancer Inst. 2001 Nov 21;93(22):1747-1752.

176. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. Neoplasia. 2006 Oct;8(10):885-888.

177. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur. Urol. 2003 Jul;44(1):8-15; discussion 15-16.

178. Zielie PJ, Mobley JA, Ebb RG, Jiang Z, Blute RD, Ho SM. A novel diagnostic test for prostate cancer emerges from the determination of alpha-methylacyl-coenzyme a racemase in prostatic secretions. J. Urol. 2004 Sep;172(3):1130-1133.

179. Rogers CG, Yan G, Zha S, Gonzalgo ML, Isaacs WB, Luo J, et al. Prostate cancer detection on urinalysis for alpha methylacyl coenzyme a racemase protein. J. Urol. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1501-1503.

180. Wang X, Yu J, Sreekumar A, Varambally S, Shen R, Giacherio D, et al. Autoantibody signatures in prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2005 Sep 22;353(12):1224-1235.

181. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold L, et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. Urology. 2007 Avr;69(4):714-720.

182. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MAS, Loblaw A, et al. Nomogram prediction for prostate cancer and aggressive prostate cancer at time of biopsy: utilizing all risk factors and tumor markers for prostate cancer. Can J Urol. 2006 Avr;13 Suppl 2:2-10.

183. Kost GJ. Guidelines for point-of-care testing. Improving patient outcomes. Am. J. Clin. Pathol. 1995 Oct;104(4 Suppl 1):S111-127.

184. Hobbs FD, Delaney BC, Fitzmaurice DA, Wilson S, Hyde CJ, Thorpe GH, et al. A review of near patient testing in primary care. Health Technol Assess. 1997;1(5):i-iv, 1-229.

185. Azzouzi A, Larre S, Cormier L, Roupret M, Valeri A, Mangin P, et al. Relevance of the prostate-specific antigen (PSA) nanotest compared to the classical PSA test in the organized mass screening of prostate cancer. BJU Int. 2007 Avr;99(4):762-764.

186. Dok An C, Yoshiki T, Lee G, Okada Y. Evaluation of a rapid qualitative prostate specific antigen assay, the One Step PSA(TM) test. Cancer Lett. 2001 Jan 26;162(2):135-139.

187. National Health Service. Evidence Review: Point-of-care total PSA Assays. 2010.

188. Karim O, Rao A, Emberton M, Cochrane D, Partridge M, Edwards P, et al. Point-of-care PSA testing: an evaluation of PSAwatch. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10(3):270-273.

189. Kim D, Lee N, Park J, Park I, Kim J, Cho HJ. Organic electrochemical transistor based immunosensor for prostate specific antigen (PSA) detection using gold nanoparticles for signal amplification. Biosens Bioelectron [Internet]. 2010 Avr 24 [cité 2010 Mai 31];Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435461

190. Lin Y, Wang J, Liu G, Wu H, Wai CM, Lin Y. A nanoparticle label/immunochromatographic electrochemical biosensor for rapid and sensitive detection of prostate-specific antigen. Biosens Bioelectron. 2008 Jun 15;23(11):1659-1665.

191. Oh SW, Kim YM, Kim HJ, Kim SJ, Cho J, Choi EY. Point-of-care fluorescence immunoassay for prostate specific antigen. Clin. Chim. Acta. 2009 Aoû;406(1-2):18-22.

PSA et dépistage du cancer de la prostate : Enjeux, controverses et perspectives
Le PSAwatch® : un POC test prometteur

Le cancer de la prostate, qui représente le premier cancer de l'homme avec près de 60000 nouveaux cas en 2007 et le second cancer en terme de mortalité avec 9200 morts la même année en France derrière le cancer du poumon, représente un véritable enjeu de santé publique.

L'avènement du PSA dans les années 90 a révolutionné l'histoire de la prise en charge de ce cancer, en permettant le suivi des patients traités, mais surtout en permettant de le diagnostiquer à un stade curable, quand il est encore limité à la glande prostatique et qu'il peut être éradiqué.

Pour la première fois, et après une longue période de confusion, des recommandations communes entre les autorités officielles et scientifiques vont être établies concernant son dépistage, notamment grâce à l'apport notable, en mars 2009, de la plus grande étude prospective randomisée jamais réalisée sur l'impact du dépistage par le PSA, l'ERSPC.

De sa découverte aux recommandations sur le dépistage, de la détermination du "cut-off" aux différentes formes biologiques, du surdiagnostic au surtraitement, le PSA comme outil principal du dépistage du cancer de prostate a toujours été au centre de la polémique.

Récemment, les POC tests ont inscrit le PSA sur la liste des marqueurs biologiques qu'ils dosent dorénavant avec rapidité, précision et fiabilité à partir d'un simple prélèvement capillaire. Le PSAwatch®, déjà commercialisé en Grande-Bretagne, s'annonce prometteur. L'avenir du dépistage par le dosage du PSA total leur appartient-il ?

PSA and prostate cancer screening : Challenge, controversy and potential uses
PSAwatch® as a promising point-of-care test

Prostate cancer is the most common cancer found in the male population, with nearly 60 000 new cases in 2007, and the second most fatal cancer, just after lung cancer, with 9 200 deaths in France in the same year. It is a real challenge for public health.

The coming of PSA in the nineties has completely changed the way to care for this cancer: it has made it possible to perform the follow up of the treated patients, but moreover to diagnose the cancer when curable, i.e. when it is still limited to the prostate gland and when it can be eradicated.

For the first time, and after a long time of confusion, common recommendations for both official and scientific authorities are going to be established regarding its screening, mainly thanks to the contribution, in March 2009, of the greatest prospective and randomized study ever realized about the impact of the screening by PSA, the ERSPC study.

From its discovery to the recommendations on screening, from the determination of the "cut-off" to the various biological forms, from the over-diagnostic to the over-treatment, the PSA, as the main tool for prostate cancer screening, has always caused some controversy.

Recently, the POC tests have placed the PSA on the list of biological indicators, that they can nowadays dose quickly, precisely and reliably from an ordinary capillary blood test. The PSAwatch®, already commercialized in Great Britain, seems to be promising. Does the future of screening by total PSA measurement depend on the POC tests ?

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2010

MOTS CLES: PSA, Antigène spécifique, Prostate, Cancer, Dépistage, Point-Of-Care test

---

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex