



Newsletter #24

Rédaction : Dr G. JACOB
Médecin biologiste
geraldine.jacob@bioexcel.fr

PSA total et PSA libre : prescription en cascade et interprétation

Les dosages en cascade ont le vent en poupe dans la maîtrise médicalisée des dépenses de santé !

Après la TSH vient le tour du **PSA libre**, qui n'est dorénavant pris en charge par l'Assurance Maladie (**JO du 11/09/24**) qu'en cas de dosage du PSA total anormalement élevé, soit au-dessus de 4 ng/mL. En conséquence, le laboratoire BIOEXCEL interprêtera les prescriptions de PSA + PSA libre en **PSA +/- [PSA libre si PSA > 4]**.

En l'absence de signe clinique d'appel, le dépistage de masse par dosage de PSA n'est actuellement pas recommandé en France (HAS, 2012) en raison des risques de surdiagnostic et surtraitement, sans réel bénéfice en terme de survie. Plusieurs études ont décrit néanmoins une augmentation de l'incidence des stades avancés de la maladie et de la mortalité associée, sans doute par diminution du recours au dosage dans le cadre d'un dépistage individuel. **Cette newsletter se propose donc de faire le point sur les dosages et l'intérêt d'une approche individualisée de dépistage.**

Le cancer de la prostate (CaP), un dépistage controversé

Un cancer fréquent, d'évolution lente (10 à 15 ans), mais curable en cas de diagnostic précoce

- 2^{ème} cancer le plus fréquent : 66 000 cas/an en 2020 / âge médian 68 ans
- 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme (8000 décès/an) / âge médian 83 ans
- Problématique des formes agressives et létales : 90% des formes sont localisées, 10% d'emblée métastatique

Un dépistage controversé : résultats de 2 grandes études randomisées ERSPC, PLCO et de leurs méta analyses (Dragan, 2018)

- ⇒ Petite réduction de la **mortalité par cancer de la prostate** mais pas de la mortalité globale.

Il faut dépister 1000 hommes pendant 13 ans, pour éviter 1,3 décès par CaP. Sur 1000 dépistés, entre 20 et 40 hommes auront un surdiagnostic.

- Risques à court terme (biopsies) et à **long terme** (surdiagnostic, surtraitement, complications à type de dysfonction érectile, incontinence urinaire...).

Mais difficultés de la revue statistique en raison de nombreux biais méthodologiques.

Dépistage individuel

La HAS a écarté en 2012 le principe du dépistage de masse en raison de risque de surdiagnostic et de surtraitement. Les 2/3 des MG déclaraient alors recommander un dépistage à leurs patients de 50-75 ans.

De son coté, l'AFU/EAU préconisait en 2013 une stratégie basée sur un dosage initial adapté au **risque individuel :**

Patients à faible risque

- Entre 50-75 ans avec un bon état fonctionnel et une probabilité de survie prolongée > 10 ans
 - **TOUCHER RECTAL** (détection des faux négatifs du PSA : 15 % des CaP peuvent être associés à une anomalie du toucher rectal sans élévation du PSA) + **dosage du PSA total**
 - Si PSA < 1 ng/ml : dosage tous les 5 ans jusqu'à 60 ans avec stop si PSA < 1 ng/ml
 - Si PSA > 1 ng/ml : proposer un dépistage par PSA tous les **2 à 4 ans**
 - Si PSA > 4 ng/ml, adresser le patient à un urologue

Patients à risque intermédiaire et haut (predisposition héréditaire K du sein (mutation de BRCA1/2), ou prostate (3 cas apparentés, ou au moins 2 cas dans la famille déclaré avant 55 ans), ou origine ethnique africaine ou afro-caribéenne, ou contact chimique avec des pesticides (chlordécone).

45-49 ans	50-60 ans	> 60 ans	> 75 ans
1 < PSA < 1.6	1 < PSA < 1.9	1 < PSA < 2	Arrêt des dosages si asymptomatique
Si PSA > 4 ng/ml, adresser le patient à un urologue / IRMmp prostatique multiparamétrique (score PI-RADS) puis +/- biopsies			

Savoir adapter le rythme du suivi : pas d'intervalle strict défini entre 2 dosages, le « **taux de référence cible** » apporte des informations pertinentes : estimation du risque + adaptation de la surveillance, en fonction de la norme liée à l'âge et des facteurs de risque. Plus un taux est faible à un âge « avancé », plus la surveillance peut être espacée (par ex : tous les 2 ans pour un PSA à 2 ng/ml à 60 ans).

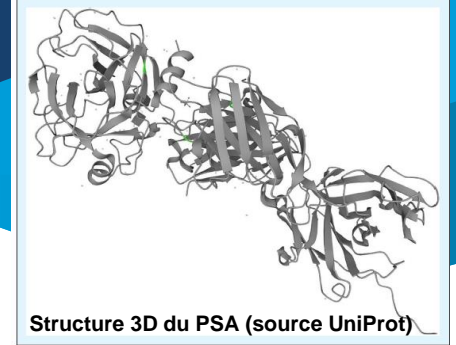
Au total, l'âge au début et à la fin du dépistage et la fréquence du dépistage dépendent du profil de risque du patient ainsi que de sa propre tolérance au risque.

PSA

- Enzyme de la famille des kallikreines (KLK3) fortement exprimée dans les sécrétions prostatiques, rôle dans liquéfaction du sperme
- Caractéristique de l'épithélium prostatique et non du cancer de la prostate
- Variabilité spontanée physiologique à la baisse ou à la hausse de +/- 20% (idem testostérone)
- Suivi thérapeutique (prostatectomie, radiothérapie, hormonothérapie...)

Recommandations pour la prescription :

- A distance d'un épisode d'infection urinaire (prostatite, délai de 2-6 mois à respecter) et parfois même infectieux à type grippe/Covid
- A distance d'un «traumatisme » de la prostate comme un examen endoscopique de l'urètre ou un sondage vésical.
- A distance d'un effort physique, surtout bref et intense
- En cas des PSA élevé, interrogatoire si la veille, effort ? et si oui, recontrôle de principe dans 15 jours sans effort physique dans l'intervalle (rapports sexuels = 48H d'abstinence suffisent)
- Importance du suivi dans le même laboratoire, par la même technique.



Interprétation des résultats

PSA TOTAL

Au seuil de PSA sérique totale de 4 ng/ml :

- Sensibilité = 75 % / VPP = 30% (3 patients sur 10 ont un cancer)
- Spécificité = 90 % / VPN = 90% (9 patients sur 10 n'ont pas de cancer)
Environ 8% des test de PSA sont positifs au seuil de 4 ; 10-15% de faux positifs sur 3-4 séquences de dépistage ; 5% de faux positif qui ont conduit à une biopsie revenant normale (5-7% des biopsies s'infectent, et 1-3% nécessitent une hospitalisation).

Un PSA total ne permet pas de discriminer les tumeurs latentes à faible potentiel évolutif des tumeurs agressives à haut risque de progression.

Tenir compte :

- de la valeur de référence ajustée à l'âge,
- du volume prostatique connu (HBP ? cf « PSA densité »),
- des facteurs pouvant faussement abaisser la valeur de PSA : éventuel déficit androgénique, IMC élevé, traitement par 5-alpha réductase++, AINS, statines,...

Une valeur de PSA >100 ng/mL : VPP stade métastatique très élevée

RAPPORT PSA L / T si PSA total entre 4 et 10 ng/mL

Le rapport PSA libre/total est plus bas en cas de cancer qu'en cas d'hypertrophie bénigne de prostate (en raison d'une anomalie de maturation du PSA).

- Ratio PSA L / T < 10% = risque de cancer : 56 %
- Ratio PSA L / T > 25 % = risque de cancer : 5-8 %

La cinétique (ou vélocité) et le temps de doublement du PSA (*PSA Doubling Time*), sont également à prendre en compte : **une augmentation du PSA de 0,75 ng/ml par an est un argument pour poursuivre les explorations complémentaires**, à cependant moduler en fonction de l'âge (0,25 entre 40 et 59 ans; 0,50 entre 60 et 69 ans ; 0,75 après 70 ans).

A retenir

- **Polarisation persistante** entre dépistage systématique organisé (HAS) et détection précoce individualisée (AFU)
- **Pas de prescription sans information patient** : limites, bénéfices et risques du dépistage et traitements (plaquettes d'information grand public disponible sur le site de l'INCa, voir lien dans bibliographie)
- **Prescription en cascade : PSA +/- PSA libre si PSA > 4 ng/mL (entre 2 et 4 : à la charge du patient)**
 - o Dépistage précoce dans les groupes à risque : dès 45 ans.
 - o Intérêt d'un dosage de référence pour les patients à faible risque puis rythme de surveillance individualisé avec arrêt des dosages après 75 ans. Idem si espérance de vie limitée à moins de 10 ans.
- **Le toucher rectal conserve un intérêt chez tous les patients** :
 - o Un dosage normal n'élimine pas un CaP
 - o Une induration au TR est une indication de prise en charge spécialisée, quelque soit la valeur de PSA
- **Interprétation multi paramétrique des dosages** : âge, contexte, facteurs de risque, ratio, cinétique,
- **Redoser le PSA** à 15 jours sans sport si le 1^{er} dosage est anormal, 2-6 mois post prostatite
- **Prise en charge « à la carte »** = stratification du risque : explorations complémentaires (IRMmp +/- biopsies), surveillance active, traitements en fonction du degré d'agressivité de la lésion
- **Place des nouveaux marqueurs** à préciser dans le parcours de soin : [-2] ProPSA et index PHI, 4Kscore en association avec données de l'IRMmp, voire PET-IRM : est recherché l'amélioration des performances pour **distinguer les cancers agressifs des cas à évolution lente**
- **Progrès de l'imagerie** : identification des zones tumorales précises avec thérapeutiques « ciblées » : ultrasons focalisés, irradiation ciblée...

Bibliographie

Détection précoce du cancer de la prostate - [Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé \(EPS\)](#) HAS 2013

[Note de cadrage](#) HAS 2012 – **Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage du PSA chez les hommes à haut risque ?**

Le dépistage du cancer de la prostate - S'informer avant de décider ([plaquette d'information patient](#))

La première prescription du PSA chez l'homme asymptomatique ([outils pour la pratique des médecins généralistes](#), CPAM, Inca, CMG, 2016)

Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ([état des lieux et des connaissances](#), Inca, 2016)

Communication du Pr Alexandre de la Taille, président AFU Journées nationales de médecine générale (CNIT-La Défense, 12 et 13 octobre 2023).

Les biomarqueurs dans la surveillance active du cancer de la prostate (SPECTRA diagnostic 09/10 2023)

[Dépistage du cancer de la prostate – Analyse critique des articles](#) issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009

[Prostate cancer screening with prostate-specific antigen \(PSA\) test: a systematic review and meta-analysis](#)

[Actu Vidal 2018 Dépistage du cancer de la prostate : analyse de 5 études cliniques randomisées incluant 721 718 hommes](#)

[Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate](#)

Calculateur de risque (PCAPT, ERSPCA, 4Kscore, S3M, etc.).

<https://www.anamacap.fr/le-depistage/outil-de-diagnostic-precoce-pca-diag-simulator/>

<https://simulator.bayesialab.com/#!/simulator/122012840710>