



Camille Aulas

## Dépistage du cancer de la prostate par PSA : vers un protocole ciblé ?

L'utilisation du PSA pour le dépistage du cancer de la prostate suscite de vives controverses. Deux éléments alimentent le débat : l'efficacité du dépistage, jamais scientifiquement démontrée jusqu'à présent, et la méthode en elle-même, – le PSA n'est pas spécifique du cancer de la prostate. Le dépistage s'est pourtant massivement répandu, et avec lui, le clivage au sein de la communauté médicale. Parallèlement, plusieurs alternatives sont explorées, notamment l'établissement d'un protocole « personnalisé ».

Le cancer de la prostate est, en France, la 3<sup>e</sup> cause de décès par tumeur. La concentration sérique en anti-gène prostatique spécifique (PSA), une protéine dont l'activité enzymatique fluidifie le sperme, constitue un marqueur de risque de cancer de la prostate. Si le dépistage par PSA permet la détection de stades précoces, les effets indésirables associés aux différents traitements ne sont pas négligeables : hémorragie, impuissance, incontinence, etc. Par ailleurs, il faut rappeler qu'en plus de n'être agressif que dans 10 % des cas, le cancer de la prostate est d'évolution lente. Le risque est donc de détecter, puis de traiter, des cancers à très bon pronostic qui ne seraient jamais devenus symptomatiques avant le décès des patients.

### Deux camps s'affrontent

En juin 2010 puis en avril 2012, la Haute autorité de santé (HAS) rendait deux avis contre-indiquant un dépistage organisé du can-

#### Protocole pour un dépistage personnalisé

L'équipe d'Andrew J. Vickers propose le protocole suivant : Tous les hommes devraient subir un premier dosage de PSA entre 40 et 45 ans. La poursuite du dépistage dépend de ce premier résultat :

- Un taux inférieur à 1 µg/L inviterait les patients à se soumettre à deux nouveaux tests : à 50 ans puis à 60 ans.
- Dans le cas d'un taux supérieur à 1 µg/L, des tests tous les deux à quatre ans seraient recommandés.

Puis, à 60 ans :

- Les patients aux taux de PSA inférieurs à 1 µg/L seraient exemptés de toute poursuite du dépistage.
- Les patients aux taux de PSA supérieurs à 1 µg/L le poursuivraient jusqu'environ 70 ans.



Un protocole personnalisé permettrait de diminuer le nombre de patients inquiétés et d'améliorer leur pronostic.

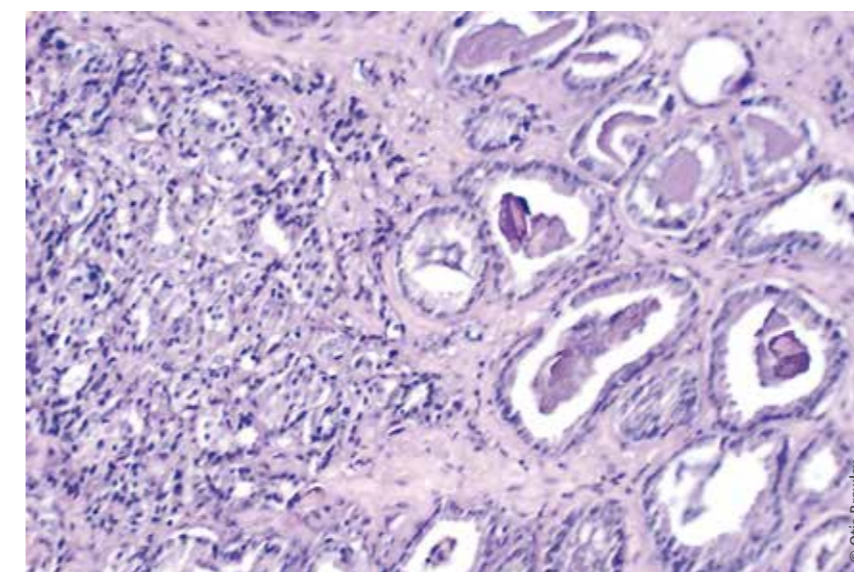
cer de la prostate par PSA à la fois en population générale et chez les hommes présentant un risque aggravé (antécédents familiaux, origine africaine, exposition à certains agents chimiques, etc.). « L'intérêt basé sur un rapport bénéfice/risque n'était pas assez prononcé pour justifier un dépistage systématique, même chez les hommes considérés comme à haut risque », précise le Pr Jean-Luc Harousseau, président de la HAS. « Un dosage individuel est néanmoins possible à la demande du patient ou du médecin mais à une condition : une information loyale et éclairée des risques », précise-t-il.

Les « pro-dépistage », représentés majoritairement par des médecins urologues, considèrent que le dépistage systématique par PSA combiné avec un toucher rectal constitue une véritable opportunité de dépister des formes précoces de cancer. Le Pr Karim Fizazi, responsable du Département de médecine oncologique de l'Institut Gustave Roussy, nuance : « Ce point de vue est basé sur la croyance selon laquelle le dépistage sauvage initié dans des années 90 a sauvé des vies. Mais il faut rappeler que la plupart des cancers dépistés n'étaient pas agressifs. »

### Les apports de la recherche internationale

Jusqu'à présent, la plupart des études montrent une efficacité limitée voire inexistante du dépistage par PSA sur la mortalité par cancer prostatique. Deux études randomisées, publiées toutes deux en mars 2009 dans *The New England Journal of Medicine*, constituent les arguments phares de la polémique. L'étude américaine PLCO [1], dont la méthodologie a par la suite été décriée, ne montrait pas d'effet significatif du dépistage par PSA sur la mortalité ; l'essai européen ERSPC [2] estimait qu'il fallait dépister 1 410 hommes pour détecter 48 cancers et, à terme, éviter un seul décès.

D'autres études proposent de nouveaux paradigmes. C'est le cas d'une étude anglaise menée pendant 27 ans et parue en avril 2013 dans *The British Medical Journal* [3]. Les auteurs ont mis au point un algorithme de dépistage individuel basé sur le taux initial de PSA, un paramètre biologique significativement associé à l'apparition d'un cancer métastasé. Cette méthode (cf. encadré) limiterait à trois le nombre de dosages de PSA entre 45 et 60 ans pour au moins 50 % de la population. Une démarche intéressante d'après le Pr Harousseau, même si « une évaluation médico-écono-



Le cancer de la prostate n'est agressif que dans 10 % des cas.

mique serait nécessaire pour tester si le nombre de tests effectués sur l'ensemble de la population est significativement diminué. » Le Pr Fizazi commente : « Le rendement du dépistage par PSA pourrait donc être plus intéressant dans le cadre d'un suivi à long terme. » Et de conclure : « Ce protocole permettrait de diminuer le nombre de patients inquiétés et d'améliorer leur pronostic ».

### Quelles alternatives au PSA ?

Plusieurs travaux de recherche visent aujourd'hui à améliorer l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate : par la détermination d'un marqueur d'agressivité de cancer prostatique, par exemple. « Un tel marqueur permettrait, en cas de concentration du PSA

#### Les origines de la controverse

Découvert à la fin des années 80, le dosage du PSA se révèle un test de dépistage de cancer prostatique intéressant de sensibilité moyenne de 60 %, et de spécificité comprise entre 59 et 93 %. Le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA se généralise alors mais les résultats ne sont pas au rendez-vous : le plus souvent, ce sont des cancers de très bon pronostic qui sont détectés. Il est alors reproché aux médecins urologues d'imposer aux patients l'annonce anxiogène d'un cancer, et de choisir l'attitude thérapeutique la plus agressive, avec des traitements comme la prostatectomie en tête. Par ailleurs, depuis la fin des années 80, un doublement des cas de cancer prostatique a été observé dans les pays de l'Ouest, un phénomène en partie dû au dépistage. Parallèlement, les courbes de mortalité liée au cancer n'ont pas diminué de la même manière, ce qui a conduit les épidémiologistes à grossir les rangs des « anti-dépistage » en dénonçant un surdiagnostic.

élevée, d'évaluer de manière pertinente le recours à une biopsie, puis à un traitement », explique le Pr Fizazi. Si aujourd'hui, il n'existe aucun marqueur pouvant être utilisé dans le cadre d'un dépistage à large échelle, certains sont néanmoins en cours d'évaluation : le gène de fusion ou le PCA3, par exemple.

Une deuxième solution serait d'utiliser le dépistage par PSA malgré ses imperfections, mais selon un protocole individualisé, comme le proposent Andrew J. Vickers et son équipe. L'idée serait alors de se focaliser sur les individus les plus à risque.

Dans l'état actuel de la méthode de dépistage, le Pr Fizazi égraine la démarche à suivre : « Si le PSA est élevé, il faut discuter avec le patient des tenants et des aboutissants du recours à une biopsie. Puis, si le cancer détecté est potentiellement agressif, là encore il faut débattre des différents traitements possibles, comme de la possibilité de ne pas traiter ». Assurer une information précise et compréhensible n'est pas simple. « Cela demande une véritable maturité sociétale », juge-t-il. Le Pr Harousseau le confirme : « Il existe des positions individuelles tranchées et la

médiatisation de ce différend ne facilite pas un discours objectif. » Et le spécialiste de conclure : « Actuellement, il n'y a pas de consensus parce que nous ne sommes pas capables de prédire la gravité d'un cancer en dosant simplement le PSA. » ■

#### RÉFÉRENCES

- [1] Andriole GL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9.
- [2] Schröder FH et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.
- [3] Vickers AJ et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis : case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2023.