



Marc GARNICK est médecin et chercheur, spécialiste du cancer de la prostate, à la Faculté de médecine de Harvard et au Centre médical Beth Israel Deaconess à Boston.

## Au-delà du dosage du PSA

✓ Avec la remise en question du dosage du PSA, les oncologues cherchent de nouveaux biomarqueurs pour le remplacer. L'antigène spécifique de la prostate peut être évalué par des méthodes plus précises, en particulier la mesure du rapport du PSA libre dans le sang et du PSA total. Dans la nouvelle génération de biomarqueurs, citons PCA3 et TMPRSS2-ERG. PCA3 est un brin d'ARN messager non codant dont la concentration est élevée dans les cellules de la prostate tumorales, mais que l'on peut doser dans les urines. Quant au gène TMPRSS2-ERG, il a tendance à fusionner avec lui-même, fusions spécifiques du cancer de la prostate. La combinaison de ces deux biomarqueurs donne de meilleurs résultats que le dosage du PSA. D'autres biomarqueurs sont actuellement à l'étude.

besoin. Mais les traitements sont loin d'être anodins. La prostate étant située près du rectum, de la vessie et du pénis, son ablation chirurgicale ou son traitement par radiothérapie présentent souvent des complications à long terme.

Chaque méthode a des effets indésirables. La chirurgie (prostatectomie) entraîne souvent une incontinence urinaire, parce que l'ablation de la glande nécessite de déconnecter la partie inférieure de la vessie et le canal urinaire qui passe dans le pénis. Le chirurgien reconnecte ensuite la vessie à l'urètre, mais le muscle contigu qui contrôle la miction est parfois endommagé, ce qui aboutit à une incontinence. De même, les nerfs et les vaisseaux sanguins qui contrôlent l'érection peuvent être touchés pendant l'opération, ce qui peut aboutir à des troubles de l'érection (impuissance).

La radiothérapie entraîne souvent, outre l'impuissance, des lésions du rectum et de la vessie, car il est difficile d'éviter que les rayonnements ne touchent aussi ces organes. En outre, des pertes de sang et de matières fécales par le rectum sont des effets indésirables fréquents, mais que les patients ne signalent pas toujours, qu'ils aient été traités par radiothérapie (y compris par implantation de particules radioactives directement dans la prostate) ou par chirurgie.

Et c'est sans parler des effets indésirables dus aux traitements – traitements hormonaux, immunothérapies ou chimiothérapie – utilisés dans le cas des cancers avancés, et parmi lesquels on peut citer la perte du désir sexuel, l'impuissance, une prise de poids, une perte de la masse osseuse, des bouffées de chaleur et des troubles cardiaques et hépatiques. On comprend que lorsque le médecin propose un traitement à son patient, tous les risques doivent être minutieusement analysés à l'aune des bénéfices escomptés.

Les données remettant en cause les bénéfices du dosage du PSA se sont multipliées depuis quelques années. En 2008, lors de la dernière révision des directives relatives au dosage du PSA, le comité consultatif a recommandé que les médecins ne réalisent plus le test sur les hommes âgés de plus de 75 ans et ne présentant aucun symptôme. Les données ont montré qu'à cet âge la plupart des hommes atteints d'un cancer de la prostate ont une forte probabilité de décéder d'autre chose. Un an plus tard, deux importan-

tes études prospectives ont été publiées, et elles semblaient régler la question pour les hommes plus jeunes également.

Dénommés respectivement étude européenne et étude américaine, les deux rapports concernaient des hommes, en bonne santé, âgés de 50 à 70 ans, répartis de façon aléatoire en deux groupes. Les hommes de l'un des groupes ont été soumis périodiquement à un dépistage du cancer de la prostate, soit par dosage du PSA, soit par toucher rectal (le médecin peut repérer des anomalies de la prostate en insérant un doigt dans le rectum du patient), soit par les deux à la fois. En cas de résultat anormal de l'un des deux examens, une biopsie était réalisée et si cette dernière indiquait un cancer, un traitement était généralement recommandé.

## L'utilité du dosage du PSA contestée

Les hommes du second groupe n'ont pas bénéficié d'un dépistage systématique ; ils ont cependant reçu les soins médicaux standards, en cas de besoin. Par exemple, s'ils commençaient à présenter des symptômes de cancer de la prostate, tels des troubles urinaires (qui peuvent aussi résulter d'une augmentation bénigne de la taille de la prostate), ils étaient soumis à un dosage du PSA. À la fin des périodes fixées pour les études, deux critères importants ont été évalués chez les participants : les hommes dépistés et traités ont-ils vécu plus longtemps que ceux qui n'ont pas bénéficié du test ? Quelle a été la mortalité des hommes chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer et qui avaient été traités, par rapport aux hommes non dépistés ?

Il est d'abord apparu que les hommes dépistés et traités n'ont pas vécu plus longtemps. Toutefois, l'étude européenne a révélé, et ce fut la seule différence notable, que ceux qui avaient été dépistés et traités avaient moins (20 pour cent) de risques de décéder d'un cancer de la prostate. Mais cette baisse de la mortalité par cancer de la prostate n'a pas été observée dans l'étude américaine.

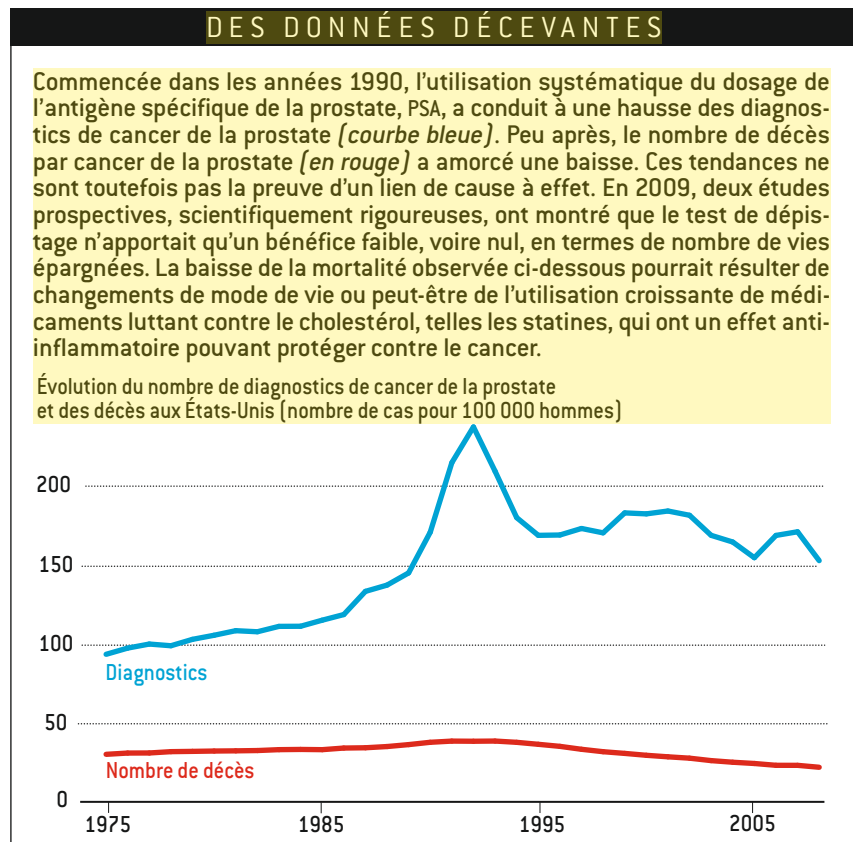
À partir de l'étude européenne, on a ensuite calculé combien d'hommes devraient être dépistés et traités pour éviter un unique décès dû au cancer de la prostate. La détermination de ce « nombre de patients à dépister » a pris une importance croissante dans les tentatives visant à trouver quels tests de dépis-

tage sont les plus utiles. Les chercheurs européens ont déterminé que pour sauver une vie en cas de cancer de la prostate, environ 1 400 hommes devraient être dépistés, ce qui conduirait à traiter 48 hommes. Il y aurait donc 47 hommes qui subiraient une intervention inutile, et ses effets indésirables, pour que le décès par cancer de la prostate d'un homme soit évité. Qui plus est, malgré la possibilité d'éviter un décès par cancer de la prostate, on s'interroge sur la validité de ce dépistage puisque le taux de mortalité, toutes causes confondues, était le même dans les groupes de patients dépistés et non dépistés. De récentes analyses de sous-groupes de l'étude européenne ont suggéré que le nombre d'hommes à traiter pourrait n'être que de 12 et non de 48. Mais ce résultat provient d'une région spécifique de la Suède et pourrait ne pas être applicable à plus grande échelle.

## Monsieur H. refuse de se faire traiter

Comme toujours en médecine, il faut tenir compte des spécificités de chaque individu. Les données suggèrent que les hommes en bonne santé et ne présentant pas de symptômes ne doivent pas être soumis au dépistage systématique. En revanche, ceux qui ont de lourds antécédents familiaux de cancer de la prostate (les hommes dont, par exemple, le père, un oncle ou un grand-père est décédé de la maladie avant l'âge de 70 ans) peuvent raisonnablement décider de se soumettre à un dosage systématique du PSA. En tant que médecin, j'estime qu'il serait difficile de leur refuser de réaliser un dosage du PSA, surtout s'ils le demandent. Ils ont probablement hérité d'une prédisposition génétique à la maladie, qui les rend plus sensibles que le reste de la population. D'ici quelques années, nous serons certainement en mesure d'utiliser des tests génétiques spécifiques pour identifier les individus à risque, auxquels il faut porter une attention particulière.

En 1996, l'un de mes patients a anticipé, sans le savoir, la position du comité consultatif, alors qu'il avait 54 ans. Contre l'avis des spécialistes du cancer qu'il avait consultés (moi y compris), il a décidé de renoncer à tout traitement, après un dosage systématique du PSA qui avait abouti à un diagnostic de cancer de la prostate. Déjà à cette époque, la lecture des rap-



ports disponibles l'avait conduit à la conclusion qu'il était peu probable qu'il décède de son cancer, du moins dans un avenir proche. De plus, il estimait que le fait de différer le traitement pouvait lui être bénéfique si de nouvelles thérapies plus efficaces apparaissaient dans les années à venir. Il refusa donc un traitement immédiat, tout en adoptant des habitudes plus saines et en perdant du poids. Tous les ans après cette décision audacieuse, j'ai conseillé à mon patient, que j'appellerai Monsieur H., d'accepter un traitement et chaque fois il a résolument refusé de suivre mon conseil.

Seize ans plus tard, Monsieur H. est toujours en vie et la tumeur reste circonscrite à sa prostate. Il n'a pas subi d'intervention chirurgicale et n'a reçu ni radiothérapie ni traitement médical pour son cancer. Son taux de PSA a augmenté de 7 à 18 nanogrammes par millilitre – la valeur maximale considérée comme normale étant fixée à quatre nanogrammes par millilitre. Cette augmentation reste modérée et montre que le cancer évolue très lentement. Bien entendu, si nous avions su cela en 1996, la décision de ne pas le traiter aurait été plus facile à prendre. En nous demandant sur quelles preuves reposaient nos recommandations, il a pu prendre une

décision raisonnée, évitant ainsi des maux presque certains qui auraient accompagné des bénéfices incertains.

## Des cancers qui n'évoluent pas

En fait, la première fois que j'ai rencontré Monsieur H., nos recommandations étaient fondées non pas sur des essais cliniques solides, mais sur une idée fausse de la façon dont un cancer de la prostate évolue dans le temps. Nous savions que certaines tumeurs de la prostate se développent lentement et que d'autres sont très agressives. Nous supposions aussi que la plupart des tumeurs finissaient par évoluer, à partir de petites croissances cancéreuses, en tumeurs métastatiques, qui envahissent tout le corps et sont incurables. Neutraliser un cancer à un stade précoce et l'enlever ou le détruire signifiait donc, presque toujours, que nous avions sauvé une vie. Cette hypothèse apparemment logique nous a conduits à conseiller à nos patients de se faire traiter pour tout cancer détecté à un stade précoce et de considérer qu'ils avaient eu de la chance. En fait, tous les programmes de dépistage des cancers reposent sur cette logique.