

Prostate Specific Antigen (PSA), encore combien de dégâts ?

Alain Braillon¹, Catherine Hill², Gérard Dubois³

1. 27, rue Voiture, 80000 Amiens, France
2. Institut Gustave-Roussy, service de biostatistique et d'épidémiologie, 94800 Villejuif, France
3. Hôpital Nord, santé publique, 80054 Amiens cedex 1, France

Correspondance :

Alain Braillon, 27, rue Voiture, 80000 Amiens, France.
braillon.alain@gmail.com

Disponible sur internet le :

■ Key points

Prostate Specific Antigen (PSA), yet how much damage?

Screening for prostate cancer has been widely promoted since the early 1990s despite the lack of evidence of its efficacy.

The US Preventive Services Task Force recommended against PSA screening because there is sufficient evidence that the harms of screening outweigh its benefits.

Yet more than half of French doctors are in favor of screening and the use of PSA assays continue to grow, by 4.6% between 2009 and 2010.

The sale of a rapid immunological test for PSA, intended for home use, can only aggravate a situation already out of control.

The role of the French authorities in the present situation cannot be ignored.

■ Points essentiels

Le dépistage du cancer de la prostate a été largement promu depuis le début des années 1990 malgré l'absence de preuves de son efficacité.

L'US Preventive Services Task Force vient de prendre position contre le dépistage du cancer de la prostate par le PSA car il y a assez de certitude sur le fait que les complications du dépistage l'emportent sur les avantages.

Pourtant, plus de la moitié des médecins français restent favorables au dépistage systématique et le nombre de dosages de PSA continue de croître, de 4,6 %, entre 2009 et 2010.

La vente en pharmacie d'un test immunitaire pour le dosage du PSA, à domicile en dix minutes, ne peut qu'aggraver une situation déjà hors contrôle.

Le rôle des autorités de santé dans cette nouvelle exception française ne peut être ignoré.

Le dépistage du cancer de la prostate a été largement promu depuis le début des années 1990 malgré l'absence de preuves de son efficacité selon les critères développés en 1968 par Wilson et Jungner [1].

Les essais contrôlés multicentriques internationaux publiés mi-2009 ont démontré que la balance bénéfique–risque devait faire récuser ce dépistage. Après l'American Cancer Association en 2009 et beaucoup d'autres institutions, c'est au tour du Groupe de travail des services de prévention des États-Unis

(US Preventive Services Task Force [USPSTF]) de rendre un nouvel avis [2-4].

L'USPSTF est « contre le dépistage du cancer de la prostate par le PSA » et conclut « qu'il y a assez de certitude sur le fait que les complications du dépistage par le PSA l'emportent sur les avantages » [2-4]. La seule indication recommandée pour le dosage des PSA est l'existence de symptômes très évocateurs d'un cancer de la prostate.

La recommandation de l'USPSTF est capitale car le niveau de preuve qu'elle a accordé à ce dépistage : D signifie que selon la loi « Affordable Care Act » il ne peut être remboursé par les plans de santé, le remboursement n'étant admis que pour les niveaux A et B.

La question que nous posons en titre n'est pas « PSA quels dégâts ? » L'estimation a été faite. Aux États-Unis, en deux décennies, de 1986 à 2005, 33 millions d'hommes ont été dépistés. Un million d'entre eux ont été traités (par chirurgie, radiothérapie ou hormonothérapie) qui ne l'auraient pas été s'il n'y avait pas eu de dépistage. Ceci a entraîné 5000 décès consécutifs à l'intervention chirurgicale. Entre 10 000 et 70 000 patients ont souffert de complications graves, et 200 000 à 300 000 d'entre eux souffrent d'impuissance ou d'incontinence. Les données pour la France ont déjà été publiées dans la revue, elles sont clairement en défaveur du dépistage [5-7].

« Il ya quatre décennies, je n'ai jamais pensé que ma découverte conduirait à une telle catastrophe de santé publique, axée sur le profit » écrit en mars 2010 Richard Ablin, celui qui a découvert le PSA [8].

Encore combien de dégâts ?

C'est la question qu'il faut se poser. En France, 4,6 millions de dosages du PSA (PSA total et rapport PSA libre/PSA total) ont été réalisés en 2010, contre 2,7 millions en 2003 [9]. Cette estimation ne prend en compte que le régime général et se limite aux actes de biologie réalisés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé privé à but lucratif, les actes réalisés en établissements publics de santé en hospitalisation ou en consultations externes n'étant pas comptabilisés.

La publication des essais contrôlés en 2009 n'a pas modifié les pratiques des médecins français. Au contraire, la progression du PSA s'accélère, elle était de 3,6 % entre 2007 et 2008, elle est de 4,6 % entre 2009 et 2010. Les médecins français n'ont, dans l'ensemble, pas compris la situation. Le 29 septembre 2009, le *JIM* a publié un sondage qui posait la question « Êtes-vous favorable à des campagnes nationales de dépistage du cancer de la prostate ? » ; deux médecins sur trois répondaient oui. Un nouveau sondage, terminé le 2 novembre 2011, montre que plus d'un médecin sur deux (55 %) reste favorable à un dépistage systématique après 50 ans. Seul un peu moins d'un sur trois (29 %) applique les recommandations : dosage

PSA en cas de signes cliniques ou pour le suivi d'un cancer. « L'exceptionnalisme français », comme l'avait sous-titré en 2009 l'éditeur du *BMJ*, perdure [10].

Comment en est-on arrivé là ?

Le rôle de l'Association française d'urologie est incontestable. Il s'est poursuivi après la publication des essais contrôlés de mi-2009 malgré toutes les réactions négatives [11,12].

Il faut s'interroger aussi sur le rôle des tutelles et des organismes officiels qui ont toléré ces réactions. En 2007, nous avons publié une synthèse des recommandations internationales sur l'opportunité de ce dépistage compte tenu de la spécificité de la pratique en France [13]. Hormis trois recommandations dont deux étaient le fait d'associations d'urologues, le consensus était, sur la vingtaine de recommandations étudiées, qu'il n'y avait pas d'argument suffisant pour promouvoir le dépistage. À la suite de cette publication, la presse grand public s'est interrogée sur la légitimité de notre exception française. Sandrine Blanchard, dans « Le Monde » du 18 septembre 2007, titrait son article « Dépister ou non le cancer de la prostate ». Le Pr William Dab (ancien Directeur Général de la Santé, DGS) y indiquait « Cette initiative sauvage, sans contrôle, n'est pas acceptable et est choquante », et le Pr Dominique Maraninchi, président de l'Institut national du cancer (Inca) « Les conditions d'un programme populationnel de dépistage ne sont pas réunies ». Mais ni l'Inca, ni la Haute Autorité de santé (HAS), ni la DGS n'ont agité en conséquence. En 2008, l'Office des choix scientifiques et technologiques (OPECST) choisissait un urologue comme rapporteur d'une évaluation confiée à l'Association française d'urologie [14]. Le rapport est sans surprise, il est en faveur du « dépistage individuel », un concept sans base scientifique qui permet d'éviter de constater la triste réalité : un dépistage de masse [14]. Il faut attendre la mi-2010 pour que la HAS prenne position : « les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate » [15]. Cependant la HAS ne fournit aucun document pratique pour informer clairement les personnes : elle diffuse toujours le même document, édité en 2004, il n'est pas à jour, avec huit pages il n'est pas utilisable en pratique, et surtout il ne conclut pas [16].

Comme dans d'autres scandales sanitaires récents, les conflits d'intérêts ont prévalu dans l'organisation des groupes de travail [17,18]. Quant aux alertes lancées elles ont été délibérément ignorées.

À cause de cette carence de l'État, le Collège national des généralistes enseignants a rappelé, à l'occasion de la journée européenne de la prostate, « qu'il n'existe aucun argument pour recommander un dépistage systématique du cancer de la prostate par le toucher rectal et/ou le dosage du PSA » [19]. Mais voilà que la société Le Complément Alimentaire diffuse en France depuis cet automne le Prostatoprotect[®] Quick Test PSA, un test immunitaire pour la détection, en une seule étape de dix

minutes, du PSA contenu dans une goutte de sang. Il « est destiné à une utilisation à domicile pour contribuer à une reconnaissance précoce de problèmes prostatiques ou urinaires » (<http://www.lecomplementalimentaire.com>) Il est vendu en pharmacie avec le renfort de campagnes publicitaires télévisées.

On ne sait pas quoi proposer aux hommes qui viennent d'être dépistés

Actuellement, les indications thérapeutiques dépendent essentiellement de la qualification de celui que l'on consulte : le médecin généraliste proposant la surveillance, le radiothérapeute la radiothérapie et l'urologue la chirurgie. « C'est le bazar » comme l'écrit Barry dans les *Archives of Internal Medicine* [20].

La réponse ne pourra être donnée avec certitude qu'avec les résultats de l'essai anglais ProtecT trial (NCT00632983) prévus pour 2015. Un peu plus de 400 000 hommes ont été randomisés dans l'un des trois schémas thérapeutiques suivants : chirurgie radicale, radiothérapie et surveillance active [21,22]. En attendant, une chose est claire compte tenu des articles parus dans la presse grand public à l'occasion de la recommandation de l'USPSTF. Ceux qui ont été dépistés, puis traités, et doivent maintenant faire face quotidiennement aux complications sont maintenant dans une détresse encore plus grande. Pour tous les autres, le niveau de confiance qu'ils pouvaient encore avoir dans le système de santé en prend encore un mauvais coup. Cela ne peut qu'avoir un impact négatif sur les dépistages qui ont fait la preuve de leur efficacité.

Que dire à un homme qui demande ce dépistage ?

Expliquez-lui qu'une vaste majorité d'hommes, même porteurs des cellules cancéreuses dans la prostate, ne sont jamais affectés par ce cancer dont l'évolution est souvent très lente. Que seuls 3 % des hommes décèdent du cancer de la prostate, le plus souvent à un âge très avancé, contre 25 % de causes cardiovasculaires et 5 % de causes accidentelles. Donc, conseillez-lui d'arrêter de fumer s'il est fumeur, évaluez sa consommation d'alcool et conseillez-lui de la réduire si nécessaire, pesez le et mesurez son périmètre abdominal et conseillez-lui d'avoir une activité physique régulière et de manger ce qui lui plaît, mais moins.

Expliquez-lui que le dépistage c'est comme la loterie, il y a un seul gros lot, beaucoup de perdants, mais que celui qui l'organise gagne à tous les coups. Au mieux, le dépistage de 1500 personnes pendant dix ans aboutit à 150-180 biopsies et à traiter 50 hommes pour sauver une vie. Ces biopsies et ces traitements inutiles sont dangereux car ils exposent à de fréquentes et graves complications.

Le concept du dépistage individuel après information éclairée qui a été utilisé pour masquer un dépistage de masse ne repose pas sur des arguments objectifs [23]. Le rapport bénéfice-risque n'est pas favorable. Les biopsies à l'aveugle détectent des cellules cancéreuses dans la prostate de plus d'un homme sur dix parmi ceux ayant un PSA inférieur à 2 ng par millilitre et chez 25 % des hommes ayant un PSA entre 2,1 et 4,0 ng par millilitre ; c'est presque la prévalence rapportée chez les hommes avec des niveaux entre 4,0 et 10,0 ng par millilitre [23]. Les biopsies découvrent de façon fortuite, dans un contexte de fluctuation des niveaux de PSA au hasard, la présence de cellules cancéreuses dans la prostate qui dans la très grande majorité des cas n'évolueront jamais vers un cancer de la prostate ayant une expression clinique. Enfin, pas plus que le seuil de PSA, le suivi de l'évolution du taux de PSA dans le temps ne permet d'identifier une évolution vers le stade de cancer ayant une expression clinique [24].

Conclusion

L'USPSTF est plus responsable que les nombreuses agences et autorités françaises. Son avis clairement négatif s'ajoute à de nombreux autres. Le test sanguin PSA pour détecter le cancer de la prostate ne doit plus être fait aux hommes en bonne santé. Cette recommandation ne concerne pas la prescription du PSA chez les patients symptomatiques ou comme outil de surveillance chez les patients traités. Il ne faut pas confondre dépistage et diagnostic précoce.

Dans de nombreuses situations, ne rien faire reste à ce jour la meilleure solution : Primum non nocere.

Une procédure formelle d'autorisation, comme cela se fait pour l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, est nécessaire pour les programmes de Santé publique. Il est de la responsabilité de l'État de mettre fin à une dérive qui s'aggrave encore et dont les dégâts n'ont que trop duré.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for diseases. Public Health Papers No. 34. Genève: Organisation mondiale de la santé.

[2] Chou R, Croswell JM, Dana T. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011 [<http://www.annals.org/content/early/2011/10/07/0003-4819-155-11-201112060-00375.1.full?sid=315b570c-d83a-475a-b0eb-651b632fe465>].

content/early/2011/10/07/0003-4819-155-11-201112060-00375.1.full?sid=315b570c-d83a-475a-b0eb-651b632fe465].

- [3] US Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec3.htm>.
- [4] US Preventive Services Task Force. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/prostate/prostatesum.htm>.
- [5] Aupérin A, Laplanche A, Hill C. Dépistage du cancer de la prostate dans la population générale : des inconvénients certains, un bénéfice hypothétique. *Presse Med* 2007;36:1045-53.
- [6] Laplanche A, Hill C. Dépistage du cancer de la prostate : pas de preuve du bénéfice. *Presse Med* 2009;38:1393-5.
- [7] Hill C, Laplanche A. Cancer de la prostate : les données sont en défaveur du dépistage. *Presse Med* 2010;39:859-64.
- [8] Ablin R. The Great Prostate Mistake - *New York Times* March 9, 2010. <http://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html>.
- [9] BIOLAM. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/biologie/biolam-2008-2010.php>.
- [10] Braillon A. Prostate specific antigen. Prostate screening in France. *BMJ* 2009;339:b4285.
- [11] Dupagne D. Journée nationale de la prostate 2007. 21 septembre 2007. <http://www.atoute.org/n/article61.html>.
- [12] Dupagne D. 14 médecins baissent leur pantalon. Mais devant qui ? 9 janvier 2011. <http://www.atoute.org/n/article181.html>.
- [13] Gignon M, Braillon A, Chaine FX, Dubois G. Le dépistage du cancer de la prostate : hétérogénéités des recommandations. Une exception française ? *Can J Public Health* 2007;98:212-6.
- [14] Debré B. Le dépistage et le traitement du cancer de la prostate Rapport n° 1582. Rapport du Sénat n° 318 (2008-2009). 2 avril 2009. <http://www.senat.fr/notice-rapport/2008/r08-318-notice.html>.
- [15] Rapport d'orientation. Dépistage du cancer de la prostate – Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. 22 juin 2010. Haute Autorité de santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_961182/depistage-du-cancer-de-la-prostate-analyse-critique-des-articles-issus-des-etudes-erspc-et-plco-publies-en-mars-2009.
- [16] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et Association française d'urologie. Éléments d'informations des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage du cancer de la prostate. Septembre 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/information_kp_fiche_de_synth_350se.pdf.
- [17] Braillon A, Dubois G, Zielinski O. Screening for prostate cancer: a public campaign, evidence-based-medicine and conflicting interests. *Eur J Public Health* 2009;19:222.
- [18] Braillon A, Dubois G. Des concepts sur l'expertise bien différents. PSA (prostate specific antigen) : Haute Autorité de santé, American Cancer Society and National Health Service. *Presse Med* 2011;40:112-4.
- [19] Lieurade M. Communiqué de presse CNGE : dépistage du cancer de la prostate : et après ? 15 septembre 2011. http://www.cnge.fr/article.php?id_article=1486.
- [20] Barry MJ. The prostate cancer treatment bazaar: comment on "Physician visits prior to treatment for clinically localized prostate cancer". *Arch Intern Med* 2010;170:450-2.
- [21] Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009;30:81-7.
- [22] The ProtecT trial - Evaluating the effectiveness of treatment for clinically localised prostate cancer. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20141297>.
- [23] Brett AS, Ablin RJ. Prostate-cancer screening What the US Preventive Services Task Force left out. *N Engl J Med* 2011;365:1949-51.
- [24] Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:462-9.