



République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE ABOU-BAKR BELKAÏD - TLEMCEM

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



Thème :

**INTERET DU DOSAGE DU PSA DANS LE
CANCER DE LA PROSTATE**

**Mémoire en vue de l'obtention du
diplôme de Pharmacie**

Présenté par :

- Melle BENDIMERAD Zahia Wafaa
- Melle BECHADLI Aicha
- Melle KHALDI Hakima
- Mr BOUALI Samir

Sous la direction de :

- Dr MEGHILI
- Dr CHAKOURI

Année Universitaire : 2009 - 2010

Sommaire

Chapitre1 : La prostate

1. Définition et localisation
2. Structure
 - 3.1. Le modèle de Gil Vernet
 - 3.2. Le modèle de Mc Neal
3. Physiologie
4. Affections prostatiques
 - 4.1. Prostatite
 - 4.1.1. Prostatite non bactérienne chronique
 - 4.1.2. Prostatite granulomateuse
 - 4.1.3. Prostatite bactérienne aiguë
 - 4.2. Hypertrophie prostatique bénigne
 - 4.3. Cancer de la prostate

Chapitre2 : Le cancer de la prostate

1. Épidémiologie
2. Anatomopathologie
3. Evolution
4. Symptomatologie
 - 4.1. Symptômes urinaires
 - 4.2. Signes néphrologiques
 - 4.3. Troubles sexuels
 - 4.4. Douleurs
 - 4.5. Autres
5. Diagnostic et dépistage du cancer de prostate
 - 5.1. Dépistage

5.2.Diagnostic

- 5.2.1. Interrogatoire
- 5.2.2. Le toucher rectal
- 5.2.3. Le PSA
- 5.2.4. Echographie endorectale
- 5.2.5. Biopsie de la prostate
- 5.2.6. Curage ganglionnaire
- 5.2.7. Autres tests sanguins
- 5.2.8. Scanner
- 5.2.9. La résonance magnétique
- 5.2.10. Scintigraphie osseuse

6. Classification

6.1.Classification de Whitmore(1956)

6.2. Classification TNM (Tumor node metastasis)

7. Bilan d'extension du cancer de la prostate

7.1. Origine

7.2. Extension locale

7.3. Extension régionale

7.4. Extension à distance

7.5. Bilan d'extension

7.5.1. Locorégionale

- Le toucher rectal
- La ponction biopsie prostatique
- IRM

7.5.1. A distance

- PSA :
- La scintigraphie osseuse
- L'échographie rénale

-Le scanner abdominopelvien

8. Les causes du cancer de prostate

9. Facteurs de risque

9.1. Age

9.2. Facteurs génétiques (hérédité)

9.3. Environnement : (facteurs ethniques)

9.4. Facteurs alimentaires

9.5. Facteurs hormonaux

9.6. Facteurs de croissance

9.7. Autre

10. Prévention

Médicaments

*le FINSTERIDE : Proscar®

*Le DUTASTERIDE : Avodart®

* D'autres médicaments

Alimentation :

*Réduction des gras alimentaires

*Soja

*Thé vert

*Légumes de la famille des alliacées

Vitamines :

*Vitamine A

*Vitamine E

*Vitamine D

Antioxydants :

*B- carotène

*Lycopène

*Sélénium

Chapitre3 : L'antigène spécifique de la prostate

1. Histoire de découverte du PSA
2. Structure et origine du PSA
3. La demi-vie du PSA
4. Les différents types de PSA
5. Dosage du PSA
 - 5.1. But du dosage
 - 5.2. Conditions du dosage
 - 5.2.1. Réalisation
 - 5.2.2. Précaution
 - 5.3. Rappel des méthodes immunologiques
 - 5.3.1. Les méthodes radio immunologiques
 - 5.3.2. Les méthodes immuno-enzymatiques
 - 5.4. Méthodes de dosage
 - 5.4.1. RIA
 - 5.4.2. Les méthodes immuno-enzymatique
 - 5.4.2.1. Par Axsym
 - 5.4.2.2. Par Cobas CORE (PSA total et PSA Free EIA)
 - 5.4.3. Chimiluminescence et electrochimiluminescence
 - 5.4.3.1. Par Elecsys
 - 5.4.3.2. Le système ARCHITECT
 - 5.4.3.3. La technologie LOCI™
6. Les variations du taux de PSA sérique
 - 6.2. Les variation chrono-biologiques
 - 6.3. Les variations liées au statut hormonal et aux médicaments
 - 6.4. Variations liées aux manipulations prostatiques
 - 6.5. Les variations liées aux pathologies non cancéreuses

6.6. Autres facteurs influençant le taux du PSA sérique

6.6.1. Poids prostatique

6.6.2. Cancer prostatique

7. Les dérivés du PSA les plus utilisés

Chapitre4 : PSA et cancer de la prostate

1. Les valeurs normales de PSA rapportées à l'âge

2. Valeurs diagnostiques et pronostiques du PSA

2.1. Valeurs diagnostiques

2.2. Valeurs pronostiques

3. Interprétation des résultats

4. Intérêt du ratio PSA_L/PSA_T

5. Utilisation du PSA comme outil de dépistage

6. Utilisation du PSA dans la stadification du cancer de prostate

7. Utilisation du PSA comme marqueur d'un cancer déjà traité

8. Utilisation du PSA comme outil de surveillance et suivi après traitement

8.1. Buts de la surveillance

8.2. Les techniques de surveillance : rôle du PSA

8.3. Modalités du dosage de PSA

Chapitre5 : Les nouveaux marqueurs du cancer de la prostate

1. Marqueurs « prostate spécifique »

1.1. La kallicroéine humaine de type 2 :hK2

1.2. Le PCA3

1.3. Les PAP (phosphatases acides prostatiques)

2. Marqueurs de la transformation maligne

3. Autres marqueurs

4. Marqueurs du risque de cancer de la prostate

Résumé

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de pathologie tumorale chez l'homme. L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est un marqueur de cette tumeur. Le PSA est une glycoprotéine de type serine protéase de 33KDa. Il est normalement sécrété dans le système canalaire prostatique, mais de faibles quantités diffusent dans le plasma.

Les concentrations plasmatiques du PSA tendent à augmenter dans le cancer de la prostate, mais la sensibilité et la spécificité du PSA en qualité de marqueur tumoral sont limitées par le fait que le PSA est détectable dans le plasma des sujets sains, et parce que sa concentration augmente à la fois avec l'âge et dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, une affection très courante de l'homme âgé. En utilisant une valeur seuil de 4 mg/L, la spécificité est de 97% chez les hommes de plus de 40ans, et la sensibilité pour le stade I de la maladie de 67%. La probabilité d'un cancer augmente significativement pour des concentrations supérieures à 10 mg/L.

La découverte d'un taux de PSA élevé chez un patient présentant une prostatite n'est donc pas immédiatement révélatrice d'un cancer de la prostate, mais devrait faire adresser le patient à un urologue en vue d'une biopsie et d'un diagnostic histologique. Un Toucher rectal augmente la concentration plasmatique du PSA modérément et transitoirement, mais on peut observer des augmentations significatives dans le syndrome de rétention urinaire aiguë et dans les prostatites.

Des efforts considérables ont été portés sur l'amélioration de la sensibilité et spécificité des dosages de PSA dans ce contexte de diagnostic tumorale. Ont été ainsi proposés :

- Le développement des valeurs de référence selon les tranches d'âge
- Le fait de rapporter la concentration de PSA au volume prostatique, évalué par échographie.
- La détermination de la cinétique des concentrations en fonction du temps.
- La mesure des fractions libres et liées du PSA.

Cette dernière approche semble la plus prometteuse. Elle repose sur l'observation que la plus grande partie du PSA plasmatique est lié aux protéines chez l'homme sain et que la fraction liée est plus importante en cas de cancer de la prostate.

Toutefois, le cancer de la prostate est une tumeur fréquente.

Dans de nombreux cas, il progresse relativement lentement, et beaucoup d'hommes meurent avec leurs cancers mais pas de leurs cancers ; dans quelques cas, il évolue rapidement et le pronostic est faible même avec un traitement.

De nombreux essais tentent de déterminer si le dépistage du cancer de la prostate par le PSA a une incidence clinique significative.

Avant l'introduction du PSA en tant que marqueur du cancer de la prostate, la phosphatase acide spécifique de la prostate a été très largement utilisée dans cette indication, mais ce marqueur est désormais totalement obsolète.

Summary

Prostate cancer is the second leading cause of malignancy in humans. The prostate specific antigen (PSA) is a marker of this tumor. PSA is a glycoprotein serine protease type of 33KDa. It is normally secreted into the prostatic ductal system, but small amounts diffuse into the plasma.

Plasma concentrations of PSA tends to increase in prostate cancer, but the sensitivity and specificity of PSA as a tumor marker is limited by the fact that PSA is detectable in the plasma of healthy subjects, and because its concentration increases both with age and in benign prostate, a condition very common in older men. Using a threshold of 4 mg / L, the specificity was 97% among men over 40 years, and sensitivity for stage I disease by 67%. The likelihood of cancer increases significantly for concentrations above 10 mg / L. The discovery of an elevated PSA in a patient with prostatitis is not immediately indicative of a prostate cancer but should refer the patient to a urologist for a biopsy and a diagnosis histologically. A Rectal increase plasma PSA moderately and transiently, but we can observe significant increases in the syndrome of acute urinary retention and in prostatitis. Considerable efforts have been ported to improve the sensitivity and specificity of PSA assays in the context of tumor diagnosis. Have been proposed:

- The development of reference values by age
- Reporting of the concentration of PSA in prostate volume, assessed by ultrasound.
- The determination of the kinetics of concentration versus time.

-The measurement of free and bound fractions of PSA.

This latter approach seems more promising. It is based on the observation that the majority of PSA is bound to plasma proteins in healthy humans and that the bound fraction is higher in the case of prostate cancer.

However, prostate cancer is a common tumor.

In many cases, it progresses relatively slowly, and many men die with their cancers, but not their cancers and in some cases it evolves rapidly and the prognosis is poor even with treatment.

Many tests try to determine whether screening for prostate cancer by PSA has a clinically significant impact.

Before the introduction of PSA as a marker of prostate cancer, specific acid phosphatase of the prostate has been widely used for this indication, but this marker is now obsolete.

Introduction

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans, son incidence clinique augmente avec l'âge.

La probabilité de développer un cancer de la prostate menace un homme sur onze au cours de sa vie.

Les urologues disposent aujourd'hui, pour diagnostiquer cette pathologie prostatique, de nouveaux examens complémentaires venant s'ajouter à l'examen clinique (toucher rectale) tels que l'échographie et le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (ASP ou PSA).

Ce travail réalisé au CHU Dr DAMERDJI (Tlemcen), service de la médecine nucléaire, se propose de présenter l'intérêt du dosage du PSA par méthode radioimmunométrique (IRMA) dans le cancer de la prostate.

L'exposé qui suit comprend deux parties :

-Une partie théorique contenant cinq petits chapitres :

1-le premier chapitre est axé sur la prostate du point de vue de sa localisation, sa structure, sa physiologie et sa pathologie.

2-le second chapitre aborde le cancer de la prostate : épidémiologie, anatomopathologie, évolution, symptomatologie, diagnostic, classification, facteurs favorisants, prévention et traitement

3-le troisième chapitre est axé sur l'antigène spécifique de la prostate (PSA), sa découverte, sa structure, ses différents types, son dosage, ses variations et ses dérivés les plus utilisés

4-le quatrième chapitre s'intéresse à la relation PSA – cancer de la prostate, les valeurs normales du PSA, les valeurs diagnostiques et pronostiques, l'intérêt du ratio PSAlibre / PSAtotal et l'intérêt du dosage du PSA dans le cancer de la prostate

5-le cinquième chapitre propose de nouveaux marqueurs tumoraux en dehors du PSA.

-Une partie pratique concernant notre travail personnel avec notre méthodologie du dosage du PSA, nos résultats, nos discussions et nos commentaires

La discussion des résultats trouvés fera entrevoir les difficultés à interpréter les taux de PSA mais également l'importance du dosage du PSA dans l'approche diagnostique du cancer de la prostate

CHAPITRE 1

La Prostate

1. Définition et localisation

Prostate : volumineuse glande appartenant à l'appareil génital masculin, située sous la vessie, au confluent des voies génitales et urinaires, traversée par l'urètre et incomplètement entourée par les sphincters striés. (Dictionnaire de la médecine, Médecine-Sciences Flammarion, 7ème édition)

La prostate, présente uniquement chez l'homme, fait partie du système reproducteur masculin. Elle a classiquement la taille et la forme d'une châtaigne, mesurant environ 3 à 4 cm de long et 3 à 5 cm de large. Sa taille et son poids varient selon l'âge du sujet. De quelques grammes seulement à la naissance, elle atteint environ 15 à 20 grammes entre 25 et 40 ans. Elle augmente ensuite régulièrement et avec l'apparition de l'adénome ou hypertrophie bénigne de la prostate, elle peut parfois dépasser 100 grammes.

A l'arrière et en haut de la prostate se situent les vésicules séminales ainsi que les canaux permettant l'apport du sperme en provenance des testicules.

Le canal de l'urètre qui traverse la prostate, peut être comprimé et étiré lorsque la prostate est grosse ou rigide. D'autre part, la vessie, qui repose sur la prostate, peut être "irritée" par les mêmes modifications de la glande. C'est pour cela que les manifestations de la prostate malade sont le plus souvent une fréquence anormale d'uriner et une faiblesse du jet. (**Voir figure.1**)

La prostate comprend en fait 4 zones : antérieure, périphérique, centrale et transitionnelle. C'est dans la zone périphérique, facilement palpable au toucher rectal, que se développent le plus souvent les cancers de la prostate. La zone de transition, qui entoure l'urètre, est l'endroit où se développe habituellement l'hyperplasie bénigne de la prostate (adénome), l'affection bénigne qui survient progressivement chez l'homme à partir d'un certain âge.

Les maladies de la prostate peuvent toucher l'homme jeune (prostatite aiguë) mais aussi et surtout l'homme à partir de 40-50 ans.

Contrairement à certaines idées, les maladies bénignes de la prostate (prostatite aiguë ou chronique, hypertrophie bénigne) ne favorisent pas l'apparition d'un cancer. Les trois peuvent même coexister chez un même individu, ce qui complique parfois la tâche du médecin...

La prostate est située entre :

- la vessie en haut ;
- le plancher périnéal en bas ;
- la symphyse pubienne en avant ;
- le rectum en arrière.

L'urètre se dilate au tiers supérieur de la glande pour former le sinus prostatique dont la paroi postérieure fait une saillie oblongue, le veru-montanum.

Les canaux éjaculateurs, au nombre de deux, débouchent par des orifices punctiformes de part et d'autre du sommet du veru-montanum

2. Structure

Deux modèles sont proposés :

- Le modèle de Gil Vernet
- Le modèle de Mc Neal

2.1. Le modèle de Gil Vernet

La prostate n'est pas une glande homogène, elle est constituée de deux parties crâniale et caudale séparées par une portion intermédiaire.

- La glande crâniale, supra montanale, est formée d'un ensemble d'acini glandulaires dont les canaux s'ouvrent dans l'urètre au dessus d'un plan horizontal passant par le centre du veru-montanum.
- La glande caudale, infra montanale, est constituée d'un ensemble d'acini glandulaires dont les conduits excréteurs s'ouvrent dans l'urètre en-dessous d'un plan horizontal passant par les orifices des canaux éjaculateurs ou le centre du veru-montanum.

Les glandes de cette portion se répartissent en trois lobes:

- un petit lobe antérieur;
- deux lobes postéro-latéraux se réunissant sur la ligne médiane à la face postérieure de la prostate.

Assi, dans son livre « *Place de l'orchidectomie dans le traitement du cancer de la prostate* » (Dakar, 1995), rappelle que cette dualité n'est pas qu'anatomique, elle se retrouve sur tous les plans:

- sur le plan histologique: dans la prostate crâniale, le tissu interstitiel prédomine alors que dans la prostate caudale, il s'agit plutôt de tissu glandulaire.
- sur le plan fonctionnel: la musculature de la prostate crâniale est de signification urinaire, alors que celle de la prostate caudale est essentiellement génitale.
- sur le plan clinique: les atteintes de la prostate crâniale retentiront rapidement sur la miction du fait de la perturbation qu'elles apportent au bon fonctionnement du col vésical mais seront mal perçues au toucher rectal.

A l'inverse, les atteintes de la portion caudale seront facilement accessibles au toucher rectal mais retentiront tardivement sur la miction.

- sur le plan physiologique: la dualité se retrouve dans la réaction aux incitations hormonales. La glande crâniale est plutôt oestrogéno-dépendante alors que la glande caudale est androgéno-dépendante.
- sur le plan pathologique: les hypertrophies bénignes ou adénomes se développent au niveau de la prostate crâniale alors que le cancer prend naissance au niveau de la portion caudale.

2.2. Le modèle de Mc Neal

La glande prostatique est constituée de cinq zones différentes: (**Voir figure.2**)

- la zone centrale (ZC) représente 20 à 25% de la masse glandulaire. Elle forme la partie supéro-postérieure de la glande. Elle contient les deux canaux éjaculateurs.

Elle est le siège de 5 à 8% des cancers de la prostate.

- la zone périphérique (ZP) représente 70% de la masse glandulaire prostatique. Elle constitue toute la partie postéro-inférieure et latérale. Ces canaux aboutissent latéralement des deux côtés à l'urètre prostatique distal, para et sous-montanal.

Dans cette zone apparaît la majorité des cancers.

- la zone de transition (ZT), riche en stroma, est formée de deux lobes latéraux qui sont situés de part et d'autre de l'urètre proximal. Les canaux s'ouvrent dans le veru-montanum, juste au-dessus de l'abouchement des canaux éjaculateurs. Cette zone de transition représente 5 à 10% de la masse glandulaire. C'est le site principal de l'hypertrophie prostatique bénigne;

- le tissu péri-prostatique (TP) est la zone la moins étendue.

Ce tissu est fait à la fois d'éléments glandulaires et musculaires. Il se situe autour de l'urètre prostatique proximal et s'étend du col vésival au veru-montanum. Il joue le rôle de sphincter lisse;

- le stroma fibro-musculaire antérieur (SFMA), véritable barrière à l'invasion.

Plus récemment, les zones périphériques et centrales ont été réunies en une structure désignée sous le nom de glande externe, les zones de transition devenant la glande interne. Cette distinction se justifie par le fait que la zone périphérique et la zone centrale sont toutes les deux postérieures, accessibles au toucher rectal, à l'inverse des deux lobes de la zone de transition enfouis dans la concavité antérieure de la zone centrale et de la zone périphérique, et qui ne sont pas perceptibles au toucher rectal.

L'hypothèse de Mc NEAL semble la plus acceptée aujourd'hui de par sa simplicité, sa corrélation anatomo-clinique et sa correspondance avec l'échographie transrectale.

3. Physiologie

La prostate est une glande exocrine, c'est-à-dire composée de structures qui secrètent des substances déversées dans des canaux spécifiques. Ces substances sont indispensables à la bonne composition du sperme afin qu'il puisse être fécondant. Les sécrétions de la prostate font partie du liquide séminal.

La prostate et les vésicules séminales font partie des glandes séminales accessoires, à l'origine de la fabrication du plasma séminal à partir duquel le sperme (contenant les spermatozoïdes) est fabriqué. (**Voir figure.3**)

La sécrétion de la prostate, qui constitue environ un tiers du volume du sperme, permet l'activation des spermatozoïdes.

La fabrication du liquide spermatique se fait sous le contrôle des androgènes (hormones mâles sécrétées essentiellement par les testicules en particulier la testostérone). Le liquide prostatique entre dans l'urètre par des petits conduits lorsque celui-ci se contracte au moment de l'éjaculation.

Le liquide prostatique est un liquide laiteux légèrement acide et contenant :

-Du citrate (nutriments)

-Des enzymes (phosphatases acides, fibrinolysine).

-De l'albumine

-De l'acide citrique

-Du zinc

4. Affections prostatiques

La prostate est le siège de trois affections principales : le cancer de la prostate, l'adénome de la prostate et l'infection de la prostate ou prostatite. Le cancer de la prostate est, comme tous les cancers glandulaires, un "adénocarcinome" influencé dans la grande majorité des cas par les hormones.

4.1. Prostatite

4.1.1. Prostatite non bactérienne chronique

Inflammation de la prostate ayant pour cause, non pas une infection bactérienne, mais une autre cause, pour l'instant inconnue avec précision.

La prostatite non bactérienne chronique est plus fréquente que la prostatite bactérienne aiguë.

4.1.2. Prostatite granulomateuse

Inflammation de la prostate dont on distingue deux formes :

- La forme tuberculeuse due à une tuberculose urogénitale (concernant l'appareil urinaire et l'appareil génital)

- La forme non tuberculeuse due à la présence de granulome (petits grains) qui ne sont pas liés à une infection par la tuberculose.

La prostatite granulomateuse tuberculeuse est due à une infection par le bacille de Koch, infection atteignant directement l'appareil urinaire et/ou l'appareil génital. Plus rarement ce germe provient d'une tuberculose des poumons.

La prostatite granulomateuse non tuberculeuse est le résultat d'une réaction du tissu composant la prostate (tissu prostatique), réaction due à une infection chronique.

4.1.3. Prostatite bactérienne aiguë

La prostatite aiguë est une infection de la prostate due à une bactérie. Cette affection urologique se manifeste par différents symptômes dont la survenue de frissons, une hyperthermie (fièvre), des mictions (émissions d'urine) fréquentes et d'autres symptômes dont des douleurs.

L'abcès de la prostate est un amas de pus situé à l'intérieur de la prostate. Cette pathologie est le résultat d'une complication d'une infection des voies urinaires le plus souvent une prostatite aiguë, une urétrite et une épididymite. L'abcès de la prostate concerne généralement les patients âgés de 40 à 60 ans. Les symptômes sont une difficulté pour émettre les urines, une douleur dans les parties génitales, un écoulement de pus par l'urètre (orifice permettant habituellement d'émettre les urines) et une élévation de la température.

Chez quelques patients les symptômes sont peu intenses et la découverte de l'abcès de la prostate est obtenue par hasard alors que le patient consulte pour une autre raison ou au cours d'une intervention chirurgicale au niveau de la prostate.

Le traitement de l'abcès de la prostate nécessite une intervention chirurgicale à fin de permettre l'évacuation du pus. Une antibiothérapie (utilisation d'antibiotique) est nécessaire.

4.2. Hypertrophie prostatique bénigne

L'hypertrophie bénigne de la prostate, (HBP en abrégé), souvent appelée adénome prostatique, ou hyperplasie bénigne de la prostate, est la tumeur la plus fréquemment répandue parmi les hommes de 50 à 60 ans (Environ 80%). On ne connaît pas avec précision la cause de cette augmentation de volume de la prostate. On pense que c'est le résultat de la sénescence (vieillesse du tissu de l'organisme).

On ne décèle souvent son existence qu'à travers certains troubles urinaires ou lors d'une mesure de PSA.

Les conséquences de cette augmentation de la prostate sont ce que les médecins appellent les «Tuba», c'est-à-dire les Troubles Urinaires du Bas Appareil :

- Besoins fréquents de se lever la nuit pour uriner. (Cela s'appelle la Nycturie).
- Quantité d'urine peu abondante à chaque miction

- Difficultés à uriner
- Besoins irrésistibles qui surviennent brutalement
- Mictions fréquentes (pollakiurie)
- Urine résiduelle sous forme de gouttes retardataires en fin de miction.

Dans tous les cas, il reste, dans la vessie, un reliquat d'urine qui s'infecte et peut engendrer divers troubles de l'urètre et même des problèmes rénaux.

Attention : Les mictions nocturnes fréquentes peuvent signaler un problème sans rapport avec la prostate. Il peut s'agir, par exemple, d'hypertension artérielle ou de diabète, voire les deux en même temps. Dans le doute, demander à son thérapeute de prendre la tension et de contrôler l'hémoglobine glyquée.

Autre symptôme : Un taux élevé de PSA.

4.3. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes aujourd'hui. Il touche surtout les hommes de plus de 50 ans.

Dans certains cas, une tumeur dans la prostate est cancéreuse. Pour le savoir, le médecin prélève un petit morceau de prostate (biopsie) pour l'examiner au microscope.

Le cancer de la prostate est différent chez différents hommes. Il reste parfois dans la prostate et n'affecte pas ou peu la santé de l'homme ainsi que sa longévité. Certains hommes qui ont un cancer de la prostate n'ont pas de symptômes, c'est-à-dire qu'il est possible d'avoir un cancer de la prostate sans que la prostate n'ait augmenté de volume, sans problèmes urinaires et sans douleur.

Le cancer de la prostate peut aussi être sérieux et fatal. Parfois, le cancer se propage au-delà de la prostate vers les os, causant ainsi des douleurs osseuses et d'autres symptômes. Environ 3 hommes sur 10 atteints d'un cancer de la prostate décéderont suite à cette maladie.

CHAPITRE 2

Cancer de la prostate

1. Épidémiologie

Le cancer de la prostate est l'un des cancers masculins les plus fréquents. Dans les pays industrialisés, il arrive au 2^e ou 3^e rang et son incidence ne cesse d'augmenter régulièrement. Elle est néanmoins variable selon les continents et les ethnies. Une forte incidence est retrouvée dans les populations des États-Unis, en particulier dans la population noire américaine mais également en Europe de l'Ouest. Elle est beaucoup plus faible en Asie et dans l'Europe de l'Est.

C'est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme. L'augmentation de 23 % de la mortalité liée au cancer prostatique, dans les vingt dernières années, reflète aussi l'augmentation de l'espérance de vie et la reconnaissance plus fréquente du cancer de la prostate comme cause principale du décès.

La plupart des cancers de la prostate se développent chez des hommes âgés et évoluent très lentement. Cependant, certains cancers de la prostate peuvent se développer rapidement et s'étendre à d'autres organes (métastases), causant des symptômes et entraînant parfois le décès. Le traitement peut améliorer la survie et prévenir ou soulager les symptômes liés à la maladie.

On sait que 30 % des hommes âgés de 60 ans ont des foyers microscopiques de cancer dans la prostate, comme l'indiquent les séries autopsiques (faites chez des hommes décédés d'autres causes), mais ces petits foyers ne sont pas forcément évolutifs.

Le cancer de la prostate pose souvent un problème complexe aux médecins et aux patients car il est parfois difficile de distinguer, compte tenu de l'âge du patient et de l'évolution variable du cancer, les patients qui vont bénéficier du traitement de ceux chez qui les effets secondaires du traitement vont surpasser les bénéfices. Le cancer de la prostate est une maladie très sérieuse mais tous les patients ne doivent pas être traités de la même façon et parfois l'abstention thérapeutique peut être le meilleur choix.

2. Anatomopathologie

L'anatomie de la glande prostatique est beaucoup mieux connue depuis les travaux de Mac Neal qui ont permis de diviser cette glande en plusieurs zones correspondant à des entités histologiques. L'ancienne classification de prostate "périphérique" et prostate "centrale" n'a plus de raison d'être. En fait Mac Neal a observé quatre zones différentes, une zone antérieure où le cancer de prostate ne se développe que très rarement, une zone centrale, siège de 8 % des cancers prostatiques, une zone de transition qui donne naissance à 25 % des adénocarcinomes et surtout une zone périphérique qui elle, est le siège de prédilection de l'adénocarcinome puisqu'il prend naissance dans cette zone dans 67 % des cas.

Ces zones différentes ne sont pas des compartiments clos. Bien qu'il existe entre elles des variations histologiques subtiles (aussi bien dans l'architecture glandulaire que dans le tissu conjonctif) ceci explique que le cancer puisse se retrouver, à des fréquences différentes, dans les divers lobes.

Le cancer de la prostate atteint dans la quasi totalité des cas la glande prostatique et est un adénocarcinome le plus souvent polymorphe. Les autres tumeurs malignes (rhabdomyosarcome, carcinosarcome, léomyosarcome) sont des tumeurs exceptionnelles. Du point de vue histologique ce cancer de prostate peut être plus ou moins différencié et la classification utilisée est celle proposée par Gleason permettant de définir un score appelé **score de Gleason**. Ce système est basé sur l'analyse de différents critères de la tumeur que l'on peut diviser en 5 aspects qui sont notés de 1 à 5. Comme la tumeur n'a pas un aspect uniforme, ce système tient compte des aspects les plus étendus en surface, le grading histologique est la somme des deux aspects histologiques retenus. Il est donc noté de 2 à 10, 2 représentant les tumeurs bien différenciées et le score 10 étant celui des tumeurs les plus indifférenciées, c'est-à-dire les plus graves. Ce système de Gleason permet d'établir un score histologique et ce dernier est en étroite corrélation avec la survie des patients.

Parallèlement à ces grades histologiques il existe une **stadification clinique** du cancer de la prostate. La classification de Whitmore et Jewett est actuellement abandonnée et on préfère utiliser la classification clinique TNM 1992.

Malgré l'utilisation des nouvelles techniques d'exploration la classification des cancers de prostate reste difficile, en particulier au stade localisé, la stadification reste souvent sujette à

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

une marge d'erreur. Habituellement les méthodes d'investigations sous-estiment l'extension tumorale. La tumeur est souvent plus étendue localement que ce que la clinique laisse supposer.

La stadification revêt une importance particulière pour la prise en charge thérapeutique du cancer de prostate, en effet le traitement dépend étroitement du stade de la tumeur. Le clinicien doit s'efforcer de parfaire cette stadification cliniquement et radiologiquement. Le choix entre la chirurgie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie est décidé au terme d'un bilan qui classe la tumeur en TNM

3. Evolution

Le cancer de la prostate se développe à partir de cellules de la prostate. Il se développe souvent très lentement, et reste localisé au début (il ne dépasse pas la capsule qui entoure la prostate). Quand le cancer évolue, il peut s'étendre en dehors de la prostate, au-delà de la capsule de la prostate, par envahissement direct des tissus et des organes situés près de la prostate, et il peut essaimer dans d'autres organes à distance de la prostate (os, ganglions...).

La lymphe est un liquide de couleur claire qui contient les cellules responsables de la défense immunitaire de l'organisme et les vaisseaux lymphatiques sont les canaux qui transportent cette lymphe jusqu'aux ganglions (de petites glandes de la forme d'un haricot qui sont réparties dans tout le corps et qui ont un rôle important dans la défense contre les infections). La plupart des vaisseaux lymphatiques de la prostate vont vers les ganglions du petit bassin. Si des cellules cancéreuses pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques, elles sont transportées vers les ganglions où elles continuent à se développer en formant des métastases ganglionnaires (adénopathies). L'atteinte des ganglions prouve que le cancer a essaimé en dehors de la prostate. Il est important de savoir que les cellules qui ont essaimé à distance (cellules métastatiques dans les os, par exemple) restent des cellules prostatiques et répondent donc au traitement du cancer de la prostate.

Les nerfs responsables de l'érection passent juste à côté de la prostate et les traitements qui enlèvent ou laissent ces nerfs peuvent causer des troubles de l'érection (impuissance).

Le meilleur gage de guérison est de détecter le cancer à un stade précoce, quand il est encore localisé à la prostate, sans extension en dehors d'elle.

4. Symptomatologie

Dans la plupart des cas, le cancer de la prostate ne provoque aucun symptôme au début, c'est-à-dire qu'il est découvert sans aucune manifestation lui étant propre. Il est le plus souvent découvert :

- Lors d'un toucher rectal : réalisé systématiquement ou en raison des symptômes liés à une autre maladie
- Lors d'analyses sanguines incluant l'étude du PSA
- Fortuitement lors du traitement chirurgical de l'adénome prostatique
- Lors qu'il est symptomatique, il est le plus souvent à un stade avancé. Il entraîne des symptômes qui peuvent être reliés à une autre maladie comme celle de l'hypertrophie bénigne de la prostate

4.1. Symptômes urinaires

- Dysurie (difficulté pour uriner avec diminution du débit urinaire)
- Pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions)
- Impériosités mictionnelles (besoin urgent d'apparition brutale, d'aller uriner)
- Hématurie macroscopique typiquement initiale (sang dans les urines visible à l'œil nu et plutôt en début de miction)
- Hémospemie (sang dans les spermes)
- Une sensation de vidange incomplète de la vessie
- Une sensation de brûlure ou une douleur durant la miction

4.2. Signes néphrologiques

Ils sont dus à une propagation retroperitonéale du cancer avec envahissement des uretères. Cet obstacle bilatéral va se traduire par une insuffisance rénale à marche rapide

4.3. Troubles sexuels

1/Impuissance sexuelle

2/Difficulté d'obtenir une érection

3/Ejaculation douloureuse

4.4. Douleurs

- Osseuse (++) en rapport avec des métastases révélatrices
- Lombaires unilatérales par obstruction urétérale (la tumeur empêche l'écoulement des urines du rein vers la vessie en comprimant l'uretère près de son abouchement dans la vessie)

4.5. Autres

- Altération de l'état général
- Compression médullaire (moelle épinière) ou radiculaire (racine nerveuse) par atteinte vertébrale et/ou épidurale métastatique
- Amaigrissement
- Œdème des membres inférieurs

5. Diagnostic et dépistage du cancer de prostate

De part la forte incidence du cancer de la prostate, il paraît justifié de différencier le dépistage du cancer et le diagnostic de celui-ci.

Les cancers découverts par le toucher rectal et/ou le dosage du PSA sont en général plus limités que ceux découverts à l'occasion de symptômes.

5.1. Dépistage

Il consiste à effectuer des tests chez des hommes ne présentant aucun symptôme de cancer de la prostate afin de dépister le cancer le plus tôt possible.

Si le dépistage du cancer de la prostate à un stade précoce paraît souhaitable au même titre que pour tout cancer, l'application d'un dépistage systématique à toute la population masculine est controversée, tant dans ses modalités que dans sa nécessité. En effet, certaines particularités de ce cancer rendent la tâche complexe :

- Il s'agit d'un cancer qui est particulièrement fréquent, dont l'incidence croît avec l'âge, mais qui est très rarement symptomatique.
- Les facteurs qui pourraient différencier le sous groupe de tumeurs agressives ne sont pas connus

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

- Le dépistage « idéal » qui reposerait sur le toucher rectal, les marqueurs sériques, une échographie transrectale avec une éventuelle biopsie, ne peut être appliqué à l'échelle d'une population entière pour des raisons à la fois pratiques et financières

Ainsi, pour ce cancer extrêmement fréquent et le plus souvent latent, le problème n'est pas tant celui du dépistage proprement dit que celui du traitement des cancers découverts au cours d'un examen systématique.

Au total, le dépistage du cancer de la prostate ne semble donc pouvoir reposer, en pratique, que sur le toucher rectal annuel. Seuls les patients présentant une anomalie du toucher rectal devraient effectuer un dosage des marqueurs et un examen échographique avec éventuellement une biopsie. Il ne semble pas actuellement que le PSA et l'échographie doivent être systématiquement demandés à tous les hommes de plus de 50ans dans le seul but de dépister à un stade latent un cancer de la prostate, pour lequel on ignore actuellement le traitement à proposer et pour lequel les thérapeutiques envisageables, chirurgie ou radiothérapie, ont une morbidité non négligeable.

5.2. Diagnostic

Lorsqu'on suspecte un cancer de la prostate (symptômes urinaires), la démarche diagnostique poursuit un double objectif

- D'abord affirmer la nature maligne de la lésion
- Ensuite, préciser le stade évolutif de l'affection et cette étape n'est pas moins essentielle que la précédente car d'elle dépend pour une grande part non seulement l'estimation du pronostic, mais aussi le choix du traitement.

L'orientation diagnostique repose sur deux éléments clés : le toucher rectal et le dosage sanguin du PSA. L'anormalité de l'un de ces deux éléments (induration au toucher rectal, un taux de PSA supérieur à la normale) laisse soupçonner un cancer de la prostate. L'échographie est un excellent moyen de démontrer l'existence ou non de lésions hétérogènes ou hypo-échogènes. Enfin, pour affirmer l'existence d'un cancer, il est nécessaire d'avoir recours à l'histologie, c'est-à-dire l'analyse sous microscope d'un prélèvement de tissu prostatique (biopsie prostatique transrectale échoguidée)

Seule la positivité de ces biopsies autorise à planifier et à débiter le traitement spécifique de ce cancer. Une fois confirmé le diagnostic du cancer de la prostate, on réalisera une

scintigraphie osseuse à la recherche de métastases osseuses et une TDM abdominopelvienne ou une IRM abdominopelvienne pour préciser l'extension de la tumeur dans la loge prostatique ainsi que d'éventuelles métastases ganglionnaires pelviennes, rétropéritonéales ou hépatiques.

5.2.1. Interrogatoire

L'interrogatoire du patient permet de renseigner le médecin sur l'existence de symptômes urinaires ou autres, sur les autres maladies éventuelles (hypertension, diabète), sur les facteurs de risque (familiaux) et sur les traitements en cours.

Certains cancers de la prostate peuvent être découverts à cause de symptômes urinaires, bien que ces symptômes soient habituellement liés à un simple adénome de la prostate (hyperplasie bénigne) pratiquement toujours associés au cancer. Parfois, le cancer de la prostate est découvert en raison des troubles de l'érection, de douleurs vertébrales.

Dans la plupart des cas, les cancers de la prostate peu évolués n'entraînent aucun trouble décelable par le patient, et c'est pour cela qu'il est particulièrement important de faire un toucher rectal et un dosage de l'APS si on veut le découvrir précocement à un stade où il est curable

5.2.2. Le toucher rectal

La prostate étant située juste en avant du rectum, le médecin peut la palper par un doigt ganté introduit dans l'anus et donc apprécier son volume, la régularité des contours et la consistance de la glande.

La prostate normale est souple. En cas de cancer, le toucher rectal peut montrer une induration, localisée ou étendue, respectant ou pas les contours de la prostate

5.2.3. Le PSA

Le PSA est un marqueur utilisé pour la détection du cancer de la prostate. Le PSA est spécifique de la prostate et non pas du cancer.

Plus le taux de l'APS est élevé plus le risque de cancer est grand. Le test en lui-même ne permet pas de dire s'il y a ou pas un cancer de la prostate. En effet, l'adénome de la prostate et la prostatite peuvent également causer une élévation variable du taux de PSA (**Voir figure. 4**)

5.2.4. Echographie endorectale

L'échographie utilise des ultrasons pour produire une image de la prostate. Bien que l'échographie à elle seule ne permette ni d'affirmer, ni d'exclure formellement un cancer de la prostate, cet examen constitue un apport diagnostique qui complète utilement les données du toucher rectal. Elle a comme intérêt principal de permettre une bonne visée des biopsies de la prostate.

5.2.5. Biopsie de la prostate

La biopsie de la prostate constitue évidemment la méthode diagnostique la plus appropriée. Son intérêt est double :

- Elle permet de confirmer l'existence ou non de cellules cancéreuses dans la prostate
- En analysant le nombre de biopsies positives sur le nombre total de biopsies réalisées, en analysant l'aspect des cellules cancéreuses trouvées, on peut avec une certaine précision savoir si le cancer est localisé à la prostate ou s'il a déjà dépassé la capsule de la prostate. Ces renseignements sont importants pour déterminer le meilleur traitement à adopter face à la maladie.

A partir des biopsies de la prostate, le médecin anatomopathologiste détermine le grade du cancer, c'est-à-dire l'agressivité des cellules selon un système appelé score de Gleason (En fonction de l'aspect des cellules cancéreuses par rapport au tissu prostatique normal). Comme le cancer de la prostate comporte souvent différentes zones de différents grades, un grade dit primaire et un grade dit secondaire sont déterminés par les deux zones qui constituent la majeure partie du cancer.

Ensuite, les grades primaire et secondaire sont additionnés (par ex : $4+3=7$) pour donner le score de Gleason (qui va donc de 2 à 10). Plus le score est élevé, plus le cancer est considéré comme agressif et a la capacité de se développer et de s'étendre rapidement en dehors de la prostate. Les biopsies ont donc une importance primordiale pour déterminer le pronostic de la maladie.

5.2.6. Curage ganglionnaire

Il consiste à prélever et à examiner au microscope les ganglions du petit bassin. Si l'on trouve des cellules cancéreuses dans les ganglions, cela prouve que le cancer a dépassé les limites de la prostate. La prostatectomie est donc inutile.

5.2.7. Autres tests sanguins

- Dosage de la créatinémie pour vérifier le bon fonctionnement rénal
- Dosage des phosphatases acides pour surveiller le retentissement d'éventuelles métastases osseuses
- Dosage des enzymes du foie pour surveiller certains traitements pouvant influencer sur le fonctionnement de celui-ci

5.2.8. Scanner

Le scanner est utilisé pour détecter des ganglions ou l'extension du cancer à d'autres organes

5.2.9. La résonance magnétique

Une IRM endorectale permet d'obtenir des images très précises du contour de la prostate et de déceler une extension extraprostatique du cancer

5.2.10. Scintigraphie osseuse

C'est un examen radiologique qui permet de détecter l'extension du cancer de la prostate aux os. La plupart des maladies osseuses, telles que l'arthrose, les séquelles du traumatisme, les maladies inflammatoires des articulations...etc, fixent aussi le produit radioactif. L'interprétation doit donc être prudente, notamment lorsqu'il y a peu de zones de fixation

6. Classification

6.1. Classification de Whitmore(1956)

Cette classification modifiée par Jewett (1975) puis par Catalona et Scott (1978), distingue quatre stades : A, B, C, D

Stade A	<p>Cancer de découverte fortuite sur une pièce ou un copeau d'adénomectomie, alors que le cancer n'était pas suspecté par l'examen clinique. Le stade est en fait divisé en deux groupes :</p> <p>A1 : cancer focal ne concernant que moins de 5% des copeaux de résection</p> <p>A2 : cancer diffus</p>
----------------	--

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

Stade B	<p>Cancer limité à la glande, on distingue :</p> <p>B1n : nodule isolé de moins de 1.5cm de diamètre</p> <p>B1 : atteinte d'un lobe</p> <p>B2 : atteinte diffuse de la prostate</p>
Stade C	<p>Cancer ayant dépassé la capsule prostatique mais sans métastases évidentes ni augmentation des phosphates acides. On distingue :</p> <p>C1 : si l'extension est limitée</p> <p>C2 : si elle est importante ou atteint les vésicules séminales</p>
Stade D	<p>Cancer métastatique ; on distingue :</p> <p>D0 : cancer clinique localisé mais phosphatase acide prostatique élevées</p> <p>D1 : envahissement des ganglions pelviens</p> <p>D2 : métastases à distance</p>

Dans l'étude dite « Veterans », la répartition des différents stades était la suivante :

A : 6% ; B : 8% ; C : 48% ; D : 38%.

En fait, les formes localisées sont actuellement beaucoup plus souvent reconnues :

37 à 53% de stade A

22 à 26% de stade B

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

6.2. Classification TNM (Tumor node metastasis):

Classification de l'union internationale contre le cancer (UICC) 1978

Le stade du cancer de la prostate indique le degré d'extension du cancer dans la prostate ; aux tissus avoisinants et aux autres organes. Le stade de la maladie est habituellement défini par un système appelé (le système TNM) qui décrit l'extension de la tumeur primitive (T), l'absence ou la présence de métastases ganglionnaires (N) et l'absence ou la présence de métastases à distance (M).

T (tumeur)	<p>Tx : Tumeur primitive non évaluable.</p> <p>T0 : Absence de tumeur primitive.</p> <p>T1 : Tumeur non palpable ou non visible à l'imagerie</p> <p> T1a : retrouvé sur des copeaux de résection de prostate ; moins de 5% des copeaux envahis.</p> <p> T1b : retrouvé sur des copeaux de résection de prostate ; plus de 5% des copeaux envahis.</p> <p> T1c : retrouvé sur des biopsies de prostate réalisées pour PSA anormal.</p> <p>T2 : Tumeur palpable restant limitée à la prostate (apex et capsule compris)</p> <p> T2a : limité à la moitié d'un lobe.</p> <p> T2b : atteinte d'un lobe.</p> <p> T2c : envahissant les deux lobes.</p> <p>T3 : Tumeur palpable ; extension au-delà de la capsule prostatique.</p> <p> T3a : franchissement de la capsule uni ou bilatérale.</p> <p> T3b : envahissement d'une ou des deux vésicules séminales.</p> <p>T4 : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum ; paroi pelvienne) ou tumeur fixée.</p>
N (Nodes. Ganglions)	<p>Nx : ganglions pas évalués.</p> <p>N0 : absence de métastases ganglionnaires.</p> <p>N1 : atteinte ganglionnaire régionale.</p>
M (Métastases)	<p>Mx : Métastases à distance pas évaluées.</p> <p>M0 : Pas de métastases à distance.</p> <p>M1 : Présence de métastases à distance.</p> <p> M1a : métastases ganglionnaires non régionales.</p> <p> M1b : métastases osseuses.</p> <p> M1c : métastases viscérales / autres sites.</p>

R (Reliquat tumoral postopératoire =marges chirurgicales)	L'examen microscopique de la pièce opératoire(en cas de prostatectomie radicale) permet d'établir *Le stade anatomopathologique noté pT : un stade clinique T2 peut alors devenir un stade anatomopathologique pT3 (franchissement capsulaire) *Le niveau d'exérèse de la tumeur : -Complet : Pas de marge (marge négative=R0) -Incomplet : marge positive microscopique=R1 marge positive macroscopique=R2
--	--

7. Bilan d'extension du cancer de la prostate

7.1. Origine

La classification de Mc Neal décrit la prostate en 3 zones, une zone centrale développée en arrière d'urètre, une zone périphérique et une zone de transition de part et d'autre de l'urètre.

-Dans 70% des cas, le cancer se développe au niveau de la zone périphérique, la tumeur est alors souvent palpable au toucher rectal.

-Dans 30% des cas, il se développe dans la zone de transition.

7.2. Extension locale

Franchissement capsulaire : il est plus précoce pour les cancers de la zone périphérique que pour les cancers situés au niveau de la zone de transition

7.3. Extension régionale

- Vésicules séminales :

L'envahissement des vésicules séminales se fait par continuité à partir de la base de la prostate.

- Base de la vessie :

L'envahissement du col vésical peut entraîner des troubles mictionnels à type de dysurie.

L'envahissement du trigone peut entraîner une compression des méats urétéraux et un engainement urétéral avec une dilatation urétéro-pyélo-calicielle uni ou bilatérale.

- Envahissement rectal :

Exceptionnel, il peut nécessiter une dérivation digestive par colostomie.

- Envahissement ganglionnaire :

Les premiers relais ganglionnaires sont les ganglions ilio-obturbateurs puis iliaques ; latéro-aortiques et latéro-caves. L'envahissement lymphatique peut être responsable d'un œdème asymétrique d'un membre inférieur. De la même façon ; une adénopathie métastatique peut comprimer la veine iliaque et entraîner une thrombophlébite d'un membre inférieure ou comprimer uretère.

7.4. Extension à distance

-Le cancer de la prostate est un cancer ostéophile, donnant des métastases radiologiquement ostéocondensantes.

-Les métastases osseuses siègent habituellement au niveau des vertèbres ; du bassin ; des côtes ; des os longs et du crâne.

-Les autres localisations (poumons, cerveau, foie) sont rares.

7.5. Bilan d'extension

-Le but de ce bilan est d'évaluer cliniquement le stade de la maladie. Il est donc réalisé pour distinguer les cancers prostatiques localisés, accessibles à un traitement à visée curative, des tumeurs avec extension régionale et pour déterminer les facteurs pronostiques.

-Les éléments utilisés pour l'établir sont : cliniques (le toucher rectal), biologiques (le taux du PSA) ; anatomopathologiques (résultats de l'examen histologique des carottes de biopsies prostatiques) et de l'imagerie (scanner abdominopelvien, scintigraphie osseuse, IRM endorectale).

7.5.1. Locorégionale

- **Le toucher rectal :**

La présence d'un nodule palpable au toucher rectal en cas de cancer prostatique signe très probablement une lésion extra prostatique. En effet, le toucher rectal est subjectif et dans la moitié des cas des cancers considérés cliniquement par un TR comme localisés à la glande

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

sont des tumeurs T3 pathologiques. Le TR est donc peu fiable et ne peut à lui seul être utilisé comme un facteur prédictif de l'extension locale de la maladie.

-La ponction biopsie prostatique :

L'extension péri prostatique peut être évaluée avec efficacité par les biopsies prostatiques lorsque celle-ci concernent le tissu péri prostatique ou les vésicules séminales, mettent en évidence la présence d'un adénocarcinome au niveau de ces deux sites, il s'agit dans ce cas d'un véritable stade T3 histologiquement prouvé. L'étude histologique des biopsies prostatique permet en outre d'établir un score de GLEASON de la tumeur. En cas de score de GLEASON compris entre 8 et 10, près de 40% de patients sont porteurs de métastases ganglionnaires et moins de 15% ont des cancers intra prostatiques.

-IRM :

Réalisée grâce à une sonde endorectale qui permet de bien analyser la structure de la glande prostatique ainsi que la capsule, l'espace péri prostatique et les vésicules séminales. L'atteinte de la capsule ou de l'espace péri prostatique vu à l'IRM signe avec quasi certitude un cancer prostatique T3. Elle permet aussi de préciser l'extension ou non d'un envahissement des vésicules séminales pour un cancer de la base prostatique. Elle n'est pas systématique.

7.5.2. A distance

- PSA :

$PSA \leq 10 \text{ ng/ml} \Rightarrow$ faible risque de lésions extracapsulaires ou d'atteinte ganglionnaire

$10 \leq PSA \leq 20 \text{ ng/ml} \Rightarrow$ risque intermédiaire

$PSA \geq 20 \text{ ng/ml} \Rightarrow$ il faut suspecter une extension extra prostatique.

- La scintigraphie osseuse :

Cet examen est à demander en fonction du taux de PSA et de l'existence ou non de signes cliniques d'appel. En cas de lésions prostatiques minimales infracliniques, l'atteinte osseuse est réalisée dans le cadre du bilan initial dans tous les cas

> S'il existe des douleurs osseuses

> Si la lésion cancéreuse est localement avancée ($\geq t2-Nx$)

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

> En cas de grade de GLEASON égal à 4 ou 5

< En cas de taux de PSA $\geq 10\mu\text{g/l}$

Les métastases osseuses se traduisent par la présence de foyers d'hyperfixation. Le bilan radiologique des foyers hyperfixants montre généralement une atteinte osseuse ostéocondensante.

L'ostéocondensation est caractéristique (mais non spécifique) du cancer de la prostate. Tout foyer hyper fixant, toute asymétrie au niveau de la scintigraphie osseuse doivent être considérés comme suspects et amener à un nouveau contrôle trois à six mois plus tard selon le contexte clinique, biologique et anatomopathologique.

-L'échographie rénale :

Peut objectiver une dilatation urétéro pyélo calicielle uni ou bilatérale traduisant un envahissement du trigone vésical ou une compression urétérale extrinsèque.

-Le scanner abdominopelvien:

Manque de sensibilité pour la stadification locale mais permet la recherche des métastases ganglionnaires (adénopathie ilio obturatrices ou situées le long des gros vaisseaux). Elle peut préciser le niveau de compression vasculaire ou urétérale dans le bilan d'un œdème unilatéral d'un membre inférieur ou d'une dilatation urétéro pyélo calicielle. Elle est indiquée en cas de PSA $\geq 15\mu\text{g/l}$ et en cas de score de Gleason ≥ 7 .

En pratique :

-Chez le patient asymptomatique avec un TR normal (T1c) ; un PSA < 10ng/ml et un score de Gleason ≤ 7 , on peut se passer du bilan d'extension.

-Chez un patient avec risque d'extension, c'est à dire TR anormal ($\geq T2$), PSA ≥ 20 , Gleason ≥ 8 on réalisera un scanner abdominopelvien et une scintigraphie osseuse, +/- une IRM prostatique.

8. Les causes du cancer de prostate

Elles ne sont pas connues avec précision, nous ne savons pas encore ce qui cause le cancer de la prostate, mais il est plus fréquent en cas de :

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

- Une prédisposition génétique, en particulier une mutation sur le chromosome 8 explique la fréquence de ce type de cancer chez les noirs américains
- Une infection virale pourrait être en cause, le rétrovirus XMRV (Xenotropic MLV Related virus) variant du MLV (Murine leukemia virus → leucémie chez la souris) pouvant infecter l'homme. Il a été détecté dans des tumeurs de prostate, à identifier si le virus est une des causes de ce cancer ou il infecte les malades présentant une immunité préalablement affaiblie
- Des perturbations endocriniennes pourraient être en cause
- Des causes nutritionnelles et le tabac.

9. Facteurs de risque

9.1. Age

Le cancer de la prostate est un cancer lié à l'âge, en effet les études de la prostate lors d'autopsies systématiques révèlent que 50% des hommes de plus de 75 ans présentent un cancer de prostate. La majorité de ces cancers sont infracliniques et ne seraient pas exprimés cliniquement. Le CP ou adénocarcinome prostatique est exceptionnel avant 40 ans.

La probabilité d'être atteint d'un cancer de prostate est inférieur à 0.01% avant 40ans, 1% entre 40 et 60 ans 12.5% entre 60 et 80 ans

D'une façon générale, il se rencontre à partir de 50 ans, âge à partir duquel peut être proposé un dépistage individuel du cancer de prostate

9.2. Facteurs génétiques (hérédité)

Le risque relatif de CP augmente de façon significative s'il existe des antécédents familiaux. Le nombre de personnes atteintes, leur lien de parenté (père, oncles, frères..) et leur âge au moment du diagnostic sont les éléments essentiels à préciser parce que le risque est multiplié par deux si un père ou un frère ou un oncle sont atteints et par onze si trois parents proches sont touchés (un père et deux fils).

Le mode de transmission suspecte est autosomique dominant.

9.3. Environnement : (facteurs ethniques)

Il y a une disparité avérée de part les régions du monde, l'indice est beaucoup plus élevé aux Etats-Unis avec un taux maximal chez les américains d'origine noire africaine qui ont un risque supérieur à celui des américains d'origine européenne (incidence plus élevée de 30%)

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

De même, la population africaine ou d'origine antillaise a un risque multiplié.

En Asie, l'indice est faible ; les japonais migrants aux Etats-Unis ont des taux plus élevés que ceux qui restent au Japon.

9.4. Facteurs alimentaires

Du fait de la grande variation de fréquence entre les différentes régions du monde, plusieurs études ont essayé d'établir une relation entre la fréquence et le type de nutrition. Un régime à teneur élevée en calories, riche en graisses et en viande pourrait être un facteur favorisant.

- **Lipides** : la littérature scientifique indique qu'une alimentation plus riche en lipide (gras) serait associée à une augmentation du risque de CP. Cependant, il n'est pas clair, pour le moment, quel type de gras ou quelle source de gras est particulièrement responsable de cette association. Les gras animaux contenus dans la viande rouge ont été montrés du doigt, selon certaines études épidémiologiques. Par exemple, selon les données provenant de la Health professionals Follow-up Study, la consommation de viande rouge (bacon, charcuterie, bœuf, porc ou agneau) a été associée à un risque accru de cancer métastatique de la prostate.

- **Produits laitiers** : quelques recherches soutiennent l'hypothèse selon laquelle une forte consommation de produits laitiers (à cause du calcium qu'ils contiennent et peut être aussi du gras) augmenterait légèrement les risques d'un CP.

9.5. Facteurs hormonaux

Le cancer de la prostate est hormonodépendant. Il n'y a pas de cancer de prostate chez les individus castrés avant la puberté ou présentant un déficit en 5- α reductase (enzyme responsable de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone, métabolite actif se fixant sur la cellule prostatique)

L'excès de testostérone chez les individus d'origine noire africaine pourrait favoriser ce cancer mais le rôle exact de testostérone dans la genèse et l'application du cancer n'est pas très bien défini

9.6. Facteurs de croissance

On observe au cours du cancer de la prostate une augmentation du taux de certains facteurs de croissance comme le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le facteur de

transformation BI (TGFB1) et béta 2 (TGFB2), le facteur de croissance épithélial (EGF) et le facteur de transformation alpha (TGF alpha).

9.7. Autres

Les recherches analysent plusieurs autres facteurs, mais pour le moment, le milieu médical ne considère pas ces données concluantes

- Obésité.
- Manque d'exercices.
- Vasectomie.
- Tabagisme.
- hypertrophie bénigne de la prostate.
- maladies transmises sexuellement.

10. Prévention

On en connaît encore peu sur la prévention du cancer de la prostate donc il n'existe pas de traitement préventif avec une efficacité démontrée :

10.1. Médicaments

- Inhibiteurs de la 5 alpha-réductase : La 5 alpha-réductase est une enzyme qui modifie la testostérone en dihydrotestosterone (DHT). La DHT est une hormone qui provoque le développement de la prostate. Ces médicaments bloquent cette enzyme et préviennent la formation de DHT.

***le FINSTERIDE : Proscar®** est un inhibiteur de la 5 alpha-réductase, qui est déjà utilisé pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). IL est également disponible en une dose inférieure formulaire (appelé Propecia) pour traiter la calvitie chez l'homme.

En juin 2003, les résultats d'une étude ont révélé que la prise de finastéride permet de réduire le risque de cancer de la prostate. Paradoxalement ce médicament augmenterait légèrement le risque d'être atteint d'un cancer de prostate grave. Ces résultats ont déclenché une controverse et toute une série de questions, pour l'instant sans réponses.

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

Le Finasteride a été plus susceptible de provoquer des effets secondaires d'ordre sexuel comme abaisser le désir sexuel et l'impuissance mais bon pour les problèmes urinaires.

***Le DUTASTERIDE : Avodart®** un autre inhibiteur de la 5 alpha-réductase a également été étudié pour voir si elle peut réduire le risque de cancer de la prostate.

Les hommes prenant le DUTASTERIDE avait des problèmes cardiaques comme avec le FINASTERIDE, un traitement par DUTASTERIDE était lié au désir sexuel diminué et l'impuissance mais moins de problèmes urinaires.

- **D'autres médicaments** : dans une petite étude, Toremifène, un anti-œstrogène, diminuait le risque de cancer de la prostate. Une étude plus importante pour confirmer cette observation qui se passe maintenant. D'autres médicaments qui peuvent aider à prévenir le cancer de la prostate sont actuellement testés dans des essais cliniques.

10.2. Alimentation

***Réduction des gras alimentaires** : les experts de la clinique Mayo estiment que pour prévenir le cancer de la prostate, il est bon de limiter la consommation d'aliments riches en gras. Ces études épidémiologiques laissent croire qu'un apport élevé en poissons gras réduirait le risque de cancer de la prostate. Par ailleurs une forte consommation de viande rouge accentuerait ce risque.

***Soja** : La prévalence du cancer de la prostate est relativement faible en Asie : 18 chinois mouraient du cancer de la prostate contre 50 européens et 90 noirs américains... L'étude des comportements alimentaires asiatiques ont permis d'isoler des aliments capables de ralentir la progression de la maladie dont le soja. Les études expérimentales sur le soja distinguent plusieurs composants ayant, de façon individuelle ; prouvées une efficacité anti tumorale.

Les effets bénins de soja peuvent être mis au profit des isoflavones à activité oestrogénique, en particulier la génistéine et la daidzeine.

Les isoflavones peuvent être mesurées dans le sang périphérique ou dans les urines.

L'augmentation de leurs concentrations semble être corrélée avec une diminution de risque de cancer de la prostate.

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

***Thé vert :** des études expérimentales ont évalué différents composants du thé vert dont les poly phénols qui ont une activité anti tumorale et une activité préventive par inhibition d'une enzyme fortement exprimée dans le cancer de la prostate, l'ornithine décarboxylase. Le 3-gallate d'epigallocatechine (EGCG) permet une réduction de la croissance cellulaire et une diminution de la taille de tumeurs chez la souris.

***Légumes de la famille des alliacées (ail, oignon, ciboulettes, échalote...etc.):** des recherches préliminaires portant sur la nutrition et le cancer de la prostate indiquent qu'une consommation élevée d'alliacées pourrait aider à prévenir ce cancer.

10.3. Vitamines

***Vitamine A :** sous le terme de vitamine A se regroupent toutes les substances possédant les propriétés biologiques du rétinol. La vitamine A liposoluble peut être ingérée soit sous forme d'une vitamine préformée ou d'une provitamine. Les sources principales de vitamine A sont des produits dérivés des animaux tels que le foie, le lait, les œufs, les fromages et la levure.

***Vitamine E :** la vitamine E est largement présente dans l'alimentation normale en particulier dans les noix et les huiles végétales. La vitamine E peut éliminer les radicaux libres et prévenir l'oxydation des graisses polyinsaturées. Une étude sur des fumeurs masculins permet de constater une diminution de l'incidence de cancer de prostate de 32% et la réduction de la mortalité de 41% chez un groupe prenant de la vitamine E comme complément alimentaire.

***Vitamine D :** récemment l'hypothèse qu'une carence en vitamine D pourrait être un facteur de risque de cancer de la prostate a été émise. Une association a été trouvée comme significative entre des concentrations sérique plus faibles de 1, 25 – dihydroxycholécalférol (1, 25-D) ; un métabolite de la vitamine D, et une augmentation du risque de cancer de la prostate détectée en clinique.

10.4. Antioxydants

***B- carotène :** Le B-carotène est la forme la plus fréquente et la plus importante de provitamine A contenue dans les fruits et les légumes (pamplemousse, pêche, orange, tomate, poivre gris et rouge, carotte). Le B-carotène a été associé de façon positive à la prévention du cancer de la prostate.

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

***Lycopène :** le lycopène est un carotène responsable de la couleur rouge des fruits et légumes en particulier les tomates (80% des lycopes alimentaires sont dans les tomates : tomate crue, cuite ou en sauce. Et leurs dérivés).

Dans une étude prospective récente, la consommation fréquente de tomates, de sauce aux tomates, de jus de tomates ou de pizza exerçait un effet protecteur. Il y a donc une relation inverse entre la consommation de lycopène et le risque de cancer de la prostate.

***Sélénium :** le sélénium est un élément essentiel ayant des propriétés antioxydants et protégeant la cellule et ses organelles contre les radicaux libres. Une corrélation inverse entre la prise de sélénium et la mortalité par cancer de la vessie, du poumon, du sein, ou de l'estomac est connue. Dans un essai comparatif, l'administration de suppléments de sélénium était associée à une réduction importante de l'incidence du cancer de la prostate (l'incidence est diminuée de 63%).

Remarque

-Il existe un bon moyen de prévenir, freiner ou retarder la progression de la maladie par la prise de compléments alimentaires comportant en justes doses du **soja et de la vitamine E combinée au sélénium**.

-Les compléments alimentaires contre le cancer de prostate sont disponibles en pharmacie, ils sont produits par MADAUS sous le nom de PREVALON. A titre indicatif, la dose souvent indiquée est de 2 comprimés/jour mais, quoi qu'il en soit votre médecin est le meilleur conseiller.

-La prévention du cancer de la prostate par la prise de compléments alimentaires est fortement recommandée dès l'âge de 40 ans.

-avant de prendre des antioxydants en suppléments (comme le sélénium ou la vitamine E), certains experts estiment qu'il serait prudent de procéder à un dosage de PSA dans le sang. Une étude indique que lorsque le taux de PSA est supérieur à 3µg/l (indiquant une personne présente un risque élevé de cancer de la prostate), les antioxydants auraient l'effet inverse : ils causeraient ce type de cancer.

11. Traitement

11.1. Prostatectomie totale (prostatectomie rétropubienne radicale)

Cette opération enlève toute la prostate et les vésicules séminales qui sont des glandes accessoires appendues à la prostate. L'intervention, faite sous anesthésie générale ou sous péridurale, n'a lieu que si le cancer ne dépasse pas les limites de la prostate. Environ 10 % des patients vont développer une récurrence locale dans les 5 ans suivant une prostatectomie radicale pour un cancer de la prostate localisé. Si le suivi est plus long, ce taux atteint 15 %.

11.2. Résection trans-urétrale de prostate

Cette intervention représente un traitement palliatif des troubles urinaires liés à l'obstruction par évolution locale de la maladie.

11.3. Radiothérapie

La radiothérapie est utilisée pour traiter les cancers qui sont localisés à la prostate, ou qui ont atteint les tissus voisins. Elle peut être utilisée pour diminuer le volume de la tumeur ou éviter des complications locales. On utilise soit la radiothérapie externe, soit la curiethérapie (ou brachythérapie) qui consiste à placer des sources radio-actives directement dans le tissu prostatique.

11.4. Traitement hormonal

Le but du traitement hormonal est de s'opposer à l'action des hormones mâles (androgènes) qui stimulent la prostate. Ainsi, la diminution du taux de testostérone, principale hormone masculine, bloque la prolifération des cellules cancéreuses et diminue le volume de la prostate. Le traitement hormonal n'a qu'un effet transitoire, il bloque la prolifération du cancer sans le guérir.

- *Analogues de la LH-RH* : ils bloquent la libération de LH et donc la production de testostérone par les testicules.

- *Anti-androgènes* : ils bloquent l'action de la testostérone au niveau des organes cibles, en particulier la prostate. Les anti-androgènes sont souvent utilisés en combinaison avec la castration chirurgicale ou la prescription d'analogues de la LH-RH car ils permettent un blocage androgénique total (BAT) ce qui améliore la durée de survie et la qualité de vie des patients en cas de maladie minime.

- *Les oestrogènes* : ils sont utilisés en seconde intention.

- *Castration chirurgicale* : il s'agit d'une intervention chirurgicale qui consiste à faire une incision au niveau des bourses et à enlever la partie des testicules qui sécrète la testostérone (pulptomie). Cette intervention est peu pratiquée actuellement car les médicaments permettent une castration "médicale".

11.5. Chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée dans le cancer de la prostate quand celui-ci a évolué avec une extension extraprostatique et qu'il ne répond plus au traitement hormonal. La chimiothérapie diminue la croissance tumorale et peut diminuer les douleurs liées au cancer.

11.6. Surveillance (traitement différé)

Pour certains patients, une surveillance sans traitement immédiat est parfois la meilleure stratégie. C'est le cas notamment de certains patients âgés présentant un petit cancer peu agressif. On évite ainsi les effets secondaires éventuels d'un traitement.

11.7. Traitement de la douleur

Dans certains cas, en particulier quand il existe métastases osseuses, des douleurs peuvent entraîner une altération de la qualité de vie et nécessiter un traitement adapté. Certains médicaments comme le biphosphonate peuvent ralentir les lésions osseuses liées au cancer de la prostate et diminuer les douleurs. Il existe d'autres méthodes pour traiter les douleurs osseuses : séances de rayons focalisés sur les zones douloureuses, injection intraveineuse de produits radioactifs (Strontium...).

11.8. Traitements alternatifs ou complémentaires

Certains traitements complémentaires ou certains régimes diététiques ont pu être associés avec une efficacité variable aux traitements efficaces sur le cancer de la prostate.

11.9. Traitements expérimentaux

- *Cryochirurgie* : cette technique détruit les cellules cancéreuses par congélation brutale et répétée de la prostate à l'aide d'une sonde refroidissante (azote liquide) introduite sous anesthésie dans la prostate. L'efficacité de cette technique n'est pas encore démontrée.

Chapitre 2. Le cancer de la Prostate

- *Ablatherm*® : c'est un système de traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés par voie endorectale. Ce traitement serait indiqué à titre palliatif.

CHAPITRE 3

L'Antigène Prostatique Spécifique (PSA)

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

1. Histoire de découverte du PSA

Le gène codant pour le PSA a été cloné et séquencé pour la première fois par une équipe suédoise dans les années 80.¹ La découverte de la protéine a été réalisée beaucoup plus tôt puisque Hara et ses collègues ont identifié une protéine majeure du plasma séminal humain, au début des années 70, qu'ils ont nommée «*g-seminoprotein*».² Toujours à la même époque, une protéase neutre fut découverte dans le plasma séminal.³ En 1979, Wang et coll.⁴ purifièrent une nouvelle protéine à partir du tissu prostatique. Cette protéine semblant spécifique, ils la nommèrent *Prostate Specific Antigen*. En fait, toutes ces protéines n'étaient qu'une seule et même protéine: la kalllicréine hK3 ou PSA.

2. Structure et origine du PSA

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine de masse relative 34000 daltons, composée d'une protéine de 240 acides aminés et de 7 % de carbohydrates, il est présent dans le cytoplasme des cellules épithéliales prostatiques normales comme anormales. Il est également trouvé dans le liquide prostatique, le liquide séminal et le sérum. Biochimiquement, le PSA est une sérine-protéase de structure similaire à celle de la kalllicréine. Il est produit sous forme d'un précurseur inactif, la forme active de 240 acides aminés.

L'expression du PSA est régulée par les androgènes, elle est codée par un cluster de gènes situés sur le chromosome 19q13. Il est sécrété quasi exclusivement par les cellules épithéliales sécrétoires des acini de la prostate et en moindre quantité par les cellules épithéliales des glandes périurétérales.

Le PSA est «spécifique» de l'épithélium sécrétoire de la prostate et non d'une maladie de la prostate.

Fonctionnellement, PSA est une enzyme (sérine protéase de type kalllicréine présentant une activité de type trypsine et chymotrypsine) qui assure le clivage des protéines majeures du sperme (séminogélines et fibronectine) fluidifiant ainsi le coagulum séminal formé au moment de l'éjaculation et facilitant la migration des spermatozoïdes, elle joue donc un rôle important dans les mécanismes de la fertilité.

Il est normalement présent dans le sérum des hommes à un taux de l'ordre du nanogramme/ml. Le passage sérique du PSA serait lié soit à une augmentation de la production de cette glycoprotéine, soit à une altération des structures glandulaires et de la

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

barrière hémo-glandulaire, ce qui permettrait alors un plus grand passage du PSA dans la circulation sanguine. Sa concentration dans le liquide séminal est environ 10^6 fois plus importante que dans le sérum. Son  levation sérique varie en fonction du volume et de la nature du tissu prostatique. Ainsi pour 1g de tissu prostatique normal ou d'hypertrophie bénigne prostatique correspond une élevation de 0,3ng/ml du taux sérique de PSA alors que pour 1g de cancer l'élevation serait de 3ng/ml. Cette variation dépend essentiellement de la densité de cellules épithéliales sécrétoires contenues dans le tissu.

3. La demi-vie du PSA

Le mécanisme d'élimination de PSA est mal connu. La fraction libre du PSA, qui est une protéine de bas poids moléculaire (33kDa), doit être éliminée par filtration glomérulaire, tandis que la fraction liée de plus haut poids moléculaire (90kDa) est métabolisée au niveau de foie. Cependant, l'insuffisance hépatique chronique ne modifie pas la concentration sérique de PSA. La demi-vie biologique du PSA total est comprise entre 2 et 3 jours. Cette valeur correspondrait essentiellement à la demi-vie du PSA liée à l'alpha-1 antichymotripsine. La demi-vie du fPSA serait de 0,5 à 2 heures.

4. Les différents types de PSA

Le PSA sérique se présente sous deux formes:

*La forme libre qui résulte d'un clivage par des enzymes tissulaires ou PSA-libre (free-PSA). Cette forme qui représente de 10 à 40 % du PSA sérique total est enzymatiquement inactive et ne peut se lier aux inhibiteurs protéasiques. Le PSA libre présente des h t rog nit s structurales et fonctionnelles inhérentes à des différences de glycosylation, de taille de sa séquence d'acides aminés, de son activité enzymatique ou de différences de physico-chimique (point isoélectrique)

*La forme non clivée qui reste active, est immédiatement complexée avec des inhibiteurs protéasiques: d'une part avec l'alpha-1 antichymotripsine pour former le complexe PSA-ACT qui représente 60 à 90 % du PSA sérique total et d'autre part avec l'alpha-2 macroglobuline pour former le complexe PSA- $\alpha 2$ MG qui représente moins de 0,1 % du PSA sérique total.

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

* D'autres formes du PSA ont été identifiées récemment dans le tissu prostatique. Certaines seraient détectables dans le sérum. Elles pourraient avoir des spécificités topographiques ou pathologiques comme le proPSA pour la zone périphérique et le cancer ou comme le bPSA pour la zone transitionnelle et l'hypertrophie bénigne.

tPSA	PSA total	~2ng/ml
fPSA	PSA libre	10 à 40% de tPSA
ACT-PSA	PSA lié à l' α -1-antichymotrypsine	60 à 90% de tPSA
cPSA	PSA complexé	70 à 90% de tPSA
API-PSA	PSA lié à l' α -1-antitrypsine	3 à 5% de tPSA
A2M-PSA	PSA lié à l' α -2-microglobuline	1%
ITI-PSA	PSA lié à l'inhibiteur de l'inter- α -1-trypsine	<1% de tPSA
PCI-PSA	PSA lié à l'inhibiteur de la protéine C	traces
NickedPSA	PSA tronqué	traces
Pro PSA	Précurseur du PSA	25% du fPSA

5. Dosage du PSA

5.1. But du dosage

Le dosage du PSA total et le toucher rectal (TR) sont prescrits pour dépister un cancer de la prostate chez les hommes symptomatiques et asymptomatiques. Sachant que le TR peut entraîner une élévation temporaire du PSA, le sang est habituellement prélevé avant de le pratiquer. Si le PSA (ou le TR) est anormal, le médecin peut alors choisir de faire suivre cet examen d'une biopsie de prostate et peut-être aussi d'examens d'imagerie telle que l'échographie. Si le TR est normal mais le PSA modérément élevé, le médecin peut prescrire un dosage de PSA libre pour étudier le rapport libre/total. Ceci peut permettre de faire la distinction entre un cancer de la prostate et d'autres maladies non-cancéreuses avec PSA élevé. Comme le PSA total peut être élevé temporairement pour plusieurs raisons, le médecin peut prescrire un autre dosage de PSA quelques semaines après le premier pour déterminer si le PSA est encore élevé.

Si un cancer de prostate est diagnostiqué, le dosage du PSA total peut être employé comme outil de surveillance pour évaluer l'efficacité du traitement. Il peut également être prescrit à intervalles réguliers après traitement pour détecter une récurrence du cancer.

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

Dans les cas où le cancer semble être de croissance lente et où le médecin et le patient décident de surveiller sa progression plutôt que d'entreprendre un traitement curatif immédiat (on parle "de surveillance active"), les concentrations de PSA sont mesurées fréquemment pour surveiller l'évolution du PSA avec le temps.

5.2. Conditions du dosage

5.2.1. Réalisation

Le dosage se fait sur une prise de sang, il n'est pas nécessaire d'être à jeun. La méthode de dosage et le résultat peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Une même méthode de dosage et un même laboratoire sont nécessaires pour interpréter les variations de résultats successifs.

5.2.2. Précaution

Le dosage doit avoir lieu 3 jours après un toucher rectal, un rapport sexuel, une stimulation de la prostate (après biopsie, prostatectomie ou massage de la prostate). Il faut s'assurer de l'absence d'infection uro-génitale récente. Ainsi, après une infection urinaire de type prostatite aigue, le dosage du PSA n'a pas d'intérêt. L'examen cytbactériologique des urines suffit au diagnostic. La valeur du PSA est multipliée par 10, puis s'abaisse. Il doit être réalisé deux mois après l'infection, si un dépistage du cancer est indiqué.

5.3. Rappel des méthodes immunologiques

5.3.1. Les méthodes radio immunologiques

Les immunodosages regroupent l'ensemble des méthodes analytiques quantitatives mettant en jeu la réaction antigène-anticorps. La plupart d'entre eux utilisent un 3ème élément, le traceur. Celui-ci résulte de l'association de l'antigène ou de l'anticorps avec un marqueur. Ces méthodes peuvent être de type compétition ou sandwich, elles sont réalisées en phase homogène ou en phase hétérogène.

On parle de dosage radio-immunologique (RIA), quand le marqueur est isotopique. Le traceur radioactif ou non radioactif est un émetteur de signal qui ne doit pas modifier la réactivité immunologique de l'antigène ou de l'anticorps.

Dosages RIA : Les traceurs radioactifs

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

Actuellement, le marqueur radioactif le plus utilisé en immuno-analyse est l'Iode 125. En effet, ses caractéristiques physiques de période (60 jours) et de rayonnement (gamma de 35 keV) en font l'isotope de choix : utilisation des trousse pendant 4 à 8 semaines selon la vitesse de radiolyse du traceur (c'est-à-dire la rupture de la liaison entre l'anticorps ou l'antigène et l'Iode 125), rayonnement gamma donc détectable dans des compteurs à scintillation, mais d'énergie trop faible pour entraîner une irradiation externe du personnel.

Les dosages RIA sont effectués par des méthodes manuelles ou semi-automatiques, rarement entièrement automatisées.

5.3.2. Les méthodes immuno-enzymatiques

La technique enzymo-immunologique de type ELIZA (enzyme Linked Immunosorbent Essay) est une technique qui repose sur la mise en évidence des complexes antigènes-anticorps par l'utilisation d'un marqueur enzymatique, lui-même relévable par la transformation d'un substrat en produit coloré (Pastoret.P-1990)

Le principe de cette technique repose sur l'utilisation d'un anticorps ou d'un antigène sur une phase solide. Ce complexe appelé immunoabsorbant permet de capter l'anticorps ou l'antigène de la solution testée. La révélation du complexe anti-anticorps est réalisée par un conjugué, le résultat de la réaction immunogène est apprécié à l'œil nu ou mesuré au spectrophotomètre (P.Pastoret-1990).

Il y a plusieurs types d'ELIZA, on note :

- ELIZA par compétition
- ELIZA sandwich
- ELIZA directe et ELIZA indirecte.

Remarques

- Dans le sérum, le PSA est présent sous formes liée et libre. On distingue effectivement trois formes de PSA (**Voir Figure. 5**), le PSA libre (PSA-L) et le PSA lié à l'Alpha-1-antichymotrypsine (PSA-ACT) retrouvés dans le sérum et reconnus par les différentes

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

trousses de dosages, ainsi que le PSA lié à l'Alpha-2-macroglobuline (PSAAM) qui est immunologiquement inactif.

Le dosage du PSA total mesure à la fois le PSA-libre et le PSA-ACT.

Le PSA séquestré par l' α 2 MG est inaccessible pour les anticorps utilisés dans les immunodosages et ne peut donc être quantifié. Donc $PSA_t = PSA_l + PSA-ACT$

- Différentes techniques (immunocytochimie, western-blot, chromatographie de sérum) ont permis de mettre en évidence une variation de la proportion de PSA libre en fonction des pathologies observées.

- Le dosage du PSA utilise habituellement deux anticorps, un de capture qui se fixe sur le PSA et un de marquage qui permet de reconnaître le complexe formé. La fiabilité des résultats a été accrue par un étalonnage standardisé comportant un mélange de PSA libre et de PSA lié pour se rapprocher des conditions physiologiques

- Le dosage du PSA est effectué par des techniques immunologiques. Après l'utilisation d'anticorps polyclonaux, la plupart des techniques actuelles reposent sur le principe "sandwich" utilisant des anticorps monoclonaux dont l'un est marqué à l'iode 125 ou par une enzyme.

5.4. Méthodes de dosage

5.4.1. RIA

PSA-RIACT est une trousse pour le dosage radioimmunologique de l'antigène spécifique de la prostate dans le sérum ou le plasma. (Voir annexe. 1)

Principe

La trousse PSA-RIACT repose sur le principe « sandwich » sur phase solide. Deux anticorps monoclonaux ont été préparés contre deux sites antigéniques différents du PSA. Le premier est fixé sur la phase solide (tube revêtu), le second marqué à l'iode 125 est utilisé comme traceur. Les molécules de PSA présentes dans les standards ou les échantillons à tester sont prises en « sandwich » entre les deux anticorps. L'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage, il ne reste donc plus sur le tube revêtu que le complexe anticorps fixé/antigène/anticorps marqué. La radioactivité liée au tube est proportionnelle à la quantité de PSA initialement présente dans l'essai.

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

5.4.2. Les méthodes immuno-enzymatiques

5.4.2.1. Par AxSYM

AxSYM PSA total est un dosage immunoenzymatique microparticulaire (MEIA) utilisé pour la détermination quantitative du PSA total (PSA libre et PSA lié) dans le sérum humain :

- Comme aide dans la détection du cancer de la prostate, en association avec l'examen par TR, chez les hommes âgés de 50ans ou plus. La biopsie prostatique est indispensable pour le diagnostic du cancer.

- En tant que dosage complémentaire utilisé comme aide dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate. (**Voir annexe. 2**)

5.4.2.2. Par Cobas CORE (PSA total et PSA Free EIA)

COBAS CORE PSA Total EIA II est un test pour la détermination quantitative *in vitro* de l'antigène prostatique spécifique (PSA) humain dans le sérum et le plasma humains. Les résultats de ce dosage sont utilisés pour le diagnostic du cancer de la prostate. Les réactifs sont adaptés aux analyseurs immunologiques COBAS CORE.

Principe :

Le test COBAS CORE PSA Total EIA II est un dosage immuno-enzymatique de type sandwich, réalisé en phase solide et en deux étapes. (**Voir annexe. 3**)

Lors d'une première réaction, les échantillons sont incubés avec une bille de polystyrène recouverte d'anticorps monoclonaux de souris anti- PSA. Le PSA de l'échantillon se lie à l'anticorps sur la bille. Après une étape de lavage, les anticorps anti-PSA liés à la peroxydase de raifort sont ajoutés au mélange réactionnel. Ils réagissent avec l'antigène lié lors de la première réaction et forment un «sandwich». Après cette deuxième réaction, une étape de lavage permet d'éliminer l'anticorps anti-PSA non lié à la peroxydase. L'enzyme liée réagit ensuite avec COBAS CORE Substrate. L'intensité de la couleur développée est proportionnelle à la concentration en PSA de l'échantillon.

5.4.3. Chimiluminescence et électrochimiluminescence

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

5.4.3.1. Par Elecsys

Le test Elecsys free PSA s'utilise uniquement combiné avec le test Elecsys total PSA en vue d'établir le rapport PSA libre/PSA total (% fPSA).

Principe :

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

- 1ère incubation : dans une prise d'essai de 20 µL, l'antigène est mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-PSA spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-PSA spécifique marqué

au ruthénium (Tris(2,2-bipyridyl). Il se forme un « sandwich ».

- 2e incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif. (**Voir annexe. 4**)



5.4.3.2. Le système ARCHITECT

Détermination quantitative du PSA dans les échantillons de sérum.

Il est recommandé d'effectuer le prélèvement sur un tube gel (cap jaune orange).

Principes

ARCHITECT PSA libre est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration du PSA libre dans le sérum humain, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex®.

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

Dans un premier temps, l'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-PSA libre sont mis en présence. Le PSA libre présent dans l'échantillon se lie microparticules recouvertes d'anticorps anti-PSA libre. Après le conjugué d'anticorps anti-PSA marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps. Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de PSA libre présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT. Pour de plus amples informations sur le système et la technologie du dosage, se référer au chapitre 3 du Manuel Technique ARCHITECT. (**Voir annexe. 5**)



5.4.3.3. La technologie LOCI™ sur le système DIMENSION VISTA®

La technologie LOCI™ («Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay» ; méthode d'immunoanalyse par chimiluminescence avec canalisation de l'oxygène) rend possible des tests d'immunoanalyse de haute sensibilité. La technologie LOCI™ comprend deux réactifs sur billes, une «sensibead» et une «chemibead», ainsi qu'un anticorps monoclonal biotinylé. Le réactif «sensibead» comprend de la streptavidine et un colorant photosensibilisateur. Le réactif «chemibead» comprend un anticorps monoclonal et un colorant chimiluminescent. Des immunocomplexes se forment en présence des analytes. L'illumination du complexe génère, à partir des «sensibeads», de l'oxygène singulet qui diffuse dans les «chemibeads», déclenchant une réaction de chimiluminescence.

Nous décrivons ici la mise au point et les performances analytiques initiales d'une méthode d'immunoanalyse en sandwich pour la mesure du PSA total (Total Prostate Specific Antigen ou TPSA) et du PSA libre (Free Prostate Specific Antigen ou FPSA) dans le sérum ou le plasma hépariné, sur le système Dimension Vista®. Le délai d'obtention des résultats est de 10 minutes pour les deux méthodes. Les niveaux de précision ont été obtenus à l'aide de produits de contrôle de qualité commerciaux. Les comparaisons de méthodes ont été réalisées sur des échantillons de patients versus les méthodes sur Dimension® RxL HM (Dade Behring). Aucune interférence significative (biais <10 %) n'a été observée en présence d'une lipémie (3 000 mg/dL de triglycérides), de l'hémoglobine (500 mg/dL) ou d'un ictère (60

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

mg/dL de bilirubine). La sensibilité analytique calculée sur la base de 2 ET de 20 mesures du calibrateur zéro est respectivement de $<0,005$ ng/mL TPSA et $<0,005$ ng/mL FPSA.

En conclusion, l'utilisation de la technologie LOCI™ a démontré une spécificité, une sensibilité, une précision, un délai d'obtention des résultats et un domaine de mesure excellents, convenant au dosage des marqueurs prostatiques tels que TPSA et FPSA sur le système Dimension Vista®.

6. Les variations du taux de PSA sérique

6.1. Les variations liées aux méthodes de dosage

Le dosage sérique du PSA_t est réalisé sur le sérum ou le plasma à partir d'un simple prélèvement sanguin. Les trousse de dosage du PSA total mesurent à la fois le PSA libre et le PSA lié à l'alpha-1 antichymotrypsine. Le PSA libre et le PSA complexé à l'alpha-1 antichymotrypsine peuvent être dosés séparément. Le PSA complexé à l'alpha-2 macroglobuline, fraction minoritaire, n'est pas accessible aux anticorps utilisés dans ces trousse de dosage et n'est donc pas mesuré. Les méthodes de dosage immunologiques peuvent donc avoir une sensibilité différente en ce qui concerne le dosage du PSA total (libre et lié) en fonction des épitopes qu'elles détectent. En effet, la liaison aux inhibiteurs de sérine protéase masque certains épitopes, ceci permet d'ailleurs d'identifier le PSA libre du PSA total. La variabilité inter et intratest peut également être due à des différences de spécificité des anticorps anti-PSA utilisés, de cinétique des réactions, de calibration. En fonction de l'affinité des anticorps utilisés, la limite de détection du dosage varie d'un test à l'autre. Deux trousse affichant le même seuil de détectabilité ne donnent pas nécessairement des résultats identiques. La stabilité du PSA, différente entre les formes liée et libre, doit dans certaines circonstances être prise en compte (stockage des prélèvements). En effet, le PSA libre est instable et décroît de 2 à 3 pour 100 par jour à 4 degré C.

6.2. Les variation chrono-biologiques

Des dosages successifs du PSA_t ont montré qu'il n'existe pas de variations circadiennes mais certaines variations de la concentration sérique du PSA_t d'une semaine ou d'une saison à l'autre. Ces variations intra-individuelles sont dites physiologiques en l'absence d'autre explication.

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

6.3. Les variations liées au statut hormonal et aux médicaments

Le taux du PSA est dépendant du taux d'androgènes. Il est bas lors des hypogonadismes. En dehors des médicaments utilisés dans le cadre du traitement hormonal du cancer de la prostate, les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (fénastéride DCI) indiqués dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate ou dans la chimio-prévention des calvities réduisent la concentration sérique du PSA mais n'influencent pas le taux de PSA libre.

Tout traitement qui diminue le volume prostatique ou induit la réduction androgénique (soit en réduisant la testostérone : castration, œstrogènes, analogues de la LH-RH, soit en bloquant les récepteurs androgéniques : antiandrogènes) sera la cause de diminution de la concentration sérique de PSA.

Les drogues antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques (comme la térazosine) prescrites pour des symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate ne modifient pas la concentration sérique de PSA.

L'interprétation des variations du taux de PSA lors des traitements à base d'androgènes pour traiter ou prévenir l'andropause (testostérone, DHT, DHEA) n'a pas encore été approfondie.

6.4. Variations liées aux manipulations prostatiques

Le toucher rectal, le massage prostatique, l'écographie endorectale ou l'éjaculation entraînent des variations non significatives du taux de PSA (inférieure à 1 ng/ml). En revanche, les manœuvres endouréthrales (sondage vésical, cystoscopie) et à fortiori les biopsies prostatiques ou la chirurgie prostatique entraînent une élévation significative de la concentration sérique du PSA.

Dans ces conditions, un délai minimum correspondant au moins à 7 demi-vies du PSA sérique (21 jours) doit être respecté avant d'effectuer un dosage sérique de PSA.

6.5. Les variations liées aux pathologies non cancéreuses

Les prostatites aiguës et les rétentions vésicales aiguës peuvent entraîner une élévation importante du taux sérique du PSA. Il en est de même, mais de façon sporadique, pour certaines pathologies aiguës comme l'insuffisance rénale aiguë, les hépatites aiguës ou l'infarctus de myocarde.

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

L'hypertrophie prostatique et l'inflammation prostatique (prostatites chroniques) augmentent quant à elles de façon variable les taux de PSA et peuvent être à l'origine de faux positifs pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate (taux de PSA entre 4 et 10 ng/ml).

6.6. Autres facteurs influençant le taux du PSA sérique

6.6.1. Poids prostatique

Stamey et coll. ont initialement avancé, à partir d'un nombre limité de patients, que le taux de PSA sérique était égal à 0,3 ng/ml (RIA) et par gramme de tissu prostatique. Cette relation linéaire a également été retrouvée par Benson et coll. qui ont récemment établi une relation similaire à celle de Stamey en divisant le taux de PSA (dosage immunoenzymatique) par le volume prostatique. La densité de PSA (DPSA) ainsi obtenue est plus élevée en cas de cancer (0,6), aucune hyperplasie n'ayant une DPSA supérieure à 0,12. Les auteurs accordent un grand intérêt à la DPSA pour les taux de PSA intermédiaires compris entre 4 et 10 ng. Cet enthousiasme pour la densité de PSA a été tempéré par les résultats entièrement contradictoires publiés dans le récent travail de Brawer et coll. qui ont conclu, comme l'avaient fait Peyret et coll. que la DPSA ne pouvait être utilisée pour un individu donné pour poser l'indication de la biopsie. En marge de ces études, Littrup et coll. avaient montré que la relation entre le taux de PSA et le poids prostatique n'était pas linéaire, mais concluaient qu'il existait chez les patients non atteints de cancer prostatique, pour chaque tranche de 10 g de glande, une valeur seuil de PSA au-delà de laquelle le risque de cancer était multiplié par 9. Toutes ces études soulignent l'importance de la mesure du volume prostatique en échographie.

6.6.2. Cancer prostatique

Le cancer prostatique a un pouvoir sécrétoire 12 fois supérieur à celui de la prostate normale ou hyperplasique : il existe ainsi une relation étroite entre le poids du tissu cancéreux et la quantité de PSA sécrétée par la tumeur (3,5 ng/ml et par gramme de tissu cancéreux). Cependant, tous les cancers de prostate ne s'accompagnent pas d'une élévation du taux de PSA. Ainsi, seuls 63 % des cancers stade A ont un PSA élevé, 71 % des cancers de stade B, 81 % des cancers de stade C et 88 % des cancers stade D. Une revue récente de la littérature rappelle qu'il existe une corrélation entre le stade pathologique du cancer et le taux préopératoire du PSA. Cependant, les zones de chevauchement sont telles que le dosage du PSA n'est pas utilisable, chez un malade donné, pour estimer le stade pathologique du cancer.

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

Recommandations du dosage de PSA tenant compte de ces facteurs.

FACTEURS DE VARIATIONS	EFFET SUR LE PSA	RECOMMANDATIONS
Toucher rectal	Oui	Attendre 3 jours
Massage prostatique	Oui	Attendre 3 jours
Echographie prostatique endorectale	Oui	Attendre 3 jours
Adénome de la prostate	Oui	
Ejaculation	Oui	Attendre 2 jours
Prostatite	Oui	Attendre 6 à 8 semaines
Fibroscopie vésicale / Sondage urinaire	Oui	/
Rétention aiguë d'urine	Oui	Attendre 7 jours
Variations diurnes, activités physiques	Non	/
Biopsies prostatiques	Oui	Attendre 6 semaines
Résection endoscopique prostatique	Oui	Attendre 6 semaines

7. Les dérivés du PSA les plus utilisés

Parmi les dérivés les plus utiles et validés:

- L'adaptation du taux de PSA en fonction de l'âge.
- Le PSA libre et l'index du PSA libre/PSA total = PSA L/T.

Dans la circulation sanguine, la majeure partie du PSA dosé l'est sous forme complexée, la molécule de PSA étant lié à une autre molécule représentée par un inhibiteur de protéase, alors que dans l'éjaculat, c'est surtout du PSA libre qu'on retrouve. Le ratio libre/total est censé être plus bas chez les hommes ayant un cancer de prostate que chez ceux présentant une simple hyperplasie banale adénomateuse et bénigne.

- La densité de PSA = PSA-D.

C'est le taux de PSA total rapporté au volume prostatique déterminé par une échographie par voie endo-rectale. Elle doit être inférieure à 0,15. Ce paramètre permettrait d'atténuer le

Chapitre 3. L'antigène prostatique spécifique (PSA)

facteur lié au volume prostatique, malheureusement, la mesure en elle-même de ce volume présente un taux important d'imprécisions

- La vélocité du PSA = PSA-V.

Elle apprécie la rapidité d'augmentation du PSA au cours de l'année écoulée. Cette croissance doit être étudiée par trois dosages à 3-4 mois d'intervalle. L'idéal est de disposer d'au moins 3 dosages réalisés au cours des 2 années précédentes. Elle n'est indiquée qu'en cas de "zone floue" du PSA (2,5 - 10 ng/ml) et de fraction libre entre 15 et 25%. Le PSA varie physiologiquement de 15 à 25%. Elle doit être inférieure à 0,75 ng/ml/an.

- Le temps de doublement du PSA = PSA – DT.

C'est un concept proche de la PSA - V et en pratique courante très utile.

La vélocité du PSA ou le temps de doublement du PSA s'avèrent être des facteurs prédictifs bien plus fiables que le taux de PSA considéré isolément pour poser une indication d'une biopsie de la prostate ou orienter un patient vers un traitement actif de son cancer de prostate plus que vers une simple surveillance.

Il est parfois utilisé pour suivre la maladie à son stade initial

CHAPITRE 4

PSA et cancer de la prostate

1. Les valeurs normales de PSA rapportées à l'âge

Le PSA est élevé à la naissance, diminue vers 6 mois, puis augmente de nouveau vers l'âge de 10 ans jusqu'à la puberté en relation avec l'évolution du taux de testostérone. Il se stabilise de la puberté jusqu'à environ 50 ans, puis augmente sensiblement avec l'âge en relation avec le volume de la prostate.

A partir de 60 ans, chez un homme cliniquement normal, la concentration sérique du PSA augmenterait d'environ 3,2 % par an.

Certains auteurs préconisent l'interprétation du PSA en fonction de l'âge du patient avant de lui recommander la réalisation de biopsies de la prostate.

La "nouvelle normalité" du PSA serait :

- Entre 40 et 50 ans : PSA < à 2,5 ng/mL.
- Entre 50 et 60 ans : PSA < à 3,5 ng/mL.
- Entre 60 et 70 ans : PSA < à 4,5 ng/mL.
- > 70 ans : PSA < à 6,5 ng/mL.

2. Valeurs diagnostiques et pronostiques du PSA

2.1. Valeurs diagnostiques

- PSA total < 4 ng/ml : bénin et normal;
- PSA total > 10 ng /ml : Risque de cancer est de 80%;
- PSA total > 20 ng : Risque de cancer est de 90%;
- $4 < \text{PSA total} < 10$ ng : le risque de cancer est relativement faible.

Dans le dernier cas, il faut faire un dosage du PSA libre et faire le rapport PSA libre / PSA total :

- Rapport < 15 % : Malin, à faire une biopsie;
- Rapport > 25% : bénin (adénome);
- $15\% < \text{Rapport} < 25\%$: Surveillance de la vélocité (c'est l'augmentation de PSA au fil du temps, traduisant une activité importante des cellules prostatiques), si vélocité > 0.75 ng/ml/an, à faire une biopsie.

2.2. Valeurs pronostiques

Un taux de la PSA > 50 ng /ml signifie que le risque d'extension du cancer au-delà de la capsule prostatique de plus de 80%, avec atteinte des vésicules séminales et des ganglions.

Un taux de la PSA > 100 ng /ml signifie qu'il existe un risque élevé de métastases osseuses.

Le PSA présente un intérêt fondamental au cours de la surveillance d'un malade traité : La baisse du taux de PSA de 80%, est un critère de bonne évolution et d'efficacité thérapeutique. Au contraire, une augmentation du taux de PSA signifie une récurrence.

3. Interprétation des résultats

* La prescription d'un dosage du PSA sérique total suffit en première intention

* La valeur normale pour le PSA total est considérée comme inférieure à 4,0 ng/ml de sang. Certains estiment que cette concentration devrait être abaissée à 2,5 ng/ml afin de détecter plus de cas de cancer de la prostate. D'autres pensent que ceci conduirait à surdiagnostiquer et à surtraiter les cancers qui ne sont pas médicalement significatifs.

* Les patients présentant une concentration de PSA total supérieure à 10,0 ng/ml sont à risque accru de cancer de la prostate (dans plus de 67% des cas, selon l'ACS (American Cancer Society)).

* Les concentrations entre 4,0 ng/ml et 10,0 ng/ml peuvent indiquer un cancer de la prostate (dans plus de 25% des cas, selon l'ACS), l'hyperplasie bénigne de la prostate, ou la prostatite. Ces pathologies sont plus courantes chez les personnes âgées, de même que l'augmentation des PSA.

Cet intervalle de concentrations [4-10] est souvent désigné sous le nom de « zone grise. » C'est dans cette zone que le PSA libre est le plus utile. Quand les patients situés dans la zone grise ont des concentrations de PSA libre diminuées, ils ont une probabilité plus élevée de cancer de la prostate ; quand ils ont des concentrations augmentées de PSA libre, le risque est diminué. Le rapport libre/total peut aider le médecin à décider si une biopsie de prostate doit être effectuée.

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

* Quand le cPSA est employé comme outil de dépistage, des concentrations élevées peuvent indiquer un plus grand risque de cancer de la prostate, alors que les concentrations plus basses indiquent un risque diminué.

* En plus de l'introduction des dosages de PSA libres et de cPSA, on a tenté d'améliorer le dosage du PSA total comme outil de dépistage. Bien qu'aucune de ces tentatives n'ait été encore validée, certains médecins les utilisent. Elles comprennent :

- Vitesse de PSA (vélocité du PSA) : C'est le changement des concentrations de PSA avec le temps. Si le PSA continue à augmenter de manière significative avec le temps (après 3 années ou plus), il est alors plus probable qu'un cancer de la prostate soit présent. S'il s'élève rapidement, le patient peut avoir une forme plus agressive de cancer.

- Temps de doublement de PSA. C'est une autre version de la vitesse de PSA. Elle mesure avec quelle vitesse la concentration de PSA double.

- Densité de PSA : une densité de PSA supérieure au seuil de 15% serait plus suspecte de correspondre à un cancer de prostate à la réserve près que l'estimation du volume prostatique par échographie est très variable et dépendante de l'opérateur :

1 g d'adénome sécrète environ 0.3 ng/ml de PSA

1g de cancer sécrète environ 3 ng/ml de PSA

- Valeurs de PSA en fonction de l'âge. Depuis longtemps on sait que le PSA augmente naturellement avec l'âge; il faut donc établir des intervalles de valeurs normales en fonction de l'âge.

*Au cours du traitement pour le cancer de la prostate, la concentration de PSA devrait commencer à baisser. À la fin du traitement, il devrait être à un niveau très bas ou indétectable dans le sang. Si les concentrations ne chutent pas à des niveaux très bas, c'est que le traitement n'a pas été entièrement efficace. Après traitement, le dosage de PSA est réalisé à intervalles réguliers pour surveiller la récurrence de cancer. Puisque même les augmentations faibles peuvent être significatives, les patients doivent faire exécuter leurs dosages de

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

surveillance de PSA par le même laboratoire de sorte que les variations de dosages soit minimales. (Voir figure. 6)

4. Intérêt du ratio PSA_L/PSA_T

Le PSA (Antigène spécifique de la prostate) existe dans le tissu prostatique normal à taux faible et est présent à taux plus élevé dans le tissu hyperplasique bénin et cancéreux.

La valeur seuil a été fixée à 4 ng/ml. Cependant, les cliniciens se heurtent à deux problèmes :

- le manque de discrimination entre cancer et adénome lorsque le PSA total est compris entre 4 à 10 ng/ml puisque 1/4 des hommes ayant un PSA dans cette fourchette ont un cancer ; cela implique donc que 3 sur 4 biopsies prostatiques faites sur ce seul test sont inutiles.

(Manque de spécificité)

- d'autre part, certains patients dont le dosage est "normal" peuvent être atteints de cancer (manque de sensibilité) Rappelons que 25 % des cancers de la prostate peuvent être associés à une anomalie du toucher rectal sans élévation du PSA.

Afin d'améliorer ces performances, différents éléments ont été pris en compte notamment

« Le ratio PSA libre / PSA total »

Plusieurs formes de PSA sont retrouvées dans le sérum. Environ 60 à 95% du PSA est complexé avec l'alpha-1-antichymotrypsine et l'alpha-2-macroglobuline, et 35 à 40 % du PSA est considéré comme libre (alors qu'il est pratiquement complètement sous forme libre dans le liquide séminal).

Le rapport PSA libre / PSA total est diminué de façon significative chez les hommes atteints de cancer de la prostate (tout le PSA est sous forme lié). La prise en compte de ce rapport permet d'améliorer la spécificité de l'élévation du taux de PSA entre 4 et 10 ng/ml.

Cependant, ce rapport doit être fait à distance d'un examen urologique (toucher rectal, cystoscopie, biopsie) puisque le pourcentage de PSA libre relargué au décours de ces examens augmente de façon nette et modifie la signification de cet indice (à la différence du PSA total qui n'est guère modifié par le seul TR).

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

Le niveau du rapport du PSA libre / PSA total qui permettrait de séparer de façon claire les pathologies bénignes des pathologies cancéreuses est encore incertain. Au-dessous de 10%, le taux plaide pour un cancer de la prostate. Au-dessus de 25%, le taux plaide plutôt en faveur d'une hyperplasie bénigne. Mais, il reste une marge importante.

Cependant, comme il s'agit d'un test simple, ce rapport PSA libre / PSA total est souvent utilisé par les urologues.

En Pratique, que faire ?

□ Si le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml, le PSA libre doit être dosé et le rapport PSA libre / PSA total < à 25 % (seuil de sensibilité maximale) doit orienter vers une biopsie prostatique. (Voir figure. 7)

□ Si le PSA total est compris entre 2 et 4 ng/ml, en fonction du contexte clinique et de la vélocité du PSA, c'est à dire la cinétique d'augmentation du PSA (élévation supérieure à 20 % par an) le PSA libre peut être dosé. Dans ce cas, le ratio PSA libre / PSA total < à 10 % (seuil de spécificité maximale) doit orienter vers une biopsie prostatique.

□ Si le PSA total est supérieur à 10 ng/ml, le dosage du PSA libre n'a plus d'intérêt.

Le tableau suivant permet de juger du risque de cancers de la prostate chez les hommes ayant un toucher rectal normal et un taux de PSA entre 4 et 10 ng/ml.

% PSA libre	50-64 ans	65-75 ans
0% -10%	56%	55%
10% -15%	24%	35%
15% -20%	17%	23%
20% -25%	10%	20%
>25%	5%	9%

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

La plupart des patients atteints d'un cancer de la prostate ont un taux de PSA libre inférieur à 15%, alors que la proportion de sujets sains (ou adénomateux) est faible avec cette proportion. A l'inverse un taux supérieur à 25% exclut pratiquement un cancer de la prostate. On voit que pour un taux de 14%, près de 50% des cas sont des cancers de la prostate. (Voir figure. 8)

Conclusion

Le PSA libre est utile au dépistage du cancer de la prostate, il économise des biopsies inutiles. En pratique quotidienne, son usage peut être indiqué lorsque le toucher rectal est normal et que le PSA total est supérieur à la normale pour l'âge et inférieur à 10 ng/ml (permettre une meilleure discrimination entre cancer et HBP dans cette intervalle)

Remarque

Le rapport PSA libre / PSA total n'a en effet aucune signification en première intention. Il ne peut être utile que pour les patients dont le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml et est particulièrement indiqué chez les patients qui ont eu une première série de biopsies, qui n'ont pas révélé de cancer et qui ont un PSA entre 4 et 10 ng/ml.

5. Utilisation du PSA comme outil de dépistage

L'avènement du dosage du PSA à la fin des années 80 a ouvert la voie au dépistage du cancer de la prostate. Le PSA est une glycoprotéine de 237 acides aminés appartenant à une famille de protéases, les kallikréines dont la synthèse est induite par les androgènes. Il est sécrété quasi exclusivement par les cellules épithéliales des acini de la prostate. Il est donc spécifique d'un organe, la prostate, et non d'une maladie, le cancer de la prostate. Cela explique qu'il soit présent dans le plasma des hommes à des taux de l'ordre du ng / ml et pratiquement indétectable chez la femme ou l'homme après prostatectomie totale. Le PSA circulant existe sous deux formes, libre (10-40 %) et complexé à l' α -1-antichymotrypsine (90-10 %). Des progrès techniques récents ont permis d'identifier aussi dans le plasma le pro PSA (précurseur inactif du PSA auquel il donne naissance après libération des 7 acides aminés N-terminaux) et les produits de dégradation du PSA par clivage enzymatique (essentiellement, les peptides 1-145 et 1-183). Le dosage du PSA utilise habituellement deux anticorps, un de capture qui se fixe sur le PSA et un de marquage qui permet de reconnaître le complexe formé. La fiabilité des résultats a été accrue par un étalonnage standardisé comportant un mélange de PSA libre et de PSA lié pour se rapprocher des conditions physiologiques. Les coefficients de variation du dosage varient autour de 10% [12]. Les résultats doivent être

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

régulièrement contrôlés par le dosage d'échantillons témoins. La question essentielle reste celle du taux de PSA total assurant la meilleure spécificité (pourcentage de sujets ayant un test négatif qui sont indemnes de cancer) et sensibilité (pourcentage de sujets atteints parmi ceux ayant un test positif). Ces deux paramètres varient en sens inverse, c'est-à-dire que si on abaisse le seuil, on diminue la spécificité et on augmente la sensibilité. Le problème se complique du fait que ce seuil idéal varie avec l'âge. Pendant plusieurs années, une concentration de PSA total de 4 ng / ml a été considérée comme la limite supérieure de la normale, la zone entre 4 et 10 ng / ml étant celle de la suspicion et celle au-delà de 10 ng / ml celle d'une forte probabilité, surtout en l'absence d'un gros adénome. Le taux seuil de 4 ng / ml laisse échapper un nombre non négligeable de cancers chez les sujets jeunes et, inversement, seule une fraction minoritaire (25 % environ) des sujets avec un taux de PSA entre 4 et 10 ng / ml ont une biopsie positive.

C'est à cause de ces limites que des essais ont été accomplis pour améliorer la validité de la méthode. Ces essais sont de quatre ordres :

- 1- Ajuster le taux seuil à l'âge- Faire varier le seuil du taux de PSA avec l'âge est justifié par l'augmentation du volume de la glande en rapport avec la fréquence croissante de l'hyperplasie bénigne avec les années. Pour cette raison, il a été proposé de diminuer le taux seuil du PSA total à 2,5 ng / ml entre 40 et 49 ans et de l'élever à 6,5 ng / ml entre 70 et 79 ans. Il est probable que ces chiffres continueront à faire l'objet de débats et seront sujet à révision ;
- 2- Rapporter le taux de PSA au volume de la prostate- C'est la « densité » du PSA qui ajuste le taux de PSA au volume de la prostate estimé par échographie ;
- 3- Suivre l'évolution du taux de PSA. La cinétique du PSA est essentielle parce que la concentration de ce marqueur augmente plus vite chez les malades atteints de cancer que chez les sujets normaux et ceux atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate. Mesurer cette cinétique suppose trois dosages consécutifs sur une période de 18 mois à 2 ans effectués dans le même laboratoire. Un accroissement de plus de 0,75 ng / ml et / an permettrait d'obtenir une meilleure sensibilité de 72% tout en conservant une spécificité de 90% ;
- 4- Mettre au point le dosage de nouveaux marqueurs (13). La mesure séparée des concentrations de PSA libre et lié permettrait de mieux discriminer cancer et hyperplasie

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

aux taux intermédiaires de 4 à 10 ng / ml. La fraction de PSA libre par rapport au PSA total est plus basse chez les malades atteints de cancer que chez ceux ayant un adénome, le seuil habituellement admis pour le rapport PSA libre sur PSA total étant de 0,15 avec une zone d'incertitude entre 0,15 et 0,25. Inversement, il est possible de mesurer le PSA lié à l' α -lantichymotrypsine; mais, la technique récemment introduite n'a pas un recul suffisant pour être convenablement évaluée. Enfin, ces dernières années, de nouveaux marqueurs dérivés du PSA sont apparus. Il s'agit du dosage du pro PSA (forme immature) et du rapport PSA clivé sur PSA mature. Des résultats récents concernant cette dernière technique semblent encourageants. Un rapport supérieur à 6,5% ferait craindre un risque particulier de cancer.

Le dosage de PSA apparaît ainsi comme un outil utile, mais imparfait. Son coût est raisonnable (cotation : B70 correspondant à la somme de 19 euros). Les questions qui se posent sont donc : 1- Faut-il l'associer à d'autres examens pour renforcer sa puissance prédictive ? 2- Que faut-il faire en réponse à la découverte d'un taux de PSA élevé ? 3- Doit-on préférer le « libre accès », c'est-à-dire des prescriptions de routine non étayées par des indications précises ou le dépistage organisé ? Il est clair que la demande de dosage de PSA doit être proposée en même temps qu'un examen clinique comportant un toucher rectal. En cas d'anomalie au toucher rectal et / ou de concentration de PSA élevée, un avis spécialisé par un urologue est souhaitable. En effet, celui-ci jugera de l'intérêt de répéter les dosages pour étudier la cinétique du PSA ou, plus souvent, de la nécessité d'une échographie endorectale et d'une biopsie. Ce dernier examen est indispensable pour affirmer le diagnostic de cancer de la prostate. Il est réalisé sous contrôle échographique par voie endorectale. Les prélèvements, au nombre d'au moins six, seront répartis dans toute la glande. Le diagnostic histopathologique peut être difficile [14]. Aussi, l'examen histologique doit-il être effectué par un praticien familier avec cette pathologie et son résultat éventuellement confirmé par un deuxième anatomopathologiste.

La réponse à la question du « dépistage individuel » versus le « dépistage organisé » reste ouverte. Actuellement, le dosage de PSA est entré dans la routine clinique avec 1 200 000 dosages par an [15]. Il existe une demande accrue des malades à leur médecin. Le temps n'est donc plus à une discussion théorique sur la nécessité du dosage, mais le débat doit porter sur ses indications et les conclusions à tirer des résultats obtenus. Dans ce contexte, des programmes de dépistage dans la population à risque après sensibilisation du public par les médecins généralistes sont déjà entrepris au plan départemental ou régional. Un nouveau

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

procédé, récemment mis au point, le dosage de PSA sur buvard ne nécessite pas une prise de sang par voie intraveineuse et pourrait donc être adapté au dépistage organisé.

6. Utilisation du PSA dans la stadification du cancer de prostate

Stamey avait cru démontrer un parallélisme étroit entre le taux de PSA et le volume-local ou métastatique-du cancer, parallélisme qui pouvait faire espérer que le taux de PSA sera prédictif du stade du cancer (Tableau), par exemple chez des patients atteints de cancer de stade T1-2a, le taux de PSA est de 12 ng/mL contre 25 ng/mL pour des stades T2b, 40 ng/mL pour les stades T2c, 102 ng/mL pour les stades T3-4 et de 101 à 565 ng/mL pour les stades N+M+.

Malheureusement, les études statistiques sur lesquelles se fondait cette assertion se sont révélés fausses, et l'auteur a dû faire publiquement machine arrière. Il n'avait toutefois que partiellement tort : En effet, des études faites sur les pièces de prostatectomie montrent que la « densité du PSA néoplasique » serait un bon indicateur du caractère localisé ou non de la tumeur.

Bien entendu, cette donnée ne peut être déterminée qu'à partir des pièces de prostatectomie radicale, voit sa portée pratique considérablement limitée!

Ces études ont néanmoins permis à Partin d'établir une sorte de « nomogramme », permettant de connaître la probabilité de trouver un cancer localisé en fonction du taux de PSA. Toutefois, pour avoir une sensibilité acceptable, il faut ajouter comme entrées à ce nomogramme la stadification clinique, apportée par les données subjectives et peu fiables du toucher rectal, et le grade histologique biopsique, ce qui limite considérablement l'intérêt de cette méthode. On peut toutefois considérer, sur un plan pratique, qu'il est peu probable de se trouver face à une teneur localisée intra-prostatique si le taux de PSA dépasse 20ng/ml ou le score de Gleason dépasse 6.

D'autres tentatives -plus discutables car ayant un but essentiellement économique- sont apparues aux Etats-Unis pour déterminer à partir de quel taux de PSA il était licite de ne pas faire de lymphadenectomie, voire de scintigraphie osseuse de stadification. Leurs conclusions sont que le risque de métastases ganglionnaires est très faible pour un PSA < 5ng/ml et celui de métastases osseuses pour un taux de PSA < 10mg/ml est inférieur à 0,5%. On pourrait donc éviter de réaliser les examens les recherchant ; cela permettrait de diminuer le coût des traitements par prostatectomie radicale de 70 millions de dollars par an.

Toutefois la réalisation d'un traitement potentiellement curateur d'un cancer sans stadification correcte va à l'encontre des règles admises en cancérologie. Ce chiffre permet bien entendu d'insister sur l'inutilité de ces techniques si un traitement curateur n'est pas envisagé, en raison d'un âge trop élevé, par exemple.

7. Utilisation du PSA comme marqueur d'un cancer déjà traité

Un marqueur tumoral doit avoir une variation parallèle à la masse tumorale lors du traitement de celle-ci : devenir indétectable en cas de réponse complète, diminuer en cas de réponse partielle, et remonter en cas de récurrence de la maladie.

Le PSA répond à cette définition, à quelques réserves près, à vrai dire d'assez faible importance :

-Il existe une sécrétion extra prostatique très faible de PSA ou de substances PSA like dans les glandes salivaires et les tumeurs hépatiques ou pancréatiques

-Le PSA est androgéno-dépendant et chutera d'autant plus que la testostérone aura été abaissée parallèlement expliquant la moindre chute du PSA entraînée par la monothérapie aux anti-androgènes non stéroïdiens qui n'abaisse pas la testostérone :

-Les cellules indifférenciées expriment peu ou pas le PSA et l'on peut voir des progressions à vrai dire au stade tardif sans augmentation du PSA.

Cela étant admis, les variations du PSA dépendent bien des variations de la maladie en fonction du traitement appliqué ; et la récurrence « biologique » déterminée par l'augmentation du PSA précède la progression clinique de plusieurs années.

- **Après prostatectomie radicale**

Un mois après l'intervention, le PSA doit être indétectable et tant qu'il le restera, on pourra considérer le patient comme guéri. La persistance d'un taux de PSA détectable à un mois évoque plus de métastases occultes passées inaperçues qu'une récurrence locale. Il en est de même pour un PSA apparaissant précocement dans les six premiers mois après avoir été initialement indétectable, et ce d'autant qu'un temps de dédoublement rapide, inférieur à un an, se fait jour.

- **Après radiothérapie curative**

Le PSA va baisser rapidement dans les trois premiers mois pour atteindre son nadir vers le sixième mois, il ne semble pas que la rapidité de la baisse du PSA ni le taux de nadir soient prédictifs de l'efficacité du traitement. En revanche, toute remontée, même minime, du taux de PSA signe la récurrence néoplasique.

- **Après hormonothérapie**

Bien que ce traitement ne soit considéré que comme palliatif, on peut voir le PSA devenir indétectable pour des durées prolongées. La chute du PSA à des taux inférieurs à 4 ng/ml après trois mois de traitement a un caractère pronostique. La médiane de survie du groupe répondeur étant alors augmentée de 14 mois. La remontée du PSA, dans ce cas, traduit une reprise évolutive qui peut être longtemps asymptomatique.

Un phénomène curieux, appelé « syndrome de suppression des anti-androgènes », a été observé chez les patients ayant été traités par blocage androgénique combiné (castration + anti-androgène) : 50 pr 100 des patients dont le PSA progressait enregistraient une chute d'environ 50 pr 100 du taux de PSA pour une durée médiane de six mois, la prescription d'un autre anti-androgène lors de la remontée du PSA permettant d'obtenir à nouveau une réponse. L'explication de ce syndrome se trouve sans doute dans la mutation du récepteur prostatique aux androgènes. Il semble en outre que la réponse soit plus un phénomène biologique avec simple diminution du taux de PSA que proprement clinique avec réponse objective.

8. Utilisation du PSA comme outil de surveillance et suivi après traitement

Un cancer de la prostate localisé peut être traité selon des modalités multiples, que l'on peut classer en chirurgicales (prostatectomie radicale par voies différentes ou sous coelioscopie) ou physiques (radiothérapies diverses, curiethérapies de modalités variées, traitement par haute-fréquence ou cryothérapie).

On a déjà vu, comment le PSA descendait à un rythme varié selon la modalité thérapeutique utilisée (descente quasi immédiate en cas de chirurgie, descente plus progressive en cas de radiothérapie).

Il n'y a aucune preuve de l'efficacité d'une surveillance biologique ou clinique sur la survie des malades qui récidivent après traitement local. Cependant, on sait que pratiquement tous

les cas de récurrence locale ou de métastases à distance sont précédés par une phase d'augmentation du taux de PSA.

Un premier dosage du taux de PSA total sérique est recommandé dans les trois mois après traitement. En cas de PSA détectable, il est recommandé de pratiquer un contrôle à trois mois pour confirmer l'élévation et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA (PSADT).

8.1. Buts de la surveillance

En cas de récurrence purement locale, on peut espérer être encore curatif. Il peut être intéressant d'utiliser l'autre alternative thérapeutique (c'est-à-dire une radiothérapie de rattrapage après échec local d'une prostatectomie, prostatectomie ou technique par hautes fréquences en cas d'échec de la radiothérapie localisée ou de la curiethérapie). Certes, on risque d'accumuler les effets toxiques, mais il est possible qu'on améliore la survie des malades. On leur évite aussi les inconvénients d'une castration précoce.

En cas de récurrence métastatique, le traitement devient palliatif : c'est la déprivation hormonale, que ce soit une castration chirurgicale ou chimique (ou un traitement anti-androgène). Il convient d'y associer toutes les thérapeutiques palliatives comme la radiothérapie, les antalgiques, etc

8.2. Les techniques de surveillance : rôle du PSA

- Après prostatectomie radicale

Quand il n'y a pas de cancer résiduel, le PSA est indétectable à partir du premier mois après l'intervention inférieure à 0,1ng/ml (ou inférieur à 0,07ng/ml) pour les méthodes de dosage hypersensible et inférieure à 0,2ng/ml pour les autres méthodes. Lorsqu'existe une récurrence, on observe une augmentation du taux de PSA, d'abord dans les limites de la normalité classique (mais, dans le cas présent, le malade n'a plus aucune sécrétion prostatique), puis de plus en plus importante. Il existe, en moyenne, au moins 12 mois voire 18 mois entre la récurrence biologique et les signes cliniques. Il y a un consensus pour définir la récurrence en cas de valeur de PSA supérieure à 0,2ng/ml confirmée à deux dosages successifs. La pente de l'augmentation permettrait de distinguer le lieu de récurrence : en cas de récurrence locale, on observerait une augmentation lente du taux de PSA (< 0.75 ng/ml), alors qu'une évolution métastatique se manifesterait par une augmentation rapide du taux de PSA.

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

On a pris l'habitude de proposer un taux de PSA tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 5 à 7 ans après prostatectomie.

- Après radiothérapie externe

La valeur du PSA peut s'abaisser après un délai moyen d'un à deux ans jusqu'à une valeur inférieure à 1ng/ml (prédictive de survie sans récurrence). Le nadir (c'est-à-dire le creux de la décroissance) est important pour prédire une rémission clinique de longue durée. Une récurrence biologique après radiothérapie est définie par une valeur de PSA augmentant de 2ng ou plus au-dessus du nadir de PSA. La pente de décroissance est également très indicative : une chute rapide serait un facteur de bon pronostic, mais certains malades mettent près de deux années avant de voir le taux revenir à la normale.

La récurrence biologique précède également la rechute clinique. A signaler qu'il faut un temps non négligeable pour que les biopsies deviennent négatives après radiothérapie (en moyenne, il est peu utile de proposer une biopsie prostatique avant au moins deux ans). Il n'y a pas d'intérêt bien net à proposer une biopsie en l'absence d'élévation des PSA pour vérifier la stérilisation par la radiothérapie.

Il existerait aussi une différence de rythme d'augmentation selon la localisation de la récurrence (locale ou métastatique).

- Après curiethérapie

La régression du PSA est lente, permettant l'obtention du nadir entre deux et quatre ans, voire au-delà. Dans la série de Deger et al. de 230 patients, la médiane du PSA était à 12,8ng/ml avant traitement combiné par radiothérapie externe et curiethérapie et la médiane de PSA était à 0,47ng/ml à deux ans et continuait à s'abaisser à cinq ans à 0,18 ng/ml.

- Après HIFU (Ultrasons focalisés de haute intensité)

La moyenne du PSA était de $5,67 \pm 2,47$ ng/ml avant traitement et la moyenne du nadir du PSA était de $0,49 \pm 0,91$ ng/ml obtenue à cinq mois. Dans . Après traitement par HIFU en situation de rattrapage dans les suites d'une récurrence post-radiothérapie externe, la moyenne du PSA était de $7,73 \pm 8,10$ ng/ml avant traitement et le nadir du PSA obtenu à trois mois était inférieur à 0,5ng/ml pour 61 % des patients.

Chapitre 4. PSA et cancer de la prostate

- Après traitement hormonal

Le nadir du PSA est un facteur pronostic important. La valeur du nadir du PSA est corrélée au temps de survie sans récurrence. Après traitement hormonal, le PSA s'abaisse à un taux variable en trois à six mois, le taux le plus bas observé (qui peut aller jusqu'à un taux indétectable) a une valeur pronostique sur la survie sans récurrence. L'abaissement du PSA est observé pendant une durée moyenne de 18 à 24 mois, puis survient une réaugmentation du taux, ce qui définit l'hormono-indépendance. Quand le taux de PSA continue à augmenter après une deuxième ligne d'hormonothérapie, on parle d'hormonorésistance. Un bilan d'extension par imagerie abdominopelvienne et scintigraphie osseuse est indiqué à partir d'un taux de PSA supérieur à 10ng/ml chez un homme non traité et d'un taux de PSA supérieur à 1ng/ml en situation d'hormonorésistance. En cas d'hormonorésistance, la récurrence biologique peut précéder de plusieurs mois la récurrence clinique (douleurs osseuses, nouveaux foyers de fixation scintigraphique). En effet, une récurrence métastatique est toujours associée à une élévation première du PSA, sauf pour de très rares tumeurs indifférenciées pour lesquelles le PSA peut rester indétectable.

8.3. Modalités du dosage de PSA

Un dosage du taux de PSA total sérique est recommandé dans les trois mois après le traitement. Le dosage du PSA total doit être semestriel pendant les trois premières années et annuel ensuite si le taux de PSA total est à un taux indétectable ou stable. En cas de PSA détectable, il est recommandé de pratiquer un contrôle à trois mois pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA.

Le dosage du PSA ultrasensible (seuil de détection biologique inférieur à 0,07ng/ml) permet de dépister la récurrence biologique plus précocement (de neuf mois à un an) chez des patients traités dans une option curative.

Le dosage du PSA libre n'a pas d'indication dans le suivi, toute élévation du PSA total étant spécifique de la présence d'un cancer résiduel.

CHAPITRE 5

Les nouveaux marqueurs du cancer de la prostate

Les faiblesses du PSA comme marqueur diagnostique des formes précoces du cancer de la prostate, font rechercher de nouveaux marqueurs plus performants dans cette indication, certains dosables dans le sang ou dans les urines après massage prostatique. Quelques uns de ceux-ci sont présentés ici, leur intérêt clinique est encore au stade de la recherche, mais certains pourraient être émergés en adjonction ou en remplacement du dosage du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate.

1. Marqueurs « prostate spécifique »

1.1. La kallibréine humaine de type 2 :hK2

La hK2, comme le PSA hK3, appartient à la famille de 14 membres identifiés à ce jour présentant une forte homologie de structure. Ainsi hK2 présente une homologie de séquence d'acides aminés de 78pr 100 avec le PSA. Comme le PSA, la hK2 est sécrétée dans la prostate sous le contrôle des androgènes, elle présente une activité protéasique sur les protéines de liquide séminal et se lie aux inhibiteurs de protéase. Dans le sérum, l'hK2 existe sous une forme libre (80-90 pr 100) prépondérante et une forme liée essentiellement à l'ACT(4-19 pr 100. Sa concentration dans l'éjaculation ne représente cependant que 0,1 à 1 pr 100 de la concentration de PSA. Dans le sérum, le taux d'hK2 représente moins de 3 pr 100 de celui du PSA. Son élévation serait associée à la présence de cancers de la prostate agressifs. L'étude du rapport hK2/fPSA permettrait de différencier les élévations du taux de PSA total chez les patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate des patients ayant un cancer de la prostate.

1.2. Le PCA3

Le PCA3 (prostate cancer gène 3) est un marqueur génique que l'on croit être utile pour limiter le nombre de biopsies de la prostate et plus précis pour la détection du cancer de la prostate que le test diagnostique actuellement utilisé, le test PSA.

Le test PCA3 (gène DD3/PCA3) est le premier « test commercial» (après le PSA) disponible pour la clinique, basé sur la recherche d'ARN dans les urines. Le test PCA3, quantifie les ARN messenger de PCA3 et ceux issus du gène du PSA, le test est considéré comme anormal si le score PCA3 (ratio PCA3/PSA mRNA \times 103) est supérieur à 35.

Contrairement au PSA, les résultats du test PCA3 ne sont pas élevés lorsqu'un homme souffre d'une maladie qui fait augmenter le volume de la glande prostatique, par exemple une

hypertrophie bénigne de la prostate ou HBP. La revue UROLOGY® publiait, en mars 2007, un article qui concluait que la « spécificité élevée et le taux d'information du test PCA3 suggéraient qu'il pourrait jouer un rôle important dans le diagnostic du cancer de la prostate » (Voir figure. 9 et 10)

1.3. Les PAP (phosphatases acides prostatiques)

Le marqueur biologique du cancer de la prostate étendu est représenté par les PAP.

La phosphatase acide prostatique(PAP) est une sialoglycoprotéine composée de deux sous-unités identiques. Les phosphatases acides sont présentées dans la plupart des tissus de l'organisme mais en quantités infimes par rapport aux taux dans le tissu prostatique. On considère que l'activité de la phosphatase acide dans la prostate est environ mille fois plus importante que dans les autres organes. Au sein du tissu prostatique, les PAP sont localisées à l'épithélium glandulaire et secrétées dans la lumière des glandes.

Paradoxalement, on note en cas de cancer une baisse de la concentration des phosphatases acides dans le tissu prostatique et, en même temps, une augmentation de concentration dans le sérum. Ce phénomène n'est pas clairement expliqué. L'augmentation de la concentration sérique est peut-être due au volume plus important de la prostate tumorale et des lésions métastatiques, mais sans doute s'explique-t-elle plus volontiers par l'existence d'un certains nombre de facteurs qui favorisent une libération importante de l'enzyme dans la circulation : obstruction des canaux prostatiques, envahissement des vaisseaux lymphatiques, extension de la tumeur au-delà de la capsule.

Le dosage des PAP peut être réalisé par deux méthodes : enzymatique et immunologique

L'utilisation du dosage des PAP dans le bilan d'extension s'explique par le fait que, dans le cancer de la prostate étendu, les phosphatases acides prostatiques sont élevées et cette élévation est parallèle à l'extension de la maladie.

On a essayé d'utiliser le dosage des phosphatases acides prostatiques (PAP) comme méthode de dépistage du cancer de la prostate, mais en fait, lorsqu'une hyperphosphatasémie acide a été mise en évidence, elle correspondait en pratique, toujours ou presque, à un cancer métastaté

En définitive, une augmentation franche et permanente de la phosphatasémie acide est hautement suggestive d'un cancer de prostate qui a dépassé les limites de la glande.

2. Marqueurs de la transformation maligne

Les techniques d'amplification de séquences spécifiques d'ADN(PCR) ou d'ARN(RT-PCR), de séquençage ou d'hybridation in situ (FISH) ont permis d'identifier dans les cellules tumorales prostatiques des altérations moléculaires fréquentes et récurrentes (instabilité génétique, télomérase). Ces altérations peuvent être retrouvées dans les cellules issues de sécrétions prostatiques, obtenues après massage prostatique. Parmi celles-ci, la détection des instabilités génétiques apparaît supérieure en termes de valeur prédictive de biopsie positive ou négative par rapport au ratio fPSA/tPSA pour le diagnostic précoce des cancers.

3. Autres marqueurs

- Un test, en cours d'expérimentation, pourrait aider au dépistage précoce du cancer de la prostate, il s'agit du test EPCA-2 (Early Prostate Cancer Antigen-2) qui mesure le taux de la protéine ERCA-2 dans le sang.
- Sur des échantillons de tumeurs de la prostate prélevés sur des hommes de type afro-américain et caucasien, les chercheurs ont découvert que deux protéines étaient surproduites dans 90 pr 100 des cellules tumorales des afro-américains sujets de l'étude. Ces protéines structurales, appelées hnRNP-H1 et SAFB-2, comportent en partie la matrice nucléaire, le maillage moléculaire qui sert de « squelette » au noyau d'une cellule.
- D'autres marqueurs urinaires sont en cours d'évaluation tels que TMPRSS2:ERG, GOLPH2, SPINK1, AMACR, TFF3 et ERG [Laxman Cancer Res 2008]. De façon individuelle, ces marqueurs sont supérieurs au PSA ou équivalent au score PCA3 mais il est possible d'associer le résultat de plusieurs marqueurs afin d'améliorer les spécificités. Actuellement, ces tests restent dans le domaine de la recherche.

4. Marqueurs du risque de cancer de la prostate

En dehors des facteurs familiaux de susceptibilité au cancer de la prostate, certains paramètres biologiques ont été proposés pour définir des populations à risque et augmenter la sensibilité du dosage du PSA pour les valeurs basses du PSA (inférieur à 4 ng/ml), par exemple, les taux IGF-1 et d'IGFBP-3 peuvent déterminer des groupes à risque pour des patients à PSA inf à 3 ng/ml mais il n'existe pas de valeur seuil définie.

1. NOM ET DESTINATION

PSA-RIACT est une trousse pour le dosage radioimmunologique de l'antigène spécifique de la prostate dans le sérum ou le plasma.

2. INTRODUCTION

Le PSA (antigène spécifique de la prostate) est une protéase à sérine du groupe des kallikréines, retrouvée presque exclusivement dans la prostate. C'est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 34 000 D qui joue un rôle majeur dans la liquéfaction du liquide séminal. Le PSA circule dans le sérum à la fois sous forme libre et sous forme complexée à des anti-protéases : l' α 1 antichymotrypsine (PSA-ACT) et l' α 2 macroglobuline. Les dosages conventionnels du PSA mesurent indifféremment les deux formes PSA et PSA-ACT (PSA total). Alors qu'une très faible quantité de PSA total est présente dans le sérum des hommes indemnes de toute pathologie, des taux sériques élevés sont retrouvés en cas d'hyperplasie bénigne, de prostatite et surtout de cancer de la prostate y compris dans les stades précoces (stade A). Le dosage de PSA doit être interprété en tenant compte du toucher rectal. Au seuil de 4 ng/ml, la sensibilité du dosage de PSA permet son utilisation dès le diagnostic de cancer de la prostate et pendant toutes les étapes de la maladie : établissement du stade, évaluation du volume tumoral, réponse à la thérapeutique en particulier après chirurgie, pronostic et pendant l'intervalle libre pour la détection précoce des rechutes.

3. PRINCIPE

La trousse PSA-RIACT repose sur le principe « sandwich » sur phase solide. Deux anticorps monoclonaux ont été préparés contre deux sites antigéniques différents du PSA. Le premier est fixé sur la phase solide (tube revêtu), le second marqué à l'iode 125 est utilisé comme traceur. Les molécules de PSA présentes dans les standards ou les échantillons à tester sont prises en « sandwich » entre les deux anticorps. L'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage, il ne reste donc plus sur le tube revêtu que le complexe anticorps fixé/antigène/anticorps marqué. La radioactivité liée au tube est proportionnelle à la quantité de PSA initialement présente dans l'essai.

4. REACTIFS

Chaque trousse contient les réactifs suffisants pour 100 tubes. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette extérieure.

REACTIFS	QUANTITE	CONSERVATION
TUBES REVETUS: prêts à l'emploi. Anticorps monoclonal anti-PSA fixé au fond du tube.	2 boîtes de 50 tubes	2-8°C jusqu'à la date de péremption du traceur. Les tubes revêtus sortis de leur boîte et non utilisés doivent être stockés dans le sachet plastique fourni dans la trousse.
ANTI-PSA 125 I: prêt à l'emploi. Anticorps monoclonal anti-PSA 125I, tampon, albumine bovine, azoture de sodium, colorant rouge, immunoglobulines de souris non immunisées. ≤370 kBq (≤ 10 μ Ci).	1 flacon de 32 ml	2-8°C jusqu'à la date de péremption du traceur.
STANDARD 0: prêt à l'emploi. Sérum humain, azoture de sodium.	1 flacon de 5 ml	2-8°C jusqu'à la date de péremption du traceur.
STANDARDS: prêts à l'emploi. PSA humain, sérum humain, azoture de sodium. 1 - 5 - 20 - 50 - 100 ng/ml*.	5 flacons de 0,5 ml	2-8°C jusqu'à la date de péremption du traceur.
CONTROLE: prêt à l'emploi. PSA humain**, sérum humain, azoture de sodium.	1 flacon de 0,5 ml	2-8°C jusqu'à la date de péremption du traceur.
TWEEN 20: solution concentrée. Diluer 9 ml de Tween 20 dans 3 litres d'eau distillée. Agiter doucement.	1 flacon de 10 ml	2-8°C jusqu'à la date de péremption du traceur. Après dilution conserver dans un récipient bouché maximum 15 jours.
SACHET PLASTIQUE	1	

(*) Les valeurs indiquées ci-dessus sont les valeurs cibles ; les valeurs réelles de chaque standard sont indiquées sur les étiquettes.

L'équivalence par rapport à la référence Internationale (1^{er}. IS 96/670) a été mesurée à 1,1 avec une incertitude de +/- 10%.

(pour obtenir des valeurs exprimées en unités internationales, il faut multiplier les résultats obtenus avec le kit CISBIO par le facteur : 1,1).

(**) Les valeurs réelles des limites d'acceptation sont indiquées sur l'étiquette du flacon. **Tous les réactifs après avoir été ouverts et non utilisés, devront être conservés comme indiqué ci-dessus et utilisés avant la date de péremption indiquée sur la trousse.**

5. PRECAUTIONS D'EMPLOI**5.1. Mesures de sécurité**

Les matières premières d'origine humaine contenues dans les réactifs de cette trousse ont été testées avec des trousse agréées et trouvées négatives en ce qui concerne les anticorps anti-HIV 1, anti-HIV 2, anti-HCV et l'antigène HBs. Cependant aucune méthode d'analyse ne permet à ce jour de garantir totalement qu'une matière première d'origine humaine soit incapable de transmettre l'hépatite, le virus HIV, ou toute autre infection virale. Aussi faut-il considérer toute matière première d'origine humaine, y compris les échantillons à doser, comme potentiellement infectieuse.

Ne pas effectuer les pipetages à la bouche. Ne pas fumer, boire ou manger dans les locaux où l'on manipule les échantillons ou les réactifs. Porter des gants à usage unique pendant la manipulation des réactifs ou des échantillons et se laver soigneusement les mains après. Eviter de provoquer des éclaboussures.

Eliminer les échantillons et décontaminer tout le matériel susceptible d'avoir été contaminé comme s'ils contenaient des agents infectieux. La meilleure méthode de décontamination est l'autoclavage pendant au moins une heure à 121,5°C.

L'azoture de sodium peut réagir avec les canalisations de plomb et de cuivre pour former des azotures de métaux fortement explosifs. Lors de l'évacuation des déchets, les diluer abondamment pour éviter la formation de ces produits.

5.2. Règles de base de radioprotection

Ce produit radioactif ne peut être reçu, acheté, détenu ou utilisé que par des personnes autorisées à cette fin et dans des laboratoires couverts par cette autorisation. Cette solution ne peut en aucun cas être administrée ni à l'homme ni aux animaux.

L'achat, la détention, l'utilisation et l'échange de produits radioactifs sont soumis aux réglementations en vigueur dans le pays de l'utilisateur. L'application des règles de base de radioprotection assure une sécurité adéquate.

Un aperçu en est donné ci-dessous :

Les produits radioactifs seront stockés dans leur conteneur d'origine dans un local approprié.

Un cahier de réception et de stockage de produits radioactifs sera tenu à jour.

La manipulation de produits radioactifs se fera dans un local approprié dont l'accès doit être réglementé (zone contrôlée).

Ne pas manger, ni boire, ni fumer, ni appliquer des cosmétiques en zone contrôlée.

Ne pas pipeter des solutions radioactives avec la bouche.

Eviter le contact direct avec tout produit radioactif en utilisant des blouses et des gants de protection.

Le matériel de laboratoire et la verrerie qui ont été contaminés doivent être éliminés au fur et à mesure afin d'éviter une contamination croisée de plusieurs isotopes.

Chaque cas de contamination ou perte de substance radioactive devra être résolu selon les procédures établies.

Toute élimination de déchets radioactifs se fera conformément aux réglementations en vigueur.

5.3. Précaution d'utilisation

Ne pas utiliser les composants de la trousse au-delà de la date de péremption. Ne pas mélanger les réactifs provenant de lots différents. Ne pas effectuer de manipulation de plus de 100 tubes à la fois. Eviter toute contamination microbienne des réactifs et de l'eau. Respecter le temps d'incubation.

6. PRELEVEMENT DES ECHANTILLONS ET PREPARATION

Le dosage s'effectue directement sur sérum ou sur plasma non citraté (EDTA, héparine). Si le dosage est effectué dans les 24 heures qui suivent le prélèvement, sérum et plasma doivent être conservés à 2 - 8°C. Dans le cas contraire, ils peuvent être divisés en parties aliquotes qui seront conservées congelées (- 20°C).

Dilutions : Dans le cas de suspicion de taux élevés de PSA, les dilutions s'effectuent avec le standard 0 fourni dans la trousse. Il est recommandé d'effectuer les dilutions dans des tubes en plastique jetables.

7. INTERFERENCES

Aucune interférence n'a été décelée sur les résultats du test par la bilirubine < 0,5 mg/ml, par l'hémoglobine < 5 mg/ml, et par les triglycérides < 11 mg/ml.

8. MODE OPERATOIRE

8.1. Matériel nécessaire

Micropipettes de précision ou matériel similaire à embouts jetables permettant la distribution de 50 µl, 300 µl, 2 ml (± 1 %). Leur calibration doit être vérifiée régulièrement. Eau distillée. Tubes en plastique jetables. Mélangeur de type Vortex. Agitateur à mouvement orbital horizontal (400 rpm). Scintillateur gamma réglé pour la mesure de l'iode 125.

8.2 Protocole

Tous les réactifs doivent être amenés à température ambiante (18-25°C) au moins 30 minutes avant leur utilisation. La distribution des réactifs dans les tubes s'effectue à température ambiante (18- 25°C).

Le dosage nécessite les groupes de tubes suivants : Groupe standard "0" pour la détermination de la liaison non spécifique. Groupes standard pour l'établissement de la courbe d'étalonnage. Groupe témoin pour le contrôle. Groupes Sx pour les échantillons sériques ou plasmatiques à doser.

Il est conseillé d'effectuer les essais en triple pour les standards et en double pour les échantillons.

Respecter l'ordre d'addition des réactifs :

Distribuer 300 µl d'anticorps monoclonal anti-PSA ¹²⁵I dans tous les tubes.

Ajouter 50 µl de standards, contrôle ou échantillons à doser dans les tubes correspondants.

Mélanger doucement chaque tube avec un agitateur de type Vortex. Incuber 2 h ± 5 mn à température ambiante (18-25°C) sous agitation (400 rpm).

Laver les tubes revêtus de la façon suivante :

Eliminer le milieu d'incubation par aspiration. Ajouter 2,0 ml de solution de lavage dans chaque tube.

Vider le contenu des tubes par aspiration. Renouveler cette opération une fois.

Ensuite, procéder à une aspiration finale qui doit être la plus complète possible afin de ne pas avoir de volume résiduel.

L'obtention de résultats sûrs et reproductibles nécessite que les différentes étapes du lavage soient efficaces : l'ajout de la solution de lavage doit être effectué avec une puissance suffisante pour créer des turbulences dans le tube.

Mesurer la radioactivité liée aux tubes à l'aide d'un scintillateur gamma.

9. CONTROLE DE QUALITE

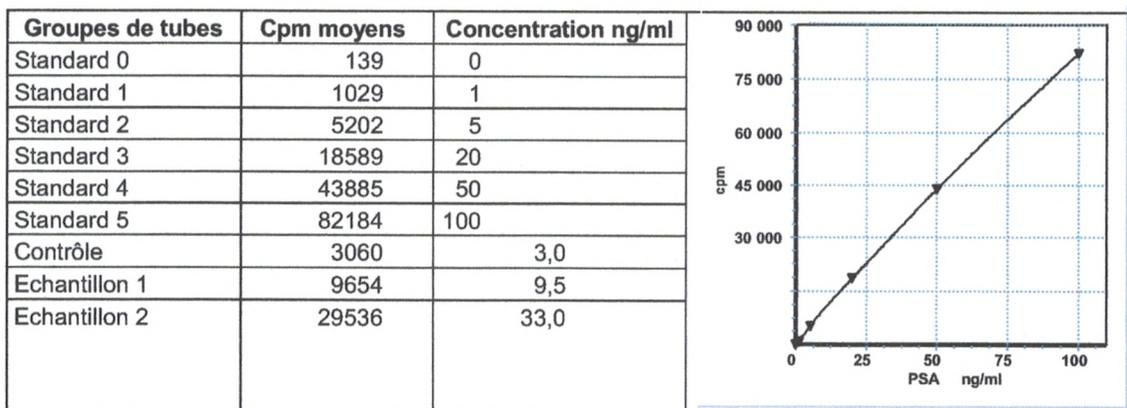
Les bonnes pratiques de laboratoire impliquent que des échantillons de contrôle soient utilisés dans chaque série de dosages pour s'assurer de la qualité des résultats obtenus. Ces échantillons devront être traités de la même façon que les prélèvements à doser et il est recommandé d'en analyser les résultats à l'aide de méthodes statistiques appropriées.

10. RESULTATS

Pour chaque groupe de tubes, soustraire le bruit de fond et faire la moyenne des comptages. Construire la courbe d'étalonnage exprimant les cpm des standards en fonction de leur concentration.

Lire les valeurs des échantillons à partir de la courbe en corrigeant s'il y a lieu par le facteur de dilution.

Courbe standard type (exemple seulement) : ces données ne doivent en aucun cas être substituées aux résultats obtenus dans le laboratoire.



11. LIMITES DE LA PROCEDURE

Les échantillons présentant un trouble, une hémolyse, une hyperlipémie ou contenant de la fibrine peuvent donner des résultats inexacts. Ne pas extrapoler les valeurs des échantillons au delà du dernier standard. Diluer les échantillons et redoser.

12. VALEURS ATTENDUES

Chaque laboratoire doit établir ses valeurs normales. Les valeurs données ci-dessous sont seulement une indication. Une étude portant sur 941 hommes indemnes de toute pathologie (en particulier hypertrophie bénigne de la prostate ou cancer) a été réalisée. Le tableau suivant exprime les résultats par tranche d'âge.

Age	Nombre de cas	Médiane (ng/ml)	Interquartile 25 - 75 (ng/ml)	95ième percentile (ng/ml)
< 35 ans	276	0,75	0,58 - 1,03	1,54
36 - 45	289	0,84	0,63 - 1,19	1,92
46 - 55	238	0,95	0,67 - 1,47	3,09
56 - 66	138	1,135	0,75 - 2,16	5,36

13. CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES DU DOSAGE

13.1. Imprécision

Elle a été évaluée à l'aide de 2 échantillons de concentrations différentes dosés soit 30 fois dans la même série, soit en doublet dans 10 séries différentes.

Echantillon	Moyenne (ng/ml)	Intra-essai (CV %)	Inter-essai (CV %)
1	2,4	2,2	4,2
2	32,8	1,5	3,7

13.2. Test de recouvrement

Des quantités connues de PSA ont été ajoutées à des sérums humains. Les pourcentages de recouvrement dans les échantillons s'échelonnent entre 90 et 110 %.

13.3. Test de dilution

10 échantillons de concentrations élevées ont été dilués. Les pourcentages de récupération obtenus sont compris entre 90 et 110 %.

13.4. Spécificité

Le couple d'anticorps utilisé dans ce dosage garantit la mesure spécifique des formes libre et liée (PSA-ACT) du PSA.

13.5. Limites de détection

La limite de détection évaluée par méthode analytique est définie comme étant la plus petite concentration détectable différente de zéro avec une probabilité de 95 %. Elle a été mesurée à 0,04 ng/ml. La limite de détection fonctionnelle est définie comme étant la concentration mesurée par profil d'imprécision à un CV égal à 20 %. Elle est estimée à 0,3 ng/ml.

13.6. Effet crochet

Aucun effet crochet n'est observé pour des valeurs inférieures à 10 000 ng/ml.

13.7. Interférence aux HAMA (anti-mouse human antibodies)

Aucune interférence aux HAMA n'a été observée jusqu'à des concentrations égales à 1500 ng/ml.

SCHEMA OPERATOIRE

Tubes	Anti-PSA I ¹²⁵ µl	Standard 0 µl	Standards Contrôle Echantillons Sériques ou Plasmatiques µl	Mélanger modérément Incuber 2 h ± 5 mn à 18-25°C sous agitation Laver 2 fois	Compter
Standard 0	300	50	--		
Standards	300	--	50		
Contrôle	300	--	50		
Echantillons	300	--	50		



Total PSA
IVD REF 7K53-20
B7K532
 77-4410/R2

PSA total

Lire attentivement cette notice avant d'utiliser le dosage et suivre scrupuleusement les instructions. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si ces instructions ne sont pas strictement respectées.

Faire attention aux modifications
 Révision de juin 2007

Légende des symboles utilisés	
REF	Référence
IVD	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Conservé entre 2 et 8 °C
	Conservé entre 15 et 30 °C
	ATTENTION : Consulter les documents joints
	Consulter les instructions d'utilisation
ASSAY NO.	Numéro de dosage
	Fabricant
LOT	Numéro de lot
	Date d'expiration
MASTER CAL 1	Calibrateur principal (1, 2)
STANDARD CAL A	Calibrateur standard (A à F)
CONTROL L	Contrôle bas, moyen, haut (L, M, H)
REAGENT PACK	Coffret-réactifs
REACTION VESSELS	Cartouches de réaction
MATRIX CELLS	Matrices
SAMPLE CUPS	Godets-échantillons
CHECKSUM	Checksum
MASTER CALIBRATION BARCODE	Code-barres de calibration principale

L'explication complète des symboles utilisés pour la dénomination des composants se trouve au paragraphe "Réactifs".

MISE EN GARDE : Les dosages AxSYM PSA total (7K53) et AxSYM PSA (7A49) sont différents et ne doivent pas être utilisés de manière interchangeable. La concentration en PSA total d'un échantillon donné, déterminée à l'aide de méthodes de dosage commercialisées par différents fabricants, peut varier en raison des différences dans les procédés de dosage et de la spécificité des réactifs. Les résultats communiqués par le laboratoire au médecin devront indiquer la méthode de dosage du PSA total utilisée. Les résultats obtenus par différentes méthodes d'analyse ne sont pas interchangeables. Si la méthode utilisée pour déterminer les taux sériels de PSA total est changée au cours du suivi d'un patient, une série supplémentaire de dosages devra être effectuée. Avant de changer la méthode de dosage, le laboratoire DOIT confirmer les valeurs de base trouvées lors du suivi de ces patients.

MISE EN GARDE : Les échantillons prélevés sur des patients auxquels ont été administrées des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). De tels échantillons peuvent donner des résultats faussement élevés ou abaissés lorsqu'ils sont testés avec des kits de dosage qui utilisent des anticorps monoclonaux de souris. Ces échantillons ne devront pas être analysés par le dosage AxSYM PSA total. Se référer au paragraphe "Limites de la méthode" de cette notice.

ENOMINATION

AxSYM PSA total (antigène spécifique de la prostate)

DOMAINE D'APPLICATION

AxSYM PSA total est un dosage immunoenzymologique microparticulaire (MEIA) utilisé pour la détermination quantitative du PSA total (PSA libre et PSA lié à l'alpha-1-antichymotrypsine) dans le sérum humain :

comme aide dans la détection du cancer de la prostate, en association avec l'examen par toucher rectal (TR), chez les hommes âgés de 50 ans ou plus. La biopsie prostatique est indispensable pour le diagnostic du cancer.
en tant que dosage complémentaire utilisé comme aide dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate.

RÉSUMÉ ET EXPLICATION DU TEST

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) fait partie de la famille génétique de la kallikréine humaine et constitue une protéase sérine possédant une activité analogue à celle de la chymotrypsine. La forme mature du PSA est une glycoprotéine à chaîne unique constituée de 237 acides aminés, contenant 7 à 8 % d'hydrate de carbone sous forme d'une chaîne tétra N-oligosaccharide unique. Le poids moléculaire du PSA est d'environ 33 000 daltons.^{1,4}

Le PSA est principalement produit dans l'épithélium glandulaire de la prostate. Le PSA a également été trouvé lors de cancers du sein, de néoplasmes des glandes salivaires, des glandes périurétrales et anales, des cellules de l'urètre chez l'homme, le lait maternel dans le sang et l'urine.^{1,5} Le PSA produit dans la prostate est sécrété dans le liquide séminal à de fortes concentrations. Le PSA a pour principale fonction le clivage protéolytique des protéines formant le gel dans le liquide séminal, qui entraîne la liquéfaction du gel séminal et une augmentation de la mobilité des spermatozoïdes.¹ On trouve de faibles concentrations en PSA dans le sang en raison des pertes de PSA par la prostate. Une augmentation des taux de PSA sérique est associée à une pathologie prostatique, comme par exemple la prostatite, l'hypertrophie bénigne prostatique (HBP) et le cancer de la prostate.^{1,6-10}

Le PSA se présente sous 3 formes principales dans le sang. La principale forme immunodécéleable est le PSA lié à l'inhibiteur de la protéase sérine, l'alpha-1-antichymotrypsine (PSA-ACT). Le PSA non lié ou libre est l'autre forme immunodécéleable du PSA dans le sérum. La majorité du PSA libre dans le sérum se présente sous une forme inactive qui ne peut pas se lier aux inhibiteurs de la protéase et peut se présenter sous la forme d'un zymogène du PSA ou d'une forme de PSA clivée, enzymatiquement active. Les dosages du PSA à réponse équimolaire fournissent des réponses équivalentes au PSA libre et au complexe PSA-ACT.¹ AxSYM PSA total est un dosage équimolaire de la troisième forme de PSA, un complexe avec l'alpha-2-macroglobuline, n'est pas décelable par les dosages immunologiques du PSA actuels, car les épitopes du PSA sont masqués par la molécule de l'alpha-2-macroglobuline.^{1,3,11}

En France, le cancer de la prostate représente le cancer le plus fréquent et la deuxième cause majeure de mort due au cancer chez l'homme.¹² Un diagnostic précoce de cancers de la prostate est rendu difficile par le manque de symptômes chez les hommes présentant des tumeurs localisées. C'est pourquoi une détection précoce nécessite un test simple, fiable et peu coûteux pour détecter la maladie chez les hommes asymptomatiques. La méthode traditionnelle de détection du cancer de la prostate est l'examen par toucher rectal (TR). Toutefois, seulement 30 à 40 % des cancers détectés par TR sont susceptibles d'être confinés à la glande prostatique. La détection fréquente de cancers de la prostate localement avancés chez les patients analysés peut être due à l'efficacité du TR dans la détection des tumeurs de faible volume qui sont très probablement confinées à la prostate.¹³ Comme les patients ayant des tumeurs de petite taille présentent un meilleur pronostic, on peut en conclure que le TR ne fournit qu'une sensibilité limitée pour la détection des tumeurs présentant les meilleures chances de guérison.¹⁴ Une publication de 1990 par Cooner *et coll.* a fourni des données sur l'utilisation clinique de méthodes de diagnostic telles que l'échographie de la prostate et la mesure de l'antigène sérique spécifique de la prostate (PSA) pour la détection précoce du cancer de la prostate. Cette étude a montré que la prédictibilité du cancer était accrue de manière significative lorsque le TR et le dosage du PSA étaient anormaux.¹⁵ Plusieurs autres études ont montré que la mesure du PSA sérique offrait plusieurs avantages pour la détection précoce du cancer de la prostate. La procédure est mieux acceptée par les patients et le résultat est objectif, quantitatif et indépendant des compétences du technicien.

Dans plusieurs études récentes effectuées sur des hommes en bonne santé âgés de 50 ans et plus, les taux sériques de PSA représentaient le meilleur moyen de prévoir un cancer de la prostate. Ces études ont permis de conclure que la mesure du PSA sérique ne constitue pas seulement un complément utile à l'examen par toucher rectal et à l'échographie lors de la détection du cancer de la prostate, mais qu'elle est également la plus précise de ces 3 méthodes de détection.^{16,17} En janvier 1992, l'"American Urological Association (AUA)" (association américaine d'urologie) a approuvé la décision d'un examen annuel pour une détection précoce du cancer de la prostate par TR et dosage du PSA, pour les hommes âgés de 50 ans et plus.¹⁸ Cette décision a été confirmée par l'"American Cancer Society (ACS)" en novembre 1992.¹⁹ Il a été reporté que l'utilisation combinée du toucher rectal et des valeurs de PSA permettait une meilleure détection du cancer de la prostate à un stade précoce ; l'utilité d'une détection précoce n'a toutefois pas été démontrée et continue de faire l'objet d'essais cliniques.^{7-10,15-17,20,21}

Le dosage du PSA peut présenter un intérêt significatif pour la détection des affections métastatiques ou persistantes chez les patients qui, souffrant d'un cancer de la prostate, ont subi une intervention chirurgicale ou suivi un traitement médical. Une élévation persistante du taux de PSA suite à un traitement ou une augmentation du taux de PSA après traitement peut être l'indication d'une rechute ou d'une maladie résiduelle. Le dosage du PSA est largement utilisé comme test complémentaire dans le suivi des patients atteints d'un cancer de la prostate.⁶⁻¹⁰

PRINCIPES BIOLOGIQUES DE LA METHODE

Le dosage AxSYM PSA total est basé sur la technologie immunoenzymatique microparticulaire (MEIA). Les réactifs AxSYM PSA total et l'échantillon sont pipetés dans l'ordre suivant :

UNITE D'ECHANTILLONNAGE

- L'échantillon et tous les réactifs AxSYM PSA total nécessaires pour une série de dosages sont pipetés par l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits de la cartouche de réaction (CR).
- La CR est immédiatement transférée dans l'unité de traitement, où le pipetage continue avec l'aiguille de traitement.

UNITE DE TRAITEMENT

- L'échantillon, les microparticules recouvertes d'anticorps anti-PSA et le diluant de dosage sont incubés ensemble dans un puits de la CR. Pendant l'incubation de ce mélange réactionnel, le PSA présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-PSA pour former un complexe anticorps-antigène.
- Une partie aliquote du mélange réactionnel est transférée sur la matrice. Les microparticules se lient irréversiblement à la matrice en fibre de verre.
- La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.
- Le conjugué d'anticorps anti-PSA : phosphatase alcaline est distribué sur la matrice et se lie au complexe anticorps-antigène.
- La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.
- Le substrat, du phosphate de méthyl-4-ombelliféry, est ajouté sur la matrice et le produit fluorescent est mesuré par le système optique MEIA.

La concentration en PSA total de l'échantillon est déterminée à l'aide d'une courbe de calibration créée auparavant.

Pour de plus amples informations, se référer au chapitre 3 du Manuel Technique AxSYM.

REACTIFS

COFFRET-REACTIFS, 100 TESTS

Coffret-réactifs AxSYM PSA total (7K53-20)*

- 1 flacon (8,3 ml) de microparticules recouvertes d'anticorps anti-PSA (souris, monoclonal) dans du tampon TRIS contenant du sucrose. Concentration minimale : 0,085 % de particules solides (masse/volume). Conservateur : azide de sodium. (Flacon du réactif 1)
- 1 flacon (9,4 ml) de diluant de dosage. Tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines). Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens. (Flacon du réactif 2)
- 1 flacon (13,5 ml) de conjugué d'anticorps anti-PSA (souris, monoclonal) : phosphatase alcaline dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines). Concentration minimale : 0,1 µg/ml. Conservateur : agents antimicrobiens. (Flacon du réactif 3)
- * 7K53-20 comprend un coffret-réactifs AxSYM PSA total (100 tests), des cartouches de réaction (100 pièces) et des matrices (100 pièces).

CALIBRATEURS

Calibrateurs principaux AxSYM PSA total (7K53-30)

2 flacons (4 ml chacun) de calibrateurs principaux AxSYM PSA total. Le calibrateur principal 1 contient du tampon TRIS avec des stabilisants de protéines (bovines). Le calibrateur principal 2 contient du PSA (humain, dont les donneurs ont été analysés et trouvés non réactifs pour l'AgHBs, l'ARN VIH-1 ou l'Ag VIH-1 et pour les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 et anti-VHC) préparé dans du tampon TRIS avec des stabilisants de protéines (bovines), pour obtenir les concentrations suivantes :

Flacon	Concentration en PSA total (ng/ml)*
MASTER CAL 1	0
MASTER CAL 2	15

Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

* Les calibrateurs principaux sont fabriqués par dilution d'une concentration connue d'antigène spécifique de la prostate (PSA) pour obtenir une concentration cible. Cette dernière est ensuite calibrée par rapport au Premier Standard International 96/670 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'antigène spécifique de la prostate²² (90:10)^{23,24} à chaque niveau de concentration.

Calibrateurs standard AxSYM PSA total (7K68-01)

6 flacons (4 ml chacun) de calibrateurs standard AxSYM PSA total. Le calibrateur A contient du tampon TRIS avec des stabilisants de protéines (bovines). Les calibrateurs B à F contiennent du PSA (humain, dont les donneurs ont été analysés et trouvés non réactifs pour l'AgHBs, l'ARN VIH-1 ou l'Ag VIH-1 et pour les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 et anti-VHC), préparé dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines), pour obtenir les concentrations suivantes :

Flacon	Concentration en PSA total (ng/ml)*
STANDARD CAL A	0
STANDARD CAL B	0,4
STANDARD CAL C	5,0
STANDARD CAL D	15
STANDARD CAL E	30
STANDARD CAL F	50

Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

* Les calibrateurs standard sont fabriqués par dilution d'une concentration connue d'antigène spécifique de la prostate (PSA) pour obtenir une concentration cible. Cette dernière est ensuite calibrée par rapport au Premier Standard International 96/670 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'antigène spécifique de la prostate²² (90:10)^{23,24} à chaque niveau de concentration.

CONTROLES

Contrôles AxSYM PSA total (7K68-10)

3 flacons (8 ml chacun) de contrôles AxSYM PSA total contenant du PSA (humain, dont les donneurs ont été analysés et trouvés non réactifs pour l'AgHBs, l'ARN VIH-1 ou l'Ag VIH-1 et pour les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 et anti-VHC) préparé dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines), pour obtenir les concentrations suivantes :

Flacon	Concentration en PSA total	
	(ng/ml)	Limites (ng/ml)
CONTROL L	0,5	0,38 à 0,62
CONTROL M	4,0	3,2 à 4,8
CONTROL H	25	20 à 30

Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

L'unité de résultat par défaut du dosage AxSYM PSA total est le ng/ml. Il est également possible de programmer l'appareil pour que le rendu du résultat soit exprimé en µg/l (paramètre de dosage 45). La formule de conversion des unités est la suivante : ng/ml x 1,0 = µg/l.

Les contrôles sont fabriqués par dilution d'une concentration connue d'antigène spécifique de la prostate (PSA) pour obtenir une concentration cible. Cette dernière est ensuite calibrée par rapport au Premier Standard International 96/670 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'antigène spécifique de la prostate²² (90:10)^{23,24} à chaque niveau de concentration.

DILUANT POUR ECHANTILLONS

Diluant pour échantillons AxSYM PSA libre et total (7K94-50)

SPECIMEN DILUENT 1 flacon (100 ml) de tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines). Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

AUTRES REACTIFS

Solution de lavage des aiguilles AxSYM (9A35-05)

PROBE CLEANING SOLUTION 2 flacons (220 ml chacun) de solution de lavage des aiguilles AxSYM contenant de l'hydroxyde d'ammonium tétraéthyle (TEAH) à 2 %.

Solution 1 (MUP) (8A47-04)

SOLUTION 1 MUP 4 flacons (230 ml chacun) de solution 1 (MUP) contenant du phosphate de méthyl-4-ombelliféryl, 1,2 mmol/l, dans du tampon AMP. Conservateur : azide de sodium.

Solution 3 (solution de lavage pour matrices) (8A81-04)

SOLUTION 3 MATRIX CELL WASH 4 bidons (1 000 ml chacun) de solution 3 (solution de lavage pour matrices) contenant 0,3 mol/l de chlorure de sodium dans du tampon TRIS. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

Solution 4 (diluante) (8A46)

SOLUTION 4 LINE DILUENT 1 bidon (10 l) de solution 4 (diluante) contenant 0,1 mol/l de tampon phosphate. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

PRECAUTIONS ET RESTRICTIONS D'EMPLOI

Pour diagnostic *In vitro*.

MESURES DE SECURITE



ATTENTION : Ce produit contient des composants d'origine humaine infectieux et/ou potentiellement infectieux. Se référer au paragraphe "Réactifs" de cette notice. Aucune des méthodes d'analyse actuellement connues ne peut garantir de façon absolue que les produits d'origine humaine ou dérivés de microorganismes inactifs ne transmettent pas d'infections. Par conséquent, il est recommandé de considérer tous les produits d'origine humaine comme potentiellement infectieux et de les manipuler selon les règles de biosécurité.

Ce produit contient de l'azide de sodium. Se référer au paragraphe "Réactifs" pour une liste détaillée. Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. Ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toutes précautions d'usage.

Pour les produits non classifiés comme dangereux par la Directive Européenne 1999/45/EC (amendée), une fiche de sécurité est disponible pour les professionnels sur simple demande.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Ne pas utiliser la solution 1 (MUP) au-delà de sa date d'expiration et ne pas la conserver plus de 14 jours dans l'AxSYM. Lors du chargement d'un nouveau flacon de solution 1 (MUP), il est important de revisser immédiatement le bouchon du flacon afin de minimiser l'exposition de la solution à l'air. Une trop longue exposition à l'air peut entraîner une dégradation de la solution MUP.
- Ne pas utiliser les coffrets-réactifs au-delà de leur date d'expiration et ne pas les conserver au-delà de 336 heures d'utilisation dans l'AxSYM.
- Ne pas mélanger les réactifs provenant de coffrets-réactifs différents.

Pour obtenir une explication plus détaillée des mesures de sécurité et précautions d'emploi lors du fonctionnement de l'appareil, se référer aux chapitres 7 et 8 du Manuel Technique AxSYM.

CONDITIONS DE CONSERVATION

2°C Le coffret-réactifs et les calibrateurs principaux AxSYM PSA total, les calibrateurs standard et les contrôles AxSYM PSA total, ainsi que le diluant pour échantillons AxSYM PSA libre et total doivent être conservés entre 2 et 8 °C (ne pas congeler). Le coffret-réactifs, les calibrateurs principaux, les calibrateurs standard, les contrôles et le diluant pour échantillons peuvent être utilisés immédiatement après leur sortie du réfrigérateur. Les calibrateurs principaux, les calibrateurs standard, les contrôles et le diluant pour échantillons doivent être replacés entre 2 et 8 °C aussitôt après leur utilisation. Les réactifs sont stables jusqu'à leur date d'expiration s'ils sont conservés et manipulés selon les indications du fabricant.

Le coffret-réactifs AxSYM PSA total peut être conservé au maximum pendant 336 heures d'utilisation dans l'AxSYM, par exemple pendant 42 jours à raison de 8 heures de fonctionnement par jour. Une recalibration peut être requise afin d'obtenir une stabilité maximale des réactifs dans l'appareil. Une utilisation plus fréquente des contrôles peut être requise afin de contrôler la performance des réactifs au sein d'un même lot.

Pour de plus amples informations sur le temps d'utilisation des réactifs dans l'appareil, se référer aux chapitres 2, 5 et aux annexes du Manuel Technique AxSYM.

La solution 1 (MUP) doit être conservée entre 2 et 8 °C (ne pas congeler). Elle peut être utilisée immédiatement après sa sortie du réfrigérateur. La solution MUP peut être conservée au maximum pendant 14 jours dans l'AxSYM ; au-delà de ce délai, elle doit être jetée.

15°C La solution de lavage des aiguilles AxSYM, la solution 3 (solution de lavage pour matrices) et la solution 4 (diluante) doivent être conservées entre 15 et 30 °C.

FONCTIONNEMENT DE L'APPAREIL

Installation du fichier du dosage

Avant de procéder aux dosages PSA total, le fichier du dosage AxSYM PSA total doit être installé sur l'AxSYM à l'aide de la disquette de dosage des marqueurs tumoraux AxSYM (3D50-03 ou supérieure).

Se référer au chapitre 2 "Procédures d'installation et conditions spéciales" du Manuel Technique AxSYM pour les procédures d'installation appropriées.

Paramètres du dosage AxSYM PSA total

Les valeurs par défaut des paramètres utilisés dans le dosage AxSYM PSA total sont énumérées ci-dessous. Les paramètres pouvant être modifiés comportent le symbole : (>). Ces paramètres peuvent être affichés à l'écran et modifiés selon la procédure décrite au chapitre 2 "Procédures d'installation et conditions spéciales" du Manuel Technique AxSYM. Pour obtenir les valeurs des paramètres du dosage comportant un astérisque (*), se référer à l'écran spécifique des paramètres du dosage. Pour imprimer les paramètres du dosage, appuyer sur la touche IMPRESSION.

Paramètres du dosage AxSYM PSA total

- 2 Nom complet du dosage (français) : PSA_total
- 7 Abréviation du nom du dosage (français) : PSA_total
- 11 Numéro du dosage : 443
- 12 Version du dosage : *
- 13 Version de la calibration : *
- 14 Révision du fichier du dosage : *
- 15 Dosage activé > OUI
- 17 Type de dosage : MEIA
- 18 Répliques du calibrateur standard > 2
- 19 Répliques du calibrateur principal > 2

Paramètres du dosage AxSYM PSA total

1	Concentration cal A : 0.000
2	Concentration cal B : 0.400
3	Concentration cal C : 5.000
4	Concentration cal D : 15.000
5	Concentration cal E : 30.000
6	Concentration cal F : 50.000
7	Concentration du calibrateur principal 1 : 0.000
8	Concentration du calibrateur principal 2 : 15.000
3	Protocole de dilution par défaut > REFLEX_OFF
4	Méthode de calibration par défaut > Standard
5	Unités de concentration du résultat > ng/mL
6	Nombre de décimales du résultat > 2
1	Limite min pur : 0.000
2	Limite maximale pur : 50.000
6	Valeur minimum dil 1 : 0.000
7	Valeur maximum dil 1 : 50.000
1	Valeur minimum dil 2 : 4.000
2	Valeur maximum dil 2 : 500.000

REMARQUE : Le paramètre 45 peut être modifié pour un rendu de résultat exprimé en fL.

Pour des informations détaillées concernant le fonctionnement de l'appareil, se référer au Manuel Technique AxSYM.

LEVÈLEMENT ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS POUR ANALYSE

Le dosage AxSYM PSA total peut seulement être effectué sur du sérum humain (y compris le sérum prélevé sur des tubes séparateurs de sérum). Suivre les instructions du fabricant pour le traitement des tubes de prélèvement de sérum.

Il est recommandé de prélever les échantillons pour le dosage du PSA avant d'effectuer les procédures nécessitant une manipulation de la prostate. Se référer au paragraphe "Limites de la méthode" de cette notice.

L'AxSYM n'est pas configuré pour détecter le type d'échantillons utilisé dans le dosage ; il revient par conséquent à l'opérateur de vérifier les types d'échantillons utilisés dans le dosage AxSYM PSA total.

S'assurer que le caillot s'est complètement formé avant de centrifuger l'échantillon. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous traitement anticoagulant ou thrombolytique, peuvent présenter des temps de coagulation élevés. Si l'échantillon est centrifugé avant la formation complète du caillot, la présence de fibrine peut entraîner des résultats erronés.

Pour obtenir des résultats optimaux, les échantillons ne doivent pas contenir de fibrine, ni de globules rouges ou autres particules en suspension. Ne pas analyser des échantillons fortement hémolysés.

Les échantillons peuvent être conservés au maximum pendant 24 heures entre 2 et 8 °C avant d'être analysés. Si le dosage est effectué plus de 24 heures après le prélèvement, les échantillons devront être conservés à une température inférieure ou égale à -20 °C.^{25,26}

Éviter les cycles de congélation/décongélation répétés. Les échantillons doivent être homogénéisés avec soin après décongélation, en les passant au Vortex à une vitesse FAIBLE ou en les retournant doucement, puis centrifugés avant l'emploi, de façon à séparer les particules en suspension et à obtenir des résultats cohérents.

Avant l'analyse, il faut homogénéiser les calibrateurs standard et contrôles AxSYM PSA total en les retournant doucement.

Afin de minimiser les pertes par évaporation, tous les échantillons (échantillons de patients, contrôles et calibrateurs) devront être analysés dans les 3 heures qui suivent leur chargement dans l'AxSYM. Pour de plus amples informations sur les conditions de conservation des échantillons dans l'appareil, se référer au chapitre 5 "Instructions de fonctionnement", sous-chapitre "Inventaire et chargement des consommables" du Manuel Technique AxSYM.

Vérifier l'absence de bulles dans tous les échantillons. Éliminer les bulles avant de commencer l'analyse.

La performance du dosage n'a pas été établie pour les fluides corporels autres que le sérum humain.

Les échantillons présentant une contamination microbienne évidente ne doivent pas être utilisés.

Si des échantillons sont expédiés, ils doivent être conditionnés et étiquetés conformément à la législation régissant le transport des échantillons cliniques et des substances infectieuses.

VOLUME D'ÉCHANTILLON

Le volume d'échantillon nécessaire pour réaliser un dosage PSA total unique sans dilution sur l'AxSYM varie selon le type de récipient-échantillon utilisé. Le volume minimum d'échantillon nécessaire dans un godet-échantillon est de 184 µl pour un dosage de ROUTINE ou URGENT. Pour chaque dosage PSA total supplémentaire (ROUTINE ou URGENT) effectué sur le même récipient-échantillon, il faut ajouter 134 µl d'échantillon.

Le volume minimum dans un godet-échantillon pour un dosage URGENT ou de ROUTINE est calculé par l'AxSYM. Il s'affiche à l'écran "Demandes" au moment de la préparation d'une ou de plusieurs analyses. Le volume minimum à placer dans un godet-échantillon URGENT est imprimé sur le "Rapport de la liste des demandes". Avec l'option "Requête des demandes à l'informatique centrale", l'information de l'écran "Demandes" et le "Rapport de la liste des demandes" ne sont pas disponibles. Pour une explication plus détaillée de l'option "Requête des demandes à l'informatique centrale", se référer au chapitre 5 "Instructions de fonctionnement", sous-chapitre "Demandes d'analyses patients" du Manuel Technique AxSYM.

Le dosage est configuré sur "Relance automatique" ou "Analyse réflexe" (l'analyse réflexe est disponible à partir de la version 4.00 du logiciel AxSYM), le volume d'échantillon supplémentaire nécessaire pour la réanalyse n'apparaît pas à l'écran "Demandes" au moment de la préparation des analyses ; par conséquent, le volume d'échantillon total doit comprendre les 134 µl d'échantillon supplémentaires.

Pour obtenir les volumes requis des calibrateurs standard et des contrôles AxSYM PSA total, tenir les flacons à la verticale et distribuer 9 gouttes de chacun des calibrateurs ou 5 gouttes de chacun des contrôles dans les godets-échantillons respectifs. Pour connaître le volume d'échantillon nécessaire dans les tubes primaires ou aliquots, ainsi que pour obtenir le volume de calibrateur/contrôle nécessaire pour plusieurs lots de réactifs, se référer au chapitre 5 "Instructions de fonctionnement", sous-chapitre "Chargement des échantillons, des calibrateurs et des contrôles" du Manuel Technique AxSYM.

PROCÉDURE DU DOSAGE AxSYM PSA TOTAL

Matériel fourni

- 7K53-20 Kit de réactifs AxSYM PSA total, contenant :
 - REAGENT PACK | AxSYM PSA total
 - 100 REACTION VESSELS
 - 100 MATRIX CELLS

Matériel nécessaire mais non fourni

- Analyseur AxSYM
- 7K88-10 Contrôles AxSYM PSA total
- 7K88-01 Calibrateurs standard AxSYM PSA total ou
- 7K53-30 Calibrateurs principaux AxSYM PSA total
- 7K94-50 SPECIMEN DILUENT | AxSYM PSA libre et total
- 8A47-04 SOLUTION 1 | MUP
- 8A81-04 SOLUTION 3 | MATRIX CELL WASH
- 8A46 SOLUTION 4 | LINE DILUENT
- 9A35-05 AxSYM PROBE CLEANING SOLUTION
- 8A76-01 SAMPLE CUPS
- Pipettes ou embouts de pipettes (facultatifs) pour la distribution des volumes spécifiés à l'écran "Demandes".

ATTENTION :

- Lors du pipetage manuel des échantillons dans les godets-échantillons, vérifier que le matériel de distribution n'entraîne pas de contamination croisée et qu'il délivre le volume exact d'échantillon. Utiliser un appareillage calibré avec précision. Utiliser un embout de pipette différent pour chaque échantillon.
- Pour obtenir une performance optimale de l'AxSYM, il est important de suivre les procédures de maintenance habituelles définies au chapitre 9 "Entretien et maintenance" du Manuel Technique AxSYM. Si votre laboratoire requiert une maintenance plus fréquente, se conformer à ces exigences.

Procédure du dosage

Les chapitres 5 et 6 du Manuel Technique AxSYM contiennent les étapes détaillées de la calibration du dosage et des procédures d'analyse des échantillons.

Avant de programmer les analyses, confirmer que la quantité de matrices et de solutions communes ainsi que le niveau de remplissage des poubelles sont acceptables.

Le "Rapport de la liste des demandes" contient des informations sur la position des échantillons et sur les volumes nécessaires dans les godets-échantillons pour toutes les séries de dosages demandées. Il est recommandé de se référer à ce rapport lors du chargement des échantillons dans les segments-échantillons. Avec l'option "Requête des demandes à l'informatique centrale", le "Rapport de la liste des demandes" n'est pas disponible. Pour une explication plus détaillée de l'option "Requête des demandes à l'informatique centrale", se référer au chapitre 5, sous-chapitre "Demandes d'analyses patients" du Manuel Technique AxSYM.

ATTENTION : Pendant le fonctionnement de l'AxSYM, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

- Vérifier que le statut de l'appareil indique CHAUFFAGE, PAUSE, PRET ou STOP avant d'ajouter ou d'enlever des segments-échantillons, des coffrets-réactifs ou des cartouches de réaction (CR).
- Ne pas ouvrir la porte intérieure des poubelles, ni le couvercle de l'unité de traitement AxSYM lorsqu'une série de dosages est en cours, sinon l'appareil s'arrête ; tous les dosages en cours sont alors interrompus et doivent être recommencés.
- Lorsque l'analyse est terminée, il est préférable d'enlever les échantillons et le coffret-réactifs AxSYM PSA total de l'unité d'échantillonnage, afin de prolonger l'utilisation du coffret-réactifs dans l'appareil. Conserver entre 2 et 8 °C.

PROCÉDURES DE DILUTION DES ÉCHANTILLONS

Les échantillons de patients dont la valeur de PSA total est supérieure à 50 ng/ml (paramètre de dosage 92, Limite maximale pur) sont signalés par le code ">50" ou des codes d'erreur associés. Pour obtenir la concentration de ces échantillons, effectuer le protocole de dilution automatique ou le protocole de dilution manuelle.

Protocole de dilution automatique

Le protocole de dilution automatique permet de mesurer des concentrations supérieures à 50 ng/ml et allant jusqu'à 500 ng/ml. L'AxSYM effectue une dilution au 1/10^e de l'échantillon de patient à l'aide d'une cartouche de réaction. L'AxSYM calcule automatiquement la concentration de l'échantillon dilué et enregistre le résultat. Des résultats élevés compris entre 50 ng/ml et 500 ng/ml peuvent être accompagnés d'un code d'erreur associé tel que 1079. Pour obtenir un résultat de concentration quantitatif pour ces échantillons, effectuer le protocole de dilution manuelle ou le protocole de dilution au 1/10^e.

Si le dosage est configuré pour une "Dilution automatique", le volume d'échantillon total doit comprendre les 55 µl d'échantillon supplémentaires nécessaires pour la dilution au moment de la préparation des analyses.

Pour des informations supplémentaires concernant la demande de dilution des échantillons, se référer au chapitre 5 du Manuel Technique AxSYM.

Protocole de dilution manuelle

Une dilution automatique ou manuelle peut être effectuée sur des échantillons présentant des concentrations en PSA total comprises entre 50 et 500 ng/ml. Les échantillons de patients présentant des concentrations en PSA total supérieures à 50 ng/ml peuvent être dilués en utilisant une dilution manuelle suggérée au 1/10^e. Ajouter 100 µl d'échantillon de patient à 900 µl de diluant pour échantillons AxSYM PSA libre et total (7K94-50). Une dilution manuelle doit être effectuée pour tous les échantillons dont la concentration est supérieure à 500 ng/ml. La dilution doit être effectuée de sorte que les résultats des échantillons dilués soient supérieurs au calibrateur standard B AxSYM PSA total (0,4 ng/ml) sur la courbe de calibration. Afin d'obtenir la concentration finale de l'échantillon, la concentration enregistrée par l'AxSYM doit être multipliée par le facteur de dilution manuelle.

$$\text{Concentration finale de l'échantillon} = \text{Concentration imprimée} \times \text{Facteur de dilution manuelle}$$

$$\text{Facteur de dilution manuelle} = \frac{(\text{Volume de l'échantillon} + \text{Volume du réactif de dilution})}{\text{Volume de l'échantillon}}$$

Relance automatique des échantillons

Les échantillons de patients dont les concentrations en PSA total se trouvent dans les limites spécifiées par l'utilisateur peuvent être automatiquement réanalysés par l'appareil avec le même dosage ou un dosage différent (analyse réflexe, disponible à partir de la version 4.00 du logiciel AxSYM.) Le dosage AxSYM PSA total permet de choisir entre les options "Reflex_Off" (protocole par défaut) et "Reflex_On" (protocole alternatif). Ces deux protocoles sont identiques et permettent à l'utilisateur d'utiliser 2 protocoles sans dilution sur l'analyseur, l'un avec une règle de relance configurée par l'utilisateur (Reflex On) et l'autre sans (Reflex Off). Pour que "Reflex_On" soit le protocole par défaut, choisir le protocole de dilution "Reflex_On" comme protocole par défaut au niveau du paramètre 43 : Protocole de dilution par défaut. Se référer au chapitre 2 "Procédures d'installation et conditions spéciales" du Manuel Technique AxSYM pour les procédures de configuration appropriées.

Pour tout échantillon de concentration en PSA total supérieure à 50 ng/ml, il est possible de sélectionner un protocole de dilution automatique au 1/10^e. Si le dosage est configuré pour une réanalyse avec le protocole de dilution automatique, s'assurer que le volume d'échantillon nécessaire (55 µl) est ajouté dans le récipient-échantillon lors de la préparation du test.

En demandant la relance automatique d'un échantillon de patient fournissant un résultat supérieur à 50 ng/ml (à l'aide du protocole de dilution au 1/10^e), l'utilisateur doit établir une règle de relance. (Se référer au chapitre 2 du Manuel Technique). Une règle de relance peut également être définie par l'utilisateur pour effectuer une analyse réflexe avec un autre dosage. (Se référer au chapitre 2 du Manuel Technique).

Pour établir l'analyse réflexe (disponible à partir de la version 4.00 du logiciel AxSYM) avec un autre dosage, il est recommandé de suivre la procédure suivante :

1. Sélectionner "Liste des demandes" à partir du "Menu principal".
2. Sélectionner la liste des demandes d'analyses patients (F6) ou la liste des demandes de contrôles (F5), puis le dosage à effectuer.
3. Sélectionner F4, écran "Dilutions/Répliques/Réflexe". L'écran "Dilutions/Répliques/Réflexe" affiche tous les protocoles de dosage disponibles pour le dosage PSA total, y compris "Reflex_Off" (sélectionné lorsque l'échantillon est analysé sans dilution), "Reflex_On" (sélectionné si l'on souhaite effectuer une analyse réflexe par un autre dosage ; si l'on utilise cette option de protocole, la règle réflexe doit être configurée par l'utilisateur), ainsi qu'un protocole de dilution au 1/10^e (sélectionné lorsque l'on souhaite effectuer une dilution automatique pour les échantillons dont la concentration est supérieure à 50 ng/ml).
4. Pour effectuer une analyse réflexe par un autre dosage, sélectionner le protocole de dosage "Reflex_On".

Après avoir sélectionné le protocole "Reflex_On" au niveau de l'écran "Dilutions/Répliques", une règle réflexe est créée si aucune règle réflexe n'a été créée auparavant. Pour établir les règles de relance/réflexe, il est recommandé de suivre la procédure suivante :

1. Dans le "Menu principal", sélectionner "Configuration". Sélectionner "Relance du dosage".
2. Sélectionner PSA total.
3. Dans l'écran "Configuration/Configuration de relance/Afficher règles", sélectionner "Ajouter règle" (F6).
4. Sélectionner le protocole "Reflex_On" pour PSA total comme "Dilution d'origine".
5. Sélectionner "Changer dosage" ; l'écran affichera alors tous les dosages installés sur le système.
6. Sélectionner le dosage pour l'analyse réflexe.
7. Sélectionner la "Dilution de relance" souhaitée pour la réanalyse.
8. Régler les valeurs "Concentration min. pour la relance" et "Concentration max. pour la relance" pour les résultats PSA total initiaux. Par exemple, si min = 4 et max = 10, tout résultat de PSA total compris entre 4 et 10 ng/ml déclenchera l'analyse réflexe avec le dosage sélectionné à l'étape 6.
9. Sauvegarder la règle réflexe (F6).
10. Vérifier que la règle est correcte et concorde avec l'affichage de l'écran "Configuration/Configuration de relance/Afficher".

L'utilisateur peut alors sélectionner le protocole "Reflex_Off" (sans dilution) ou "Reflex_On" (sans dilution) pour PSA total ; ce dernier entraînera une analyse réflexe, UNIQUEMENT SI UNE REGLE REFLEXE A ETE ETABLIE PAR L'UTILISATEUR COMME DECRI CI-DESSUS.

PROCEDURES DU CONTROLE DE QUALITE

CALIBRATION

Le dosage AxSYM PSA total doit être calibré à l'aide d'une procédure de calibration principale (en 2 points) ou standard (en 6 points). L'utilisation d'une procédure de calibration particulière dépend des pratiques de chaque laboratoire.

Calibration principale

Chaque coffret-réactifs AxSYM PSA total est expédié avec une étiquette à code-barres qui contient la courbe principale pour ce lot de réactifs spécifique. Lors de la première utilisation d'un numéro de lot, le code-barres de la courbe principale doit être saisi sur l'AxSYM. Pour de plus amples informations sur la saisie du code-barres de la courbe principale, se référer au chapitre 6 "Procédures de calibration", sous-chapitre "Demandes de calibration" du Manuel Technique AxSYM. Lorsque le code-barres a été saisi, une calibration principale doit être effectuée.

Pour effectuer une calibration principale du dosage AxSYM PSA total, analyser les calibrateurs principaux 1 et 2 en double. Un échantillon de chacun des niveaux de contrôle PSA total doit être analysé afin de pouvoir évaluer la calibration du dosage.

Calibration standard

La procédure de calibration standard peut être utilisée sans saisie préalable du code-barres de la courbe principale. Pour effectuer une calibration standard du dosage AxSYM PSA total, analyser les calibrateurs standard A, B, C, D, E et F en double. Un échantillon de chacun des contrôles PSA total doit être analysé afin de pouvoir évaluer la calibration du dosage.

Lorsque la calibration du dosage AxSYM PSA total a été acceptée et mémorisée, tous les échantillons qui suivent peuvent être analysés sans effectuer de nouvelle calibration, sauf si :

- Un coffret-réactifs portant un nouveau numéro de lot est utilisé.
- Les valeurs des contrôles se trouvent hors des limites spécifiées.
- L'actualisation de la vérification du système optique MEIA a été effectuée.

Se référer au chapitre 6 du Manuel Technique AxSYM pour de plus amples informations sur :

- La calibration d'un dosage.
- Les conditions dans lesquelles une recalibration est nécessaire.
- La vérification d'une calibration.

L'AxSYM vérifie que les résultats de la calibration du dosage correspondent aux spécifications des paramètres de validité sélectionnés. Un message d'erreur apparaît lorsque la calibration ne répond pas aux spécifications. Une description des résolutions des codes d'erreur se trouve au chapitre 10 "Dépannage et diagnostic" du Manuel Technique AxSYM. Pour une explication des paramètres de validité de la calibration pouvant être utilisés sur l'AxSYM, se référer à l'annexe E du Manuel Technique AxSYM.

CONTROLE DE QUALITE

Le contrôle de qualité recommandé pour un dosage AxSYM PSA total consiste en l'analyse de chacun des niveaux de contrôle PSA total une fois toutes les 24 heures d'utilisation. Les contrôles peuvent être placés dans n'importe quelle position du carousel-échantillons. Si les procédures du contrôle de qualité de votre laboratoire requièrent une utilisation plus fréquente des contrôles pour vérifier les résultats d'analyses, se conformer à ces exigences. Afin d'obtenir une stabilité maximale des réactifs dans l'appareil, une utilisation plus fréquente des contrôles peut être requise pour contrôler la performance des réactifs au sein d'un même lot.

S'assurer que les valeurs des contrôles du dosage se trouvent dans les limites de concentration spécifiées dans cette notice. Se référer au paragraphe "Contrôles" dans la section "Réactifs" de cette notice pour connaître les limites des contrôles PSA total.

INDICATIONS D'INSTABILITE OU DE DETERIORATION DES REACTIFS

Un contrôle PSA total dont la valeur se situe en dehors des limites spécifiées peut indiquer une détérioration des réactifs ou des erreurs de technique. Les résultats des échantillons passés dans la même série peuvent ne pas être valides et ils devront être réanalysés. Une recalibration du dosage peut alors être nécessaire. Pour de plus amples informations sur le dépannage, se référer au chapitre 10 du Manuel Technique AxSYM, sous-chapitre "Problèmes observés".

L'AxSYM permet de créer un tracé Levey-Jennings pour chaque contrôle de qualité du dosage. Se référer au chapitre 5 du Manuel Technique AxSYM. Il revient au laboratoire d'appliquer ou non des règles particulières de contrôle de qualité aux données de ce contrôle.

Critères de tolérance du bruit de fond fluorescent

Le contrôle de qualité par rapport au blanc substrat MUP est automatiquement effectué par l'appareil et vérifié à l'aide du paramètre de dosage 64 "Ordonnée à l'origine maximale MUP", à chaque fois qu'un résultat d'analyse est calculé. Si l'ordonnée à l'origine MUP est supérieure à la valeur maximale permise, le résultat n'est pas valable. L'analyse demandée sera retranscrite sur la "Liste des exceptions", où elle apparaîtra accompagnée du message "1064 Résultat de l'analyse incorrect, ordonnée à l'origine trop élevée" et de la valeur de l'ordonnée à l'origine calculée. Lorsque ce message d'erreur apparaît, se référer au chapitre 10 "Dépannage et diagnostic" du Manuel Technique AxSYM. Pour de plus amples informations sur ce paramètre, se référer au chapitre 2 "Procédures d'installation et conditions spéciales" du Manuel Technique AxSYM.

RÉSULTATS

ALCULS

Le dosage AxSYM PSA total utilise une méthode de traitement des données avec une courbe logistique à 4 paramètres (4PLC) pour créer une courbe de calibration standard. La calibration principale est réalisée selon la méthode d'ajustement de la courbe de calibration avec le ratio du calibrateur A. Se référer à l'annexe F du Manuel Technique AxSYM pour de plus amples informations.

AUTRE UNITÉ DE RÉSULTAT

L'unité de résultat par défaut du dosage AxSYM PSA total est le ng/ml. Lorsque l'autre unité de résultat, µg/l, est sélectionnée, le facteur de conversion utilisé par l'AxSYM est 10.

La formule de conversion des unités est la suivante :

ng/ml x 1,0 = µg/l

ANNOTATIONS

La rubrique "Annotations" peut contenir des informations sur certains résultats. Une description des annotations apparaissant dans cette rubrique se trouve aux chapitres 1 et 2 "Procédures d'installation et conditions spéciales" du Manuel Technique AxSYM.

Codes : (L'Analyse réflexe" est disponible à partir de la version 4.00 du logiciel AxSYM.)
 Si l'utilisateur sélectionne "Reflex_On" pour le protocole par défaut, tous les résultats seront imprimés accompagnés de la lettre "D". Dans ce cas, cette lettre "D" indique l'utilisation d'un protocole alternatif et non pas une demande de dilution. Si la valeur de l'échantillon est supérieure à celle du calibrateur le plus haut, l'échantillon original sera accompagné du code ">" et d'une lettre "D" indiquant l'utilisation d'un protocole alternatif ; une lettre "D" associée à la relance indiquera en revanche une dilution. Si l'on établit une règle réflexe/relance (exemple : analyse réflexe par un autre dosage), les résultats sont présentés de la manière suivante : a) un résultat pour PSA total accompagné d'un "D" et d'un code "" indiquant l'utilisation d'un protocole alternatif et d'une règle réflexe ; b) le résultat de l'analyse réflexe accompagné d'un "D" et d'un "R" indiquant l'utilisation d'un protocole alternatif et d'une analyse réflexe.

LIMITES DE LA METHODE

Les échantillons provenant de patients auxquels ont été administrées des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). De tels échantillons peuvent donner des résultats faussement élevés ou abaissés lorsqu'ils sont analysés avec des kits de dosage utilisant des anticorps monoclonaux de souris.^{27,28} Ces échantillons ne devront pas être analysés avec le dosage AxSYM PSA total.

Les anticorps hétérophiles sériques peuvent entraîner des interférences dans les dosages immunologiques.^{29,30} Dans des cas assez rares, des taux de PSA peuvent apparaître élevés en raison d'anticorps hétérophiles présents dans le sérum du patient ou de liaisons avec des protéines non spécifiques. Si le taux de PSA ne correspond pas à l'observation clinique, il est recommandé d'effectuer un deuxième dosage du PSA afin de pouvoir confirmer le résultat.

La concentration de PSA d'un échantillon donné, déterminée à l'aide de méthodes de dosage commercialisées par différents fabricants, peut varier en raison de différences au niveau des procédés de dosage, de la calibration et de la spécificité des réactifs.^{1,31,32}

La plupart des échantillons prélevés sur des patients aussitôt après un examen par toucher rectal ne présentent pas d'augmentation des taux de PSA significative d'un point de vue clinique.³³ Cependant, un massage de la prostate, une échographie et une biopsie peuvent entraîner des augmentations significatives d'un point de vue clinique.³⁴ Les taux de PSA peuvent également augmenter suite à une éjaculation.³⁵

Le PSA libre sérique actif au moment du prélèvement de sang peut continuer à se lier aux inhibiteurs de la protéase sérique, surtout à l'alpha-2-macroglobuline, ce qui entraîne une rapide diminution des taux de PSA dans la forme active du PSA libre.³⁶

Une hormonothérapie peut influencer la mesure du PSA. C'est pourquoi un faible taux de PSA suite à un traitement comprenant une hormonothérapie peut ne pas refléter exactement l'existence d'une maladie résiduelle ou d'une récurrence.³⁷

Les concentrations en PSA sérique ne devront pas être interprétées comme preuve absolue de la présence ou de l'absence d'un cancer de la prostate. Des concentrations élevées en PSA peuvent être observées dans le sérum de patients souffrant d'une hypertrophie bénigne prostatique ou d'autres affections non malignes, tout autant que pour un cancer de la prostate. En outre, de faibles concentrations en PSA ne traduisent pas toujours l'absence de cancer. Les valeurs de PSA doivent être utilisées en conjonction avec les informations fournies par l'évaluation clinique et d'autres méthodes diagnostiques, telles que le TR. Certains cas précoces de cancer de la prostate ne seront pas détectés par le dosage du PSA ; il en est de même pour le TR. La biopsie prostatique est indispensable pour le diagnostic du cancer.

Se référer au paragraphe "Prélèvement et préparation des échantillons pour l'analyse" de cette notice.

VALEURS ATTENDUES POUR LA DETECTION D'UN CANCER DE LA PROSTATE

Une étude prospective a été menée dans 9 sites cliniques (5 sites de référence et 4 sites effectuant des dépistages d'affections de la prostate) afin de démontrer l'utilité de la mesure du PSA pour la détection précoce du cancer de la prostate, lorsqu'il est employé en association avec le TR. Toutes les données cliniques présentées confirmant la détection précoce ont été générées par l'analyseur AxSYM et les réactifs du dosage AxSYM PSA total. L'étude a été effectuée sur un total de 613 hommes âgés de 50 ans et plus. Une distribution des résultats du dosage initial est présentée dans le tableau suivant :

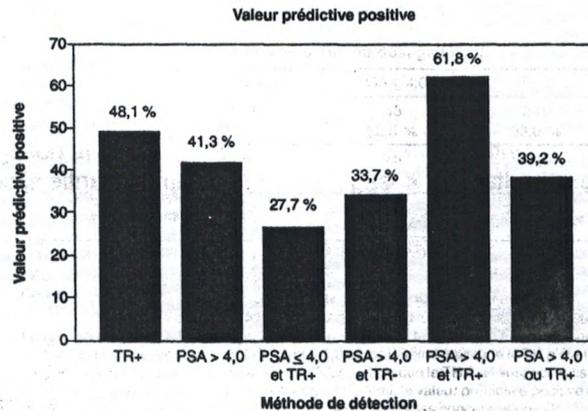
Distribution des résultats du dosage initial

	PSA > 4,0	PSA ≤ 4,0	Total
TR+	123 27,0 %	83 52,5 %	206 33,6 %
TR-	332 73,0 %	75 47,5 %	407 66,4 %
Total	455 100 %	158 100 %	613 100 %

Remarque : 538 patients étaient positifs par TR et/ou PSA

TR : Examen par toucher rectal
 Code : + Suspicion de cancer
 - Pas de suspicion de cancer

La valeur prédictive positive était de 61,8 % lorsque les deux tests indiquaient une suspicion de cancer. Lorsque les taux de PSA étaient > 4,0 ng de PSA/ml mais que le TR n'était pas suspect, la valeur prédictive positive était de 33,7 %. Lorsque le TR était suspect mais que le taux de PSA était inférieur ou égal à 4,0 ng de PSA/ml, la valeur prédictive positive était de 27,7 %. La valeur prédictive positive était de 41,3 % pour les concentrations élevées en PSA (> 4,0 ng de PSA/ml) et de 48,1 % pour un TR suspect. Ces résultats sont présentés graphiquement sur la figure suivante.



Sur les 613 sujets étudiés, 538 ont été soumis à une biopsie du fait d'un taux de PSA élevé ou d'un TR suspect. Le pourcentage des patients ayant subi une biopsie et présentant un cancer de la prostate, comme l'indiquaient les résultats PSA et TR, est présenté dans le tableau suivant.

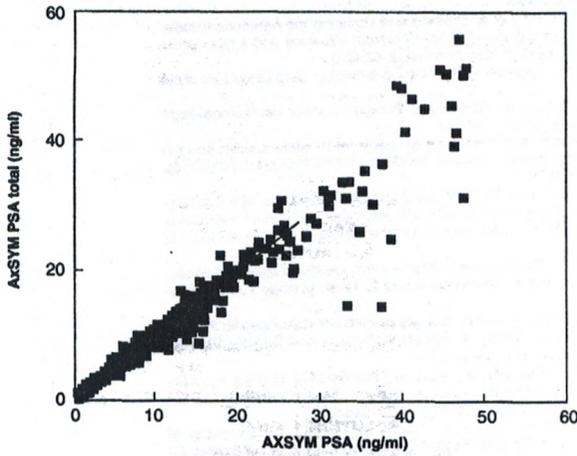
Méthode de détection	Valeur prédictive positive (%)*	Nombre de sujets soumis à une biopsie présentant un cancer/ Total des sujets soumis à une biopsie
TR+	48,1 % (41,1 à 55,1 %)	99/206
PSA > 4,0	41,3 % (36,8 à 46,0 %)	188/455
PSA ≤ 4,0 et TR+	27,7 % (18,4 à 38,6 %)	23/83
PSA > 4,0 et TR-	33,7 % (28,7 à 39,1 %)	112/332
PSA > 4,0 et TR+	61,8 % (52,6 à 70,4 %)	76/123
PSA > 4,0 ou TR+	39,2 % (35,1 à 43,5 %)	211/538

* Intervalle de confiance à 95 % (limite inférieure - limite supérieure)

Sur les 538 sujets qui ont été soumis à une biopsie, on a détecté 211 cancers. Le taux de détection global était de 34,4 % pour l'un des 2 tests, 12,4 % pour les 2 tests, 30,7 % pour le dosage PSA seul et 16,2 % pour le TR seul.

Pour démontrer que la performance du dosage AxSYM PSA total fournit des résultats comparables à ceux du dosage AxSYM PSA, une étude d'équivalence a été effectuée sur 2 414 échantillons. L'analyse par régression linéaire a été effectuée sur les valeurs de PSA. L'analyse par régression linéaire pour tous les échantillons (n = 2 350) recouvrant la plage des valeurs allant de 0,10 à 50 ng/ml a donné un coefficient de corrélation de 0,983, une pente de 0,94 et une ordonnée à l'origine de -0,17, comme indiqué sur la figure ci-après. Ces résultats ont montré que le dosage AxSYM PSA total fournissait des résultats équivalents à ceux obtenus par AxSYM PSA.

AxSYM PSA total vs AxSYM PSA



Les concentrations en PSA sérique, indépendamment de la valeur, ne doivent pas être interprétées comme preuve absolue de la présence ou de l'absence d'un cancer de la prostate. De plus, le dosage du PSA doit être effectué en association avec le TR, car c'est en association avec le TR que le dosage du PSA a détecté le plus grand nombre de cancers. La biopsie prostatique est indispensable pour le diagnostic du cancer.

RESULTATS ATTENDUS

La distribution des valeurs AxSYM PSA total déterminées pour 2 781 échantillons figure dans le tableau ci-dessous :

Distribution des valeurs AxSYM PSA total

	Nombre de sujets	Pourcentage (%)				
		0 à 4,0 ng/ml	> 4,0 à 10 ng/ml	> 10 à 30 ng/ml	> 30 à 50 ng/ml	> 50 ng/ml
Sujets sains						
Femmes	246	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hommes de 40 à 49 ans	250	98,8	1,2	0,0	0,0	0,0
Hommes de 50 à 59 ans	249	96,8	3,2	0,0	0,0	0,0
Hommes de 60 à 69 ans	250	93,6	6,0	0,4	0,0	0,0
Hommes de 70 à 79 ans	250	89,6	8,4	2,0	0,0	0,0
Affections malignes						
Prostate						
Stade A	101	46,5	36,6	14,9	1,0	1,0
Stade B	147	50,3	29,9	15,0	1,4	3,4
Stade C	151	29,1	27,8	27,8	4,6	10,6
Stade D	98	19,4	19,4	17,3	8,2	35,7
Géno-urinaire	152	94,1	3,9	1,3	0,7	0,0
Affections non malignes						
HBP	374	67,1	24,1	7,5	0,8	0,5
Cirrhose	76	96,1	3,9	0,0	0,0	0,0
GU	161	88,2	8,1	2,5	0,6	0,6
Prostatite	125	74,4	18,4	4,8	2,4	0,0
Rénale	151	92,7	4,0	2,6	0,0	0,7

Lors de cette étude, 94,7 % des échantillons d'hommes sains (n = 999) avaient des valeurs inférieures ou égales à 4,0 ng/ml.

Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence pour les différentes populations dont il s'occupe.

Les résultats figurant dans la partie "Affections malignes" du tableau de distribution ont été obtenus principalement à partir d'échantillons de patients atteints d'un carcinome en phases active (progression clinique démontrée) et inactive (sans progression clinique démontrée) de la maladie. En cas de modifications des méthodes de dosage du PSA au cours du suivi du patient, des séries de dosage supplémentaires doivent être effectuées pour confirmer les valeurs de base.

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES

REPRODUCTIBILITE

La reproductibilité du dosage a été déterminée selon la méthode décrite dans le protocole EP5-A du National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).³⁸ Sept échantillons, dont 4 panels à base de sérum et 3 contrôles PSA total, ont été analysés dans 4 laboratoires (N = 80 pour chaque échantillon), en double, 2 fois par jour, pendant 20 jours, en utilisant un seul lot de réactifs et une seule calibration. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Reproductibilité du dosage AxSYM PSA total

	Laboratoire	Valeur moyenne de PSA total (ng/ml)	CV (%) intra-série	CV (%) total
Contrôle bas	1	0,44	3,47	4,15
	2	0,51	7,39	7,39
	3	0,50	3,73	4,30
	4	0,49	4,35	6,04
Contrôle moyen	1	3,67	2,80	3,45
	2	4,15	3,95	4,74
	3	3,99	3,68	4,74
	4	3,97	3,16	5,05
Contrôle haut	1	22,92	3,54	3,95
	2	24,52	5,32	5,99
	3	25,47	3,36	5,09
	4	25,30	2,47	6,26
Panel 1	1	0,18	5,38	5,63
	2	0,16	10,12	11,11
	3	0,20	4,93	6,03
	4	0,20	4,32	7,28
Panel 2	1	3,22	2,87	3,20
	2	3,63	4,27	5,35
	3	3,44	2,35	2,91
	4	3,45	2,26	6,79
Panel 3	1	17,50	2,79	3,67
	2	19,10	5,18	5,42
	3	19,17	3,80	4,72
	4	19,26	3,05	5,16
Panel 4	1	29,94	3,16	4,03
	2	32,65	5,48	7,07
	3	33,21	3,12	4,23
	4	34,17	3,73	7,31

L'écart-type (E.T.) peut être calculé en multipliant la concentration moyenne en PSA total par le pourcentage du coefficient de variation (CV) et en divisant le tout par 100.

RECUPERATION

Des concentrations connues en PSA sérique ont été ajoutées à des échantillons de sérum humain normal. Les concentrations en PSA total ont été déterminées par le dosage AxSYM PSA total et la récupération a été calculée et exprimée en pourcentage.

Récupération de PSA

Type d'échantillons	Concentration endogène (ng/ml)	PSA ajouté (ng/ml)	Valeur obtenue (ng/ml)	Pourcentage de récupération (%)
Sérum humain normal	0,07	4,10	4,02	96
	0,40	21,82	20,07	92
		3,93	3,97	91
2,67	20,70	19,71	93	
	4,10	6,75	100	
	21,82	25,11	103	

$$\% \text{ de récupération} = \frac{\text{Valeur de PSA obtenue (ng/ml)} - \text{Concentration endogène (ng/ml)}}{\text{PSA ajouté (ng/ml)}} \times 100$$

PLAGE DE MESURE

La plage (dominie) de mesure du dosage AxSYM PSA total est comprise entre 0,04 ng/ml et 50 ng/ml comme définie par la limite inférieure de sensibilité analytique et la limite supérieure de la plage de calibration. Pour les échantillons de patients dont le résultat du dosage PSA total est supérieur à 50 ng/ml, se référer au paragraphe "Procédures de dilution des échantillons" de cette notice.

SENSIBILITE

Fonctionnelle

La sensibilité fonctionnelle est définie comme la plus petite concentration pouvant être mesurée avec un coefficient de variation (CV) inter-séries inférieur ou égal à 20 %. Lors d'une étude représentative, 6 panels ont été analysés en répliques de 3, 2 fois par jour et pendant 5 jours, à l'aide d'un lot de réactifs et sur 3 automates (n = 30 répliques par panel sur chaque appareil). La courbe correspondant au CV (%) inter-séries a été tracée en fonction de la concentration moyenne en PSA total pour chaque combinaison de panel/appareil. Une courbe paramétrique (y = a + b/x) a été ajustée à partir de ces données et les limites de l'intervalle de confiance à 95 % ont été tracées autour de la courbe. La sensibilité fonctionnelle a été déterminée comme étant inférieure ou égale à 0,06 ng/ml.

Analytique

La sensibilité analytique du dosage AxSYM PSA total a été déterminée comme étant inférieure à 0,04 ng/ml. Cette sensibilité est définie comme étant égale à la concentration à 2 écarts-types au-dessus du calibrateur standard A AxSYM PSA total (0 ng/ml), ce qui représente la plus faible concentration en PSA total mesurable pouvant être distinguée de zéro.

Spécificité analytique

La spécificité analytique du dosage AxSYM PSA total a été déterminée en analysant des échantillons de sérum contenant les composés indiqués ci-après. Aux concentrations indiquées, ces composés n'ont présenté aucune interférence avec le dosage AxSYM PSA total.

SUBSTANCES INTERFERENTES

Composé analysé	Concentration analysée
Billirubine	50 mg/dl
Flomax	1 µg/ml
Hémoglobine	1 000 mg/dl
IgG	3 000 mg/dl
Protéines totales	3 à 14 g/dl
Triglycérides	3 000 mg/dl
Phosphatase acide prostatique	1 000 ng/ml
Proscar	25 µg/ml
Hytrin	10 µg/ml

AGENTS CHIMIOThERAPEUTIQUES

Composé analysé	Concentration analysée
Cyclophosphamide	700 µg/ml
Diéthylstilbestrol	2 µg/ml
Doxorubicine-HCl	16 µg/ml
Phosphate d'estradiol	200 µg/ml
Flutamide	10 µg/ml
Acétate de goseréline	100 ng/ml
Lupron	100 µg/ml
Acétate de mégestrol	90 µg/ml
Méthotrexate	30 µg/ml

CONTAMINATION

Aucune contamination significative (inférieure à 1 ppm) n'a été détectée lors de l'analyse d'un échantillon contenant 72 102 ng/ml de PSA.

BIBLIOGRAPHIE

- McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular Forms of Prostate-Specific Antigen and the Human Kallikrein Gene Family: A New Era. *Urology* 1995;45:729-44.
- Watt KWK, Lee P-J, M'Timkulu T, et al. Human Prostate-Specific Antigen: Structural and Functional Similarities with Serine Proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:3166-70.
- Christensson A, Laurell C-B, and Lilja H. Enzymatic Activity of Prostate-Specific Antigen and Its Reactions with Extracellular Serine Proteinase Inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194:755-63.
- Belanger A, van Halbeek H, Graves HCB, et al. Molecular Mass and Carbohydrate Structure of Prostate Specific Antigen: Studies for Establishment of an International PSA Standard. *Prostate* 1995;27:187-97.
- Graves HCB. Nonprostatic Sources of Prostate-Specific Antigen: A Steroid Hormone-Dependent Phenomenon? *Clin Chem* 1995;41:7-9.
- Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al. Quantitation of Prostate-Specific Antigen in Serum by a Sensitive Enzyme Immunoassay. *Cancer Res* 1980;40:4658-62.
- Oesterling JE. Prostate Specific Antigen: A Critical Assessment of the Most Useful Tumor Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *J Urol* 1991;145:907-23.
- Kantoff PW and Talbot JA. The Prostate Specific Antigen. Its Use as a Tumor Marker for Prostate Cancer. *Hematol Oncol Clin N Amer* 1994;8:555-72.
- Partin AW and Oesterling JE. The Clinical Usefulness of Prostate Specific Antigen: Update 1994. *J Urol* 1994;152:1358-68.
- Bunting PS. A Guide to the Interpretation of Serum Prostate Specific Antigen Levels. *Clin Biochem* 1995;28:221-41.
- Stenman U-H, Leinonen J, Alftan H, et al. A Complex Between Prostate-Specific Antigen and α_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;51:222-6.
- Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
- Gerber GS and Chodak GW. Routine Screening for Cancer of the Prostate (Review). *J Natl Ca Inst* 1991; 83:329-35.
- Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, et al. Prostate Cancer: Comparison of Transrectal US and Digital Rectal Examination for Screening. *Radiology* 1988; 168:389-94.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al. Prostate Cancer Detection in a Clinical Urological Practice by Ultrasonography, Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146-54.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol* 1994;151:1283-90.
- Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, et al. Serum Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination for Early Detection of Prostate Cancer in a National Community-Based Program. *Urology* 1996;47:863-69.

- American Urological Association-Early Detection of Prostate Cancer Policy Statement. Board of Directors Minutes 1992.
- Mettlin C, Jones G, Averette H, et al. Defining and Updating the American Cancer Society Guidelines for the Cancer-Related Checkup: Prostate and Endometrial Cancers. *CA-A Cancer Journal for Clinicians* 1993; 43:42-6.
- Walther PJ. Prostate Cancer Screening. Why the Controversy? *Surg Oncol Clin of NA* 1995;4:315-34.
- Jacobson JO. Can Screening for Early-Stage Prostate Cancer be Rationalized? *Hematol Oncol Clinics NA* 1996;10:549-564.
- Rafferty B, Rigsby P, Rose M, et al. Reference Reagents for Prostate-specific Antigen (PSA): Establishment of the First International Standards for Free PSA and PSA (90:10). *Clin Chem* 2000; 46:9:1310-1317.
- Chen Z, Prestigiacomo A, Stamey TA. Purification and Characterization of a Prostate-Specific Antigen (PSA) Complexed to α_1 -Antichymotrypsin: Potential Reference Material for International Standardization of PSA Immunoassays. *Clin Chem* 1995;41: 1273-82.
- Stamey TA. Second Stanford Conference on International Standardization of Prostate-Specific Antigen Immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology* 1995;45:173-84.
- Woodrum D, French C, and Shamel LB. Stability of Free Prostate-Specific Antigen in Serum Samples Under a Variety of Sample Collection and Sample Storage Conditions. *Urology (Suppl. 6A)* 1996;48:33-9.
- Piironen T, Petterson K, Suonpää M, et al. In Vitro Stability of Free Prostate Specific Antigen (PSA) and Prostate Specific Antigen (PSA) Complexed to α_1 -Antichymotrypsin in Blood Samples. *Urology* 1996;48(6A):81-7.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich" - Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
- Nahm MH and Hoffman JW. Heteroantibody: Phantom of the Immunoassay. *Clin Chem* 1990;36:829.
- Boscatto LM and Stuart MC. Heterophilic Antibodies: A Problem for All Immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
- Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JE, et al. Prostate-Specific Antigen as a Marker for Prostatic Cancer: a Monoclonal and a Polyclonal Immunoassay Compared. *Clin Chem* 1987;33:1916-20.
- Hortin GL, Bahnson RR, Daft M, et al. Differences in Values Obtained with 2 Assays of Prostate Specific Antigen. *J Urol* 1988;139:762-5.
- Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The Effect of Digital Rectal Examination on the Serum Prostate Specific Antigen Levels. *J Urol* 1992;148:83-6.
- Yuan JJJ, Copley DE, Petros JA, et al. Effects of Rectal Examination, Prostatic Massage, Ultrasonography, and Needle Biopsy on Serum Prostate Specific Antigens Levels. *J Urol* 1992;147:810-4.
- Tchetgen M-B, Song JT, Strawderman M, et al. Ejaculation Increases the Serum Prostate-Specific Antigen Concentration. *Urology* 1996;47:511-6.
- Stenman U-H, Leinonen J, Zhang W-M. Problems in the Determination of Prostate Specific Antigen. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:735-40.
- Morgan WR, Zinche H, Rainwater LM, et al. Prostate Specific Antigen Values after Radical Retropubic Prostatectomy for Adenocarcinoma of the Prostate: Impact of Adjuvant Treatment (Hormonal and Radiation). *J Urol* 1992;145:319-23.
- NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices*; Approved Guideline. NCCLS document EP5-A (ISBN 1-56238-368-X). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA, 1999.

Toutes les marques commerciales sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

Pour de plus amples informations, veuillez contacter Abbott Assistance.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finiskin Business Park
Sligo
Ireland
+ 353-71-9171712

©2005, 2007 Abbott Laboratories / Printed in Germany

Octobre 2007

PSA Total EIA II

COBAS CORE
PSA Total EIA II
2 147 769 / 21118102
100 tests
Domaine d'utilisation

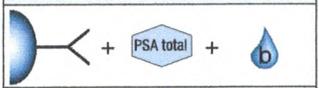
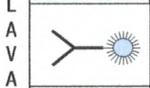
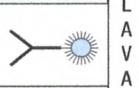
COBAS CORE PSA Total EIA II est un test pour la détermination quantitative *in vitro* de l'antigène prostatique spécifique (PSA) humain dans le sérum et le plasma humains. Les résultats de ce dosage sont utilisés pour le diagnostic du cancer de la prostate. Les réactifs sont adaptés aux analyseurs immunologiques COBAS CORE.

Généralités

Le PSA a été découvert et isolé pour la première fois par Wang et al.¹ Il est surtout présent dans le cytoplasme des cellules acineuses prostatiques et de l'épithélium des canaux.² Le PSA est présent dans le tissu prostatique normal, hyperplasique et cancéreux, ainsi que dans le fluide prostatique et le sperme.³ Le PSA purifié est une glycoprotéine monocaténaire d'un poids moléculaire de 33–34 kDa ; sa teneur glucidique est de 7%.¹ Il appartient à la famille des kallikréines et a une activité semblable à celle de la chymotrypsine.^{4,5} Le PSA est une protéase qui réagit avec les inhibiteurs de la sérine-protéinase. Dans le sérum humain, le PSA est présent soit sous forme libre, monomère ou complexée. La forme présentant le plus grand intérêt pour l'analyse immunologique est le complexe PSA-alpha-1-antichymotrypsine (PSA-ACT).⁶ Dans ce dosage, les deux formes moléculaires (PSA libre et complexe PSA-ACT) sont déterminées de façon équimolaire. En association avec le toucher rectal, la détermination du PSA dans le sérum humain permet d'améliorer l'efficacité du dépistage du cancer prostatique.⁷ Le dosage du PSA peut aussi être utilisé pour déterminer la récurrence d'une affection de la prostate ou sa persistance, ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention chirurgicale.^{8–11} Il faut cependant toujours interpréter les concentrations en PSA en tenant compte d'autres examens cliniques. Le dosage du PSA à lui seul ne suffit pas pour établir le diagnostic du cancer, une élévation des taux de PSA ayant été également observée lors d'affections bénignes de la prostate.

Principe

Le test COBAS CORE PSA Total EIA II est un dosage immuno-enzymatique de type sandwich, réalisé en phase solide et en deux étapes.

Bille	Echantillon	Tampon	Conjugué	COBAS CORE Substrate
	PSA total			
15 min/37°C			45 min/37°C	15 min/37°C
AcM <PSA> 1	sérum/ plasma 50 µl	pH 6,5 200 µl	AcM<PSA> Fab', POD 250 µl	TMB 500 µl

AcM : anticorps monoclonal, Fab' : fragment d'anticorps (liaison aux antigènes), POD : peroxydase, TMB : tétraméthylbenzidine

Lors d'une première réaction, les échantillons sont incubés avec une bille de polystyrène recouverte d'anticorps monoclonaux de souris anti-PSA. Le PSA de l'échantillon se lie à l'anticorps sur la bille. Après une étape de lavage, les anticorps anti-PSA liés à la peroxydase de raifort sont ajoutés au mélange réactionnel. Ils réagissent avec l'antigène lié lors de la première réaction et forment un « sandwich ». Après cette deuxième réaction, une étape de lavage permet d'éliminer l'anticorps anti-PSA non lié à la peroxydase. L'enzyme liée réagit ensuite avec COBAS CORE Substrate. L'intensité de la couleur développée est proportionnelle à la concentration en PSA de l'échantillon.

Réactifs

- REAGENT** Billes 1 x 100
Anticorps monoclonal de souris anti-PSA, stabilisants, conservateur.
- REAGENT** Conjugué 1 x 25 ml
Anticorps monoclonal de souris anti-PSA-peroxydase de raifort $\geq 0,5$ U/ml, tampon, stabilisants, conservateur.

- CALIBRATOR** Calibrateur 1 1 x 0,5 ml
PSA humain 0 ng/ml, tampon, stabilisants, conservateur.
- CALIBRATOR** Calibrateur 2 1 x 0,5 ml
PSA humain 25 ng/ml, tampon, stabilisants, conservateur.
- CONTROL** Contrôle 1 x 0,5 ml
PSA (d'origine humaine, voir concentration dans la fiche de données de la courbe de référence de calibration), tampon, stabilisants, conservateur.
- REAGENT** Tampon 1 x 20 ml
Tampon MES 25 mmol/l, pH 6,5, stabilisants, conservateur.

Matériel et réactifs auxiliaires nécessaires

COBAS CORE Substrate	200 tests	Réf. 2 056 054
Diluant I	2 x 25 ml	Réf. 2 176 009
COBAS CORE Tubes réactionnels	12 x 120 tubes	Réf. 2 056 682
Distributeur de billes (Bead Dispenser)		Réf. 2 056 844
Dessiccant (Desiccant Pads)		Réf. 2 056 674
Conteneur de billes (Bead Container)		Réf. 2 058 138
Equipement habituel de laboratoire		

Précautions d'emploi et mises en garde

- Pour diagnostic *in vitro*.
- Le coffret contient des produits d'origine animale ou humaine à manipuler comme tout matériel potentiellement infectieux. Chaque unité de sang provenant de donneurs a été testée pour détecter la présence de l'antigène de surface (AgHBs) et des anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et VIH 2) et le virus de l'hépatite C (VHC), et s'est révélée non réactive (les méthodes utilisées sont conformes aux exigences de la FDA). Comme il n'existe pas de méthode pour garantir l'absence complète d'agents infectieux, il convient de manipuler les réactifs et les échantillons de patient comme s'ils pouvaient être infectieux à un niveau 2 de biosécurité.¹²
- Ne pas pipeter avec la bouche. Porter des gants de protection. Eviter tout contact avec les yeux et la peau. Ne pas manger, boire ou fumer à l'endroit où sont manipulés les coffrets de réactifs. Se laver et se désinfecter les mains après toute manipulation.
- Ne pas mélanger les réactifs de différents coffrets.
- L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Conservation et stabilité

- Conservé le coffret à 2–8°C et le replacer à 2–8°C après usage. Ne pas congeler les réactifs.
- Ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.
- Après ouverture du coffret, les réactifs sont stables deux semaines (conservation alternée au réfrigérateur à 2–8°C et sur l'analyseur, soit 35 heures au total à 15–25°C).

Echantillon

Sérum ou plasma (recueilli sur héparine, EDTA ou citrate).

Prélèvement, préparation et conservation des échantillons

Pour un même patient, toujours utiliser le même type d'échantillon.

Les échantillons doivent être centrifugés après le prélèvement. Séparer ensuite dès que possible le surnageant des cellules ou des débris cellulaires. Les échantillons sanguins doivent être correctement prélevés en suivant les recommandations du National Committee for Clinical Laboratory Standards.¹³

Les échantillons troubles ou contenant des particules doivent être centrifugés avant l'analyse. Les échantillons contaminés peuvent conduire à l'obtention de résultats erronés. Eviter les congélations répétées. Après décongélation, bien mélanger les échantillons. Ne pas inactiver les échantillons par la chaleur, ceci pouvant conduire à l'obtention de résultats erronés. L'azide de sodium et d'autres inhibiteurs de la peroxydase peuvent conduire à l'obtention de résultats erronés.

Les échantillons peuvent être conservés jusqu'à 5 jours à 2–8°C. Pour une conservation prolongée, conserver les échantillons à au moins -20°C.



PSA Total EIA II

217440501 10 03

Interférences

- Hémolyse:** Pas d'interférence significative de l'hémoglobine jusqu'à 10 g/l.
- Ictère:** Pas d'interférence significative jusqu'à 600 mg/l (1,03 mmol/l) de bilirubine.
- Lipémie:** Pas d'interférence significative jusqu'à 20 g/l de triglycérides (intra-lipide).
- Médicaments:** Les tests *in vitro* ont été effectués à l'aide du panel A (voir Manuel de méthodes, Introduction). Aucune interférence significative avec le test n'a été observée.

Calibration

COBAS CORE PSA Total EIA II Calibrateur 1 et Calibrateur 2

Intervalle de calibration : 14 jours

Le test COBAS CORE PSA Total EIA II a été calibré par rapport aux standards de l'IFCC pour le PSA (Université de Stanford).

Pour chaque nouveau lot de réactifs, entrer manuellement les valeurs d'absorbance de la courbe de référence. Pour plus de détails, consulter le Guide de l'opérateur COBAS CORE et le Manuel de référence COBAS CORE.

Contrôle de qualité

COBAS CORE PSA Total EIA II Contrôle

Les valeurs cibles du Contrôle sont traçables par rapport aux standards de l'IFCC pour le PSA (Université de Stanford).

Les intervalles de contrôle et les limites doivent être adaptés aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

Domaine de mesure

Le domaine de mesure est compris entre 0,008 et 100 ng/ml. Pour les échantillons présentant des concentrations >100 ng/ml, une post-dilution (au 1/50) automatique des échantillons peut être programmée dans le fichier Définition du test. Placer COBAS CORE Diluent I sur le portoir réactifs immédiatement après les billes.

Expression des résultats

COBAS CORE calcule automatiquement les résultats à l'aide de la courbe de calibration pour les déterminations quantitatives ou à l'aide de la valeur seuil pour les déterminations qualitatives. Pour plus de détails, se référer au Manuel de référence COBAS CORE.

Limites d'utilisation

Pour le diagnostic, les résultats des tests doivent être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

On n'a pas observé d'effet crochet aux doses élevées jusqu'à 20 000 ng/ml. Les patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent être porteurs d'anticorps (humains) dirigés contre les anticorps de souris (HAMA). Bien que le test contienne des substances qui neutralisent les HAMA, il n'est pas exclu que certains échantillons puissent, dans de rares cas, donner des résultats faussement élevés. Ces échantillons ne doivent donc pas être analysés avec le test COBAS CORE PSA Total EIA II.

Valeurs de référence

Les échantillons de 989 hommes classés ont été analysés avec le test COBAS CORE PSA Total EIA II. Le domaine de la normale (intervalle de 2,5–97,5 %) a été calculé à partir de ces échantillons.

Population	Nombre d'échantillons	PSA (intervalle 2,5–97,5%) ng/ml
Hommes sains	587	0,18–4,37
Hyperplasie bénigne	176	0,33–20
Cancer de la prostate non traité	226	0,83–101,3

96,8 % des échantillons sériques de sujets sains présentaient des concentrations en PSA inférieures à 4 ng/ml et 95 % inférieures à 3 ng/ml. Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs attendues et établir ses propres intervalles de référence selon la population examinée.

Performances analytiques

Les données suivantes sont fondées sur des évaluations internes et externes et reflètent les performances typiques du test. Elles ne doivent pas être considérées comme la limite maximum de performance (spécification). Lors de vérifications, tenir compte du fait que les résultats obtenus peuvent diverger statistiquement de ceux-ci en fonction des lots de réactifs, analyseurs et échantillons utilisés et en raison des conditions de manipulation différentes. Les données de comparaison de méthodes pour les déterminations quantitatives ont été calculées selon l'analyse de régression de Passing-Bablok.^{14,15,16}

Comparaison de méthodes

Les données suivantes ont été obtenues en comparant le test COBAS CORE PSA Total EIA avec un test radio-immunologique du commerce pour la détermination du PSA.

Intervalle ng/ml	Nombre d'échantillons	Pente	Ordonnée à l'origine ng/ml	Coefficient de corrélation
0,04–46,6	118	1,039	-0,033	0,9980

Précision

La répétabilité (intra-série) a été évaluée ainsi : 4 échantillons sériques de patient ont été analysés 20 fois.

	n	Moyenne ng/ml	CV %
Echantillon 1	20	0,47	1,9
Echantillon 2	20	2,99	1,8
Echantillon 3	20	9,40	2,7
Echantillon 4	20	46,6	2,2

La reproductibilité (inter-série) a été évaluée ainsi : 5 échantillons sériques de patient ont été analysés dans 10 séries de dosages calibrées individuellement sur 10 jours au nombre n indiqué.

	n	Moyenne ng/ml	CV %
Echantillon 1	19	0,58	2,9
Echantillon 2	20	2,33	4,0
Echantillon 3	20	9,42	3,5
Echantillon 4	20	32,5	4,5
Echantillon 5	20	81,7	5,7

Limite de détection

La limite de détection du test COBAS CORE Total EIA II est de 0,008 ng/ml. Elle a été obtenue par le calcul et correspond à deux déviations standards au-dessus de l'absorbance moyenne du Calibrateur 1, calculée sur 30 répliques d'un même dosage.

Spécificité analytique

On n'a pas observé d'interférence significative par le facteur rhumatoïde jusqu'à 1200 UI/ml. On n'a pas observé d'interférence significative de l'albumine jusqu'à une concentration de 30 g/l ajoutée à des échantillons à faible ou forte concentration en PSA. On observe une diminution significative de la concentration en PSA quand une concentration de gammaglobuline >10 g/l est ajoutée à des échantillons sériques à faible ou forte concentration en PSA.



PSA Total EIA II

Français - 2002-02 - 2174405001 11 03

Recouvrement

Trois échantillons sériques différents ont été dilués à l'aide de COBAS CORE Diluent I. Le taux de récupération (%) a ensuite été calculé.

Echantillon	Dilution	Valeurs attendues ng/ml	Valeurs mesurées ng/ml	Recouvrement %
1	non dilué		79,23	100
	0,8	63,38	66,51	105
	0,6	47,54	48,86	103
	0,5	39,61	41,42	105
	0,4	31,69	33,65	106
	0,2	15,84	16,35	103
	0,1	7,92	7,99	101
2	non dilué		67,76	100
	0,8	54,21	50,38	93
	0,6	40,66	39,75	98
	0,5	33,88	30,67	91
	0,4	27,10	30,67	113
	0,2	13,55	15,36	113
	0,1	6,78	7,55	111
3	non dilué		45,64	100
	0,8	36,51	39,07	107
	0,6	27,38	29,79	109
	0,5	22,82	24,49	107
	0,4	18,26	19,98	109
	0,2	9,13	9,71	106
	0,1	4,56	4,63	101

Bibliographie

1. Wang MC, Valenzuela A, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979; 17: 159-163.
2. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC, Morales AR. Prostatic-Specific Antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer.* 1981; 48: 1229.
3. Wang LC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate.* 1981; 2: 89-96.
4. Riegmann PHJ, Vlietstra RJ, van der Kopert JA, Romijn JC, Trapman J. Characterization of the prostate-specific antigen gene. *Biochem Biophys Res Comm.* 1989; 159: 95-102.
5. Watt KWK, Lee PJ, Timkulu TM, Chan WP, Loo R. Human Prostate-Specific Antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83: 3166-3170.
6. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and a1-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; 51: 222-226.
7. Catalona WJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1156-1161.
8. 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; 317: 909-916.
9. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M. Prostate Specific Antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of prostate III. Radiation treated patients. *J Urol.* 1989; 141: 1088-1090.
10. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, Yang N: Prostate Specific Antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate IV. Anti-androgen treated patients. *J Urol.* 1989; 141: 1088-1090.
11. Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of Prostate-Specific Antigen: update 1994. *J Urol.* 1994; 152: 1358-1368.
12. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 1993. Richmond JY, McKinney RW, eds. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard. 2nd ed. Villanova, PA: NCCLS; 1984. NCCLS Publication H3-A2.
14. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983; 21: 709-720.
15. Passing H, Bablok W. Comparison of Several Regression Procedures for Method Comparison Studies and Determination of Sample Sizes. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1984; 22: 431-445.
16. Bablok W, Haeckel R, Meyers W, Wosniok W. Biometrical Methods. In Haeckel R, ed. *Evaluation Methods in Laboratory Medicine.* Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft; 1993; 203-241.

Pour des informations plus détaillées, se référer au Manuel de Méthodes.



PSA Total EIA II

2174405001 12 03

Définition du test

GENERAL

Test Name : PSA II
Kitsize : 100
Reaction Mode : 2-STEP
Calibration Mode : LIN INTERPOL
Decimal Position : 2
Std/CS-K Unit (Kit) : ng/ml
Samples/CS-K Unit (Lab) : ng/ml
Unit Factor : 1.00000

ANALYTICAL

Replicate Sample / CS : SINGLE
Immuno Reaction 1 Time : 15 min
Reaction 2 Time : 45 min
Volume of CS/Sample : 50 µl
Standards : 50 µl
Reagent 1 : 200 µl
Reagent 2 : 250 µl
Extended Test Range : YES
Dilution Factor : Undil
Factor 1 : 50
Factor 2 : NO
Factor 3 : NO
Default Dilution : Undil

CALIBRATION

Calib Interval Mode : DAYS
Days : 14
Nb of Standards : 6
Nominal Conc STD 1 : 0.00000 ng/ml
STD 2 : 5.10000 ng/ml
STD 3 : 10.70000 ng/ml
STD 4 : 25.00000 ng/ml
STD 5 : 51.50000 ng/ml
STD 6 : 98.30000 ng/ml
Standard Replicate : DUPLICATE
Nb of Recalib-STD : 2
Recalibrator 1 : R-STD1
0.00000 ng/ml
Abs Min : -0.005 A
Abs Max : 0.020 A
Recalibrator 2 : R-STD4
25.00000 ng/ml
Abs Min : 1.600 A
Abs Max : 3.200 A
Kit Control CS-K : ON

CALCULATION

Replicate Dev STD 1 : 0.010 A
STD 4 : 0.300 A
Conversion Factor : 1.00000
Offset : 0.00000
Test Range Low STD 1 : Nominal ng/ml
High STD 6 : 98.30000 ng/ml
Abnormal Limit Low : NO ng/ml
Warning Limit Low : NO ng/ml
Warning Limit High : NO ng/ml
Abnormal Limit High : NO ng/ml

ASSIGN

Beads	B	Label	1
Diluent I	G		6
Reagent 1	G		5
Reagent 2	G		2
R-STD1	H ₁		3a
R-STD4	H ₄		3d
CS-K	H ₇		4



Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

2002-02

Roche



0101

free PSA

PSA libre

03289788 190

100 tests

cobas®

• Réactifs utilisables sur les analyseurs suivants :

Elecsys 1010	Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601
•	•	•	•	•

Français

Remarque

Le test Elecsys free PSA s'utilise uniquement combiné avec le test Elecsys total PSA en vue d'établir le rapport PSA libre/PSA total (% fPSA). L'utilisation, pour la détermination du PSA total, de tests d'autres fabricants peut conduire à une sélection non appropriée de la population pour laquelle un dosage du PSA libre doit être effectué ainsi qu'à l'obtention de rapports PSA libre/PSA total, de seuils et de taux de probabilité de cas de cancer de la prostate divergents de ceux indiqués dans le chapitre « Valeurs de référence » de la présente notice. Les rapports PSA libre/PSA total doivent être calculés à partir des concentrations en PSA total (tPSA) et en PSA libre (fPSA) obtenues sur le plateau échantillons d'un même analyseur Elecsys (Elecsys 1010, Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ou cobas e).

La concentration en fPSA d'un échantillon de patient peut varier selon le test pratiqué. Le compte rendu du laboratoire doit donc toujours préciser la méthode de dosage du PSA libre utilisée. Les concentrations en fPSA d'un patient obtenues à partir de différentes méthodes ne peuvent être comparées, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale.

Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la forme libre de l'antigène spécifique de la prostate dans le sérum et le plasma humains. Le test Elecsys free PSA s'utilise pour la détermination du PSA libre conjointement au test Elecsys total PSA dans le but d'établir le rapport PSA libre/PSA total (% fPSA). Ce rapport permet de mieux discriminer entre cancer de la prostate et affections prostatiques bénignes chez les hommes à partir de 50 ans présentant un toucher rectal (TR) normal et des concentrations en PSA total situées entre 4 et 10 ng/mL avec le test Elecsys total PSA. Pour le diagnostic de cancer, une biopsie de la prostate est nécessaire. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et cobas e.

Caractéristiques

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine (poids moléculaire de 30 000 à 34 000 daltons) dont la structure s'apparente aux kallistéines glandulaires ; c'est une sérine-protéinase.^{1,2}

Dans le sang, l'activité protéolytique du PSA est inhibée par la formation de complexes irréversibles liés à des inhibiteurs tels que l'alpha-1-antichymotrypsine, l'alpha-2-macroglobuline et d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation.^{3,4} Le PSA circule également dans le sang sous une forme libre ayant perdu son activité protéolytique.^{5,6}

Le PSA n'étant pas spécifique du cancer de la prostate, le dosage du PSA n'est pas suffisamment sensible ni spécifique pour en faire un outil idéal de dépistage ou de diagnostic précoce.⁷ Produit principalement dans l'épithélium prostatique, le PSA est certes spécifique de la prostate mais des taux augmentés ont également été observés lors d'affections bénignes telles que l'hyperplasie bénigne prostatique (HBP). De nombreuses études ont montré que le pourcentage de PSA libre est nettement plus faible chez les patients présentant un cancer que lors d'affection bénigne ou de prostate normale.^{8,9} Il a été démontré que le rapport PSA libre/PSA total améliore la sensibilité et la spécificité chez les patients présentant des taux de PSA total situés dans la zone de doute de 4-10 ng/mL.¹⁰

La détermination équimolaire du PSA total est la condition sine qua non pour obtenir un rapport PSA libre/PSA total fiable. Chez les patients sous traitement et particulièrement les patients venant d'interrompre une hormonothérapie, le rapport PSA libre/PSA total ne convient pas pour le diagnostic différentiel entre le cancer prostatique et l'HBP. L'utilisation de tests PSA total et PSA libre de différents fabricants peut conduire à l'obtention de résultats

erronés, les tests PSA n'ayant pas tous la même standardisation et la reproductibilité du PSA libre pouvant varier d'un test à un autre.

Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

- 1^{ère} incubation : dans une prise d'essai de 20 µL, l'antigène est mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-PSA spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-PSA spécifique marqué au ruthénium³⁺. Il se forme un « sandwich ».
- 2^e incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

a) Ru(bpy)₃²⁺ : Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

Réactifs - composition et concentrations

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 mL (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL, conservateur
- R1 Ac anti-PSA-biotine (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 mL : anticorps (monoclonaux de souris) anti-PSA biotinylés 2 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,4 ; conservateur
- R2 Ac anti-PSA-Ru(bpy)₃²⁺ (bouchon noir), 1 flacon contenant 9 mL : anticorps (monoclonal de souris) anti-PSA marqué au ruthénium 1,0 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,4 ; conservateur

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic *in vitro*

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8 °C.

Ranger le coffret Elecsys free PSA en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité :

Avant ouverture, entre 2 et 8 °C	jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8 °C	12 semaines
Sur MODULAR ANALYTICS E170 et cobas e 601	6 semaines
Sur Elecsys 2010 et cobas e 411	6 semaines
Sur Elecsys 1010	4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25 °C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés : Sérum recueilli sur tubes standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium ou EDTA tripotassique.

Critère d'acceptabilité : recouvrement entre 90 et 110 % de la valeur du sérum ou pente entre 0,9 et 1,1 + ordonnée à l'origine $\pm 2 \times$ limite de détection + coefficient de corrélation > 0,95.



Stabilité : 5 jours entre 2 et 8 °C, 3 mois à -20 °C. Ne congeler qu'une fois. Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant. Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés. S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25 °C. En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

Matériel auxiliaire nécessaire

- Réf. 03289796190, free PSA CalSet, 4 x 1 mL
- Equipement habituel de laboratoire
- Réf. 11776452122, PreciControl Tumor Marker : PreciControl Marker 1 pour 2 x 3 mL et PreciControl Tumor Marker 2 pour 2 x 3 mL
- Analyseur Elecsys 1010/2010, MODULAR ANALYTICS E170 ou **cobas e**

Matériel auxiliaire pour les analyseurs Elecsys 1010/2010 et **cobas e** 411 :

- Réf. 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL, tampon système
- Réf. 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159001, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829001, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvettes réactionnelles ou Réf. 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour les analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et **cobas e** 601 :

- Réf. 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L, solution tampon du système
- Réf. 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141001, PC/CC-Cups, 12 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M avant emploi
- Réf. 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- Réf. 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL, solution de lavage avant la détection
- Réf. 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150001, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651001, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Pour tous les analyseurs :

- Réf. 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL, solution de lavage du système

Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et **cobas e** 601 : PreClean M est nécessaire.

Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 et **cobas e** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20 °C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20 °C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

Analyseur Elecsys 1010 : amener les réactifs réfrigérés à env. 20-25 °C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'analyseur (thermostaté entre 20 et 25 °C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer**. Les replacer au réfrigérateur entre 2 et 8 °C après usage.

Calibration

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport au standard de référence 96/668 de l'OMS (100 % de PSA libre).

Le code-barres des réactifs Elecsys free PSA contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide des calibrateurs Elecsys free PSA CalSet.

Fréquence des calibrations : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur). Une nouvelle calibration est recommandée :

Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 et **cobas e** :

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'analyseur

Analyseur Elecsys 1010 :

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours (température ambiante entre 20 et 25 °C)

Pour tous les analyseurs :

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

Contrôle de qualité

Pour le contrôle de qualité, utiliser Elecsys PreciControl Tumor Marker 1 et 2. D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir les mesures correctives à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

Se conformer à la réglementation gouvernementale et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en ng/mL ou en µg/L.

Limites d'utilisation - interférences

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine < 1112 µmol/L ou < 65 mg/dL), l'hémolyse (Hb < 0,621 mmol/L ou < 1,0 g/dL), la lipémie (Intralipid < 1500 mg/dL) et la biotine (< 123 nmol/L ou < 30 ng/mL).

Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10 % par rapport à la valeur initiale. Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 1500 UI/mL. On n'a pas observé d'effet crochet jusqu'à 15000 ng de PSA libre/mL.

L'influence de 28 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : seul le flutamide, à des doses thérapeutiques quotidiennes, conduit à l'obtention de taux de fPSA légèrement diminués.

Dans de très rares cas, des titres très élevés d'anticorps dirigés contre des anticorps spécifiques de l'analyte (HAMA par ex.), des anticorps anti-streptavidine ou anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences. Ces effets sont minimisés dans le test par un procédé approprié.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.



free PSA

PSA libre

cobas®

Domaine de mesure

0,010-50,00 ng/mL (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,010 ng/mL, les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : > 50,00 ng/mL.

Dilution des échantillons

Étant donné l'étendue du domaine de mesure, une dilution des échantillons n'est pas nécessaire.

Valeurs de référence

Une étude multicentrique a été effectuée à partir d'échantillons d'hommes âgés de ≥ 50 ans ayant consulté un urologue pour dépistage de cancer prostatique. 1143 des hommes avaient un TR normal, ne laissant pas suspecter de risques de cancer. Les échantillons ont été analysés en parallèle à l'aide des tests Elecsys total PSA et Elecsys free PSA sur les analyseurs Elecsys 2010 et Elecsys 1010. Un sous-groupe de ces échantillons a été analysé sur l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170. On n'a pas observé de différences significatives entre les résultats obtenus sur les trois plateaux d'analyse. Tous les patients ont subi une biopsie transrectale de la prostate. Sur les 1143 hommes ayant un TR normal, 664 présentaient des concentrations en tPSA situées entre 4 et 10 ng/mL sur l'analyseur Elecsys 2010 (population PSA 4-10 / TR normal). La composition ethnique de la population tPSA 4-10 / TR normal était de 84,5 % de Caucasiens, 11,5 % de noirs non hispaniques, 2,6 % de Mexicains hispaniques et 1,4 % de sujets appartenant à d'autres communautés. L'âge moyen était de 66 ans. La distribution des concentrations en fPSA, tPSA et du rapport fPSA/tPSA (% fPSA) par rapport aux résultats de la biopsie est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Statistiques des taux de PSA en fonction des résultats de biopsie (bénignes, malignes)

Elecsys 2010	Résultats biopsies	n	Moyenne ng/mL	Médiane ng/mL	Min. ng/mL	Max. ng/mL	Ecart-type de la moyenne
fPSA	Bénignes	463	1,19	1,11	0,26	4,14	0,02
	Malignes	201	1,00	0,92	0,34	2,39	0,03
	Total	664	1,13	1,06	0,26	4,14	0,02
tPSA	Bénignes	463	6,10	5,68	3,95	10,00	0,07
	Malignes	201	6,42	6,10	3,95	10,00	0,11
	Total	664	6,20	5,84	3,95	10,00	0,06
% fPSA	Bénignes	463	19,72	19,2	5,1	53,4	0,32
	Malignes	201	16,00	15,2	5,2	35,8	0,42
	Total	664	18,60	18,0	5,1	53,4	0,27

Une comparaison des moyennes de % fPSA montre une différence significative entre les groupes de biopsies malignes et bénignes.

Le % fPSA peut être utilisé de deux manières pour évaluer la nécessité d'une biopsie :

1. Le risque relatif de cancer peut être évalué individuellement.
2. Le risque peut être évalué à l'aide d'une même valeur seuil pour un groupe de patients.

1. Evaluation du risque individuel

Il existe une forte probabilité de cancer de la prostate (CP) quand les taux de PSA augmentent. Il est intéressant d'observer que 12 % à 22 % des sujets consultant un urologue présentent des concentrations en tPSA < 4,0 ng/mL. Le domaine de mesure du tPSA situé entre 4 et 10 ng/mL est décrit dans les références bibliographiques 9 et 10 comme zone diagnostique de doute. C'est pour les résultats situés dans cette zone que le rapport fPSA/tPSA est utile.

Tableau 2 : Probabilité de détection de CP par biopsie chez des hommes consultant un urologue et ayant un TR normal.

tPSA ng/mL	Probabilité de CP (%)	Intervalle de confiance de 95 %
< 4,0	17,1	12,4-21,6
4,0-10,0	30,3	26,8-33,8
> 10,0	49,1	42,5-55,7

La probabilité de trouver un cancer prostatique en présence de taux de tPSA situés dans la zone de doute (4-10 ng/mL) augmente avec l'âge et avec la diminution des rapports fPSA/tPSA (voir tableau 3). Les probabilités présentées dans le tableau 3 ont été estimées à partir d'un modèle log-linéaire.

Tableau 3 : Probabilité de détection de CP par biopsie en fonction de l'âge (en années) et du % fPSA sur l'analyseur Elecsys 2010

% fPSA	Probabilité de détection de CP par biopsie en fonction de l'âge (intervalle de confiance de 95 %)		
	50-59	60-69	≥ 70
≤ 10	49,2 (12,4-86,9)	57,5 (17,9-89,3)	64,5 (30,4-88,3)
11-18	26,9 (5,7-68,9)	33,9 (8,6-73,7)	40,8 (15,8-71,7)
19-25	18,3 (3,5-57,9)	23,9 (5,4-63,4)	29,7 (10,1-61,1)
> 25	9,1 (3,1-23,7)	12,2 (4,7-28,1)	15,8 (9,0-26,1)

2. Valeur seuil commune

Il est également possible d'utiliser une valeur seuil unique pour les hommes de toutes les tranches d'âge. Les sensibilités (pourcentage de CP détectés) et les spécificités (pourcentage de biopsies évitées chez les hommes sans CP) pour les différents seuils de % fPSA sont présentées dans le tableau 4. Un seuil de 25 % permet de détecter 92,5 % des cancers de la prostate et d'éviter une biopsie inutile chez 20,3 % les hommes ne présentant pas de cancer. A un seuil de 30 %, pratiquement tous les cancers de la prostate (99 %) sont détectés mais seulement 8,9 % des biopsies inutiles peuvent être évitées.

Tableau 4 : Concordance entre % fPSA et biopsie à différents seuils sur l'analyseur Elecsys 2010

Biopsies bénignes			
fPSA %	Nbre de patients avec biopsie négative identifiée au seuil indiqué (total = 463)	Concordance au seuil %	Intervalle de confiance de 95 %
23	141	30,4	(26,3-34,9)
25	94	20,3	(16,7-24,3)
27	65	14,0	(11,0-17,5)
30	41	8,9	(6,4-11,8)
53	1	0,2	(0,0-1,2)

Biopsies malignes			
fPSA %	Nbre de patients avec biopsie positive identifiée au seuil indiqué (total = 201)	Concordance au seuil %	Intervalle de confiance de 95 %
23	173	86,1	(80,5-90,5)
25	186	92,5	(88,0-95,8)
27	192	95,5	(91,7-97,9)
30	199	99,0	(96,4-99,9)
53	201	100,0	(98,2-100,0)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide des réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et de contrôles :

a) dans une étude randomisée utilisant 3 lots de réactifs analysés sur Elecsys 1010 dans 3 sites différents.

Deux séries d'échantillons ont été analysées chacune 4 fois par jour pendant 10 jours. La précision (médiane des résultats) a été déterminée en combinant les sites et les lots. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau suivant :

Elecsys 1010	Précision intra-série			Précision totale	
	Moyenne ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
Echantillon					
Pool de sérum humain 1	0,15	0,005	3,3	0,010	7,0
Pool de sérum humain 2	2,28	0,069	3,0	0,168	7,4
Pool de sérum humain 3	26,1	0,714	2,7	2,04	7,8
PreciControl TM ^b 1	1,81	0,035	1,9	0,11	6,1
PreciControl TM2	13,6	0,304	2,2	0,852	6,3

b) TM = Tumor Marker



free PSA

PSA libre

cobas®

b) selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards) en analysant un lot de réactifs sur l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170 : pour la précision totale, chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Les résultats suivants ont été obtenus :

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-doivent être entrées manuellement.
© 2009, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et cobas e 601

Echantillon	Précision intra-série			Précision totale		
	Moyenne ng/mL	SD ng/mL	CV %	Moyenne ng/mL	SD ng/mL	CV %
Sérum humain 1	0,27	0,01	2,6	0,28	0,01	4,6
Sérum humain 2	1,92	0,04	2,3	1,72	0,07	4,3
Sérum humain 3	21,9	0,61	2,8	18,7	1,03	5,5
PreciControl TM1	2,28	0,05	2,2	1,92	0,08	4,3
PreciControl TM2	15,5	0,23	1,5	12,6	0,67	5,3

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

≤ 0,01 ng/mL

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2 écarts-type (calibrateur de référence, standard 1 + 2SD, précision intra-série, n = 21).

Spécificité analytique

Les anticorps monoclonaux utilisés présentent les réactions croisées suivantes :
phosphatase acide prostatique et l'alpha-1 antichymotrypsine :
aucune ; PSA-ACT : 0,7 %.

Sensibilité fonctionnelle

0,02 ng/mL

La sensibilité fonctionnelle est définie comme étant la concentration en analyte la plus basse donnant un coefficient de variation inter-série < 20 %.

Références

- Henttu P, Vihko P. Prostate-specific Antigen and Human Glandular Kallikrein: Two Kallikreins of the Human Prostate. *Ann Med* 1994;26:157-164.
- Armbruster DA. Prostate Specific Antigen: Biochemistry, Analytical Methods and Clinical Application. *Clin Chem* 1993;39/2:181-195.
- Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, Caldwell GW, Larsen FL. Multiple forms of prostate specific antigen in sérum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993;39/12:2483-2491.
- Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen M-T, Nilsson O, Petterson K, et al. Prostate Specific Antigen in Human Serum occurs predominantly in Complex with Alpha-1- Antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37(9):1618-1625.
- Zhang WM, Leinonen J, Kalkkinen N, Dowell B, Stenman UH. Purification and Characterization of Different Molecular Forms of Prostate-Specific Antigen in Human Seminal Fluid. *Clin Chem* 1995;41/11:1567-1573.
- Prestigiacomo AF, Stamey TA. Clinical usefulness of free and complexed PSA. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55 Suppl 221:32-34.
- Oesterling JE. Prostate-Specific Antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urology* 1991(5);145:907-923.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and sérum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urology* 1994;151(5):1283-1290.
- Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuney CL, Soriano TF. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996;47:518-524.
- Thiel RP, Oesterling JE, Wojno KJ, Partin AW, Chan DW, Carter HB, et al. A multicenter comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48(6A):45-50.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.



[Retour au catalogue](#)

Fiche: Antighne spécifique de la prostate (*)



Nature de l'échantillon à doser :

Détermination quantitative du PSA dans les échantillons de sérum.

Mode de recueil de l'échantillon :

Il est recommandé d'effectuer le prélèvement sur un tube gel (cap jaune orange).

PRINCIPES BIOLOGIQUES DE LA METHODE

ARCHITECT PSA libre est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration du PSA libre dans le sérum humain, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex®.

Dans un premier temps, l'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-PSA libre sont mis en présence. Le PSA libre présent dans l'échantillon se lie microparticules recouvertes d'anticorps anti-PSA libre. Après le conjugué d'anticorps anti-PSA marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps. Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de PSA libre présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT *i*. Pour de plus amples informations sur le système et la technologie du dosage, se référer au chapitre 3 du Manuel Technique ARCHITECT.

**i* = dosage immunologique

REACTIFS

Kit de réactifs, 100 tests/500 tests

REMARQUE : Les conditionnements varient en fonction de la commande.

Kit de réactifs ARCHITECT PSA libre (6C07)

- **MICROPARTICLES** 1 ou 4 flacon(s) (6,6 ml pour le flacon de 100 tests/27,0 ml pour le flacon de 500 tests) de microparticules recouvertes de l'antigène (E. coli, recombinant) de surface du virus de l'hépatite B (sous-types ad et ay) dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines. Concentration minimale : 0,125 % de particules solides. Conservateur : Agents antimicrobiens.
- **CONJUGATE** 1 ou 4 flacon(s) (5,9 ml pour le flacon de 100 tests/ 26,3 ml pour le flacon de 500 tests) de conjugué d'anticorps anti-PSA (souris, monoclonal) marqué à l'acridinium dans du tampon MES contenant des stabilisants de protéines (bovines). Concentration minimale : 10 ng/ml. Conservateur : agents antimicrobiens.

Autres réactifs

Solution de préactivation ARCHITECT *i*

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Solution de préactivation contenant 1,32 % (m/v) d'eau oxygénée.

Solution d'activation ARCHITECT *i*

- **TRIGGER SOLUTION** Solution d'activation contenant 0,35 N d'hydroxyde de sodium.

PRECAUTIONS ET RESTRICTIONS D'EMPLOI

- **Pour diagnostic *In vitro*.**
- Suivre scrupuleusement les instructions de la notice. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si ces instructions ne sont pas strictement respectées.

ATTENTION : Ce produit nécessite la manipulation d'échantillons humains. Il est recommandé de considérer toutes substances d'origine humaine comme potentiellement infectieuses et de les manipuler conformément à la norme "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". Les matériaux contenant ou susceptibles de contenir des agents infectieux doivent être manipulés selon les règles de sécurité biologique de niveau 2 ou selon d'autres règles de sécurité biologique en vigueur.

Mesures de sécurité

- La solution d'activation ARCHITECT contient de l'hydroxyde de sodium (NaOH) et est classifiée selon les directives de la Communauté Européenne (CE) comme : irritante (Xi). Les risques particuliers (R) et les conseils de sécurité (S) attribués à cette substance sont les suivants :

R41 Risque de lésions oculaires graves.

S25 Eviter le contact avec les yeux.

S26 En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.

S35 Ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toutes précautions d'usage.

S36/39 Porter un vêtement de protection approprié et un appareil de protection des yeux/du visage. S46 En cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.

S46 En cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.

- Information destinée aux clients européens : pour les produits non classifiés comme dangereux par la Directive Européenne 1999/45/EC, une fiche de sécurité est disponible pour les professionnels sur simple demande

- Pour de plus amples informations sur les mesures de sécurité à appliquer lors du fonctionnement du système, se référer au chapitre 8 du Manuel Technique ARCHITECT.

Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser les kits de réactifs au-delà de leur date d'expiration.

- Ne pas mélanger les réactifs provenant de kits différents.

- Avant de charger le kit de réactifs ARCHITECT PSA libre sur l'analyseur pour la première fois, le flacon de microparticules doit être homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui se sont déposées pendant le transport. Pour de plus amples informations sur l'homogénéisation des microparticules, se référer au paragraphe "Procédure du dosage" dans la section "Procédure" de cette notice.

- **Des septums DOIVENT être utilisés afin d'empêcher l'évaporation et la contamination des réactifs et d'assurer leur Intégrité La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si les septums ne sont pas utilisés conformément aux instructions de cette notice.**

- Afin d'éviter toute contamination, porter des gants propres lors de l'application d'un septum sur un flacon de réactif débouché.

- Avant de placer le septum sur un flacon de réactif débouché, le plier en 2 pour s'assurer que les fentes sont ouvertes. Si les fentes sont fermées, continuer à plier doucement le septum de manière à les ouvrir.

- Une fois qu'un septum a été placé sur un flacon de réactif ouvert, ne pas retourner le flacon afin d'éviter toute fuite de réactif et de ne pas compromettre les résultats du dosage.

- Avec le temps, il se peut que des liquides résiduels sèchent à la surface du septum. Il s'agit de sels secs qui n'ont aucune incidence sur la performance du dosage.

- Pour de plus amples informations sur les précautions d'emploi à suivre lors du fonctionnement du système, se référer au chapitre 7 du Manuel Technique ARCHITECT.

Conditions de conservation

Le kit de réactifs ARCHITECT PSA libre doit être conservé entre 2 et 8 °C et peut être utilisé immédiatement après sa sortie du réfrigérateur (2 à 8 °C).

- Les réactifs sont stables jusqu'à leur date d'expiration s'ils sont conservés et manipulés selon les indications du fabricant.

Le kit de réactifs ARCHITECT PSA libre peut être conservé à bord i l'ARCHITECT i pendant 30 jours au maximum. Au-delà de ce délai, le kit de réactifs doit être jeté. Pour de plus amples informations sur le temps de conservation des réactifs dans l'appareil, se référer au chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

- Les réactifs peuvent être conservés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'ARCHITECT i. Si les réactifs sont retirés de l'analyseur, les conserver entre 2 et 8 °C (munis de septums et de bouchons de remplacement) en position verticale. Pour les réactifs conservés à l'extérieur de l'analyseur, il est recommandé de les laisser dans leurs portoirs et emballages d'origine afin de les maintenir dans une position verticale. Si le flacon de microparticules (muni d'un septum) ne reste pas dans une position verticale pendant sa conservation au réfrigérateur à l'extérieur de l'analyseur, le kit de réactifs doit être jeté. Une fois que les réactifs ont été retirés de l'analyseur, initialiser une lecture du carrousel réactifs afin d'actualiser le suivi de la stabilité à bord des réactifs.

Indications de détérioration des réactifs

Un contrôle dont la valeur se situe en dehors des limites attendues peut indiquer la détérioration des réactifs ou des erreurs de technique. Les résultats des échantillons passés dans la même série peuvent ne pas être valables et ces échantillons devront être réanalysés. Une recalibration du dosage peut s'avérer nécessaire.

Pour de plus amples informations sur le dépannage, se référer au chapitre 10 du Manuel Technique ARCHITECT.

FONCTIONNEMENT DE L'APPAREIL

- Avant d'effectuer le dosage, le fichier du dosage ARCHITECT PSA libre doit être installé sur l'ARCHITECT i à partir du CD-ROM de dosages ARCHITECT i. Pour de plus amples informations concernant l'installation du fichier du dosage ainsi que la visualisation et la modification des paramètres de dosage, se référer au chapitre 2 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pour de plus amples informations sur l'impression des paramètres de dosage, se référer au chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pour de plus amples informations sur le fonctionnement du système, se référer au Manuel Technique ARCHITECT.
- L'unité de résultat par défaut du dosage ARCHITECT PSA libre est le ng/ml. Pour l'enregistrement des résultats, il est possible de sélectionner l'unité alternative µg/l en réglant le paramètre de dosage "Unités de concentration résultat" sur µg/L. Le facteur de conversion utilisé par le système est de 1,0.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DES ECHANTILLONS POUR L'ANALYSE

- Le dosage ARCHITECT PSA libre peut seulement être effectué sur du sérum humain. Suivre les instructions du fabricant relatives à l'utilisation des tubes de prélèvement de sérum.
- Il est recommandé de prélever les échantillons pour le dosage du PSA avant d'effectuer les procédures nécessitant une manipulation de la prostate.
- Pour le prélèvement et la préparation des échantillons pour l'analyse, suivre les instructions de cette notice ainsi que celles du fabricant des tubes de prélèvement d'échantillons. Pour la durée et la vitesse de centrifugation, se référer aux instructions du fabricant des tubes de prélèvement d'échantillons.
- Un traitement insuffisant de l'échantillon ou une perturbation de celui-ci au cours du transport peut provoquer des résultats abaissés.
- Pour obtenir des résultats optimaux, les échantillons de sérum ne doivent pas contenir de fibrine, ni de globules rouges ou autres particules en suspension. Afin de garantir des résultats cohérents, il faut centrifuger les échantillons contenant de la fibrine, des globules rouges ou des particules en suspension avant leur emploi.
- Rassurer que le caillot s'est complètement formé dans les échantillons de sérum avant de les centrifuger. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous traitement anticoagulant ou thrombolytique, peuvent présenter des temps de coagulation élevés. Si les échantillons sont centrifugés avant la formation complète du caillot, la présence de fibrine ou de particules en suspension peut entraîner des résultats erronés. Centrifuger les échantillons contenant de la fibrine, des globules rouges ou des particules en suspension. Noter que des échantillons ne présentant pas de particules en suspension manifestes ou visibles peuvent contenir des concentrations interférentes de fibrine.
- S'il est impossible de vérifier que les échantillons ont été correctement prélevés et préparés ou si les échantillons ont subi une perturbation au cours de leur transport ou de leur manipulation, il est recommandé d'effectuer une étape de centrifugation supplémentaire. La durée et la vitesse de centrifugation doivent être suffisantes pour éliminer les particules en suspension. Par rapport aux aliquots pipetés à partir de tubes sans séparateurs de sérum, les aliquots versés présentent un risque plus élevé de contenir des particules et donc d'engendrer des résultats abaissés.
- Le non-respect de ces instructions peut engendrer des résultats abaissés.
- Le sérum doit être séparé du caillot dans les 3 heures suivant le prélèvement et conservé entre 2 et 8 °C pendant un maximum de 24 heures. Si le sérum n'est pas analysé dans les 24 heures suivant le prélèvement, il doit être congelé à une température inférieure ou égale à 20°C.
- L'ARCHITECT i n'est pas configuré pour détecter le type d'échantillon utilisé. Il revient par conséquent à l'opérateur de vérifier les types d'échantillons utilisés dans le dosage ARCHITECT PSA libre.
- Manipuler les échantillons patients avec précaution afin d'éviter toute contamination croisée. Il est recommandé d'utiliser des pipettes ou des embouts à usage unique.
- Ne pas utiliser d'échantillons fortement hémolysés.
- Pour obtenir des résultats optimaux, vérifier l'absence de bulles dans tous les échantillons. Si des bulles sont présentes, les éliminer à l'aide d'un bâtonnet avant l'analyse. Utiliser un bâtonnet neuf pour chaque échantillon afin d'éviter toute contamination croisée.
- Eviter les congélations et décongélations répétées. Après leur décongélation, les échantillons doivent être homogénéisés AVEC SOIN par passage au Vortex. Les échantillons décongelés contenant des globules rouges ou des particules en suspension **ainsi que les échantillons d'apparence trouble** doivent être centrifugés avant l'emploi afin de garantir des résultats cohérents.

- Ne pas utiliser d'échantillons présentant une contamination microbienne évidente.
- Lorsqu'ils sont expédiés, les échantillons doivent être conditionnés et étiquetés conformément à la législation régissant le transport des échantillons cliniques et des substances infectieuses. Les échantillons qui ne sont pas analysés dans les 24 heures doivent être conservés/ expédiés congelés. Avant l'expédition, il est recommandé de séparer les échantillons du caillot ou du séparateur de sérum.
- Avant l'analyse, homogénéiser les calibrateurs et contrôles ARCHITECT PSA libre en les retournant doucement.

PROCEDURE

Matériel fourni

- 6C07 Kit de réactifs ARCHITECT PSA libre

Matériel nécessaire mais non fourni

- Analyseur ARCHITECT i
- CD-ROM de dosages ARCHITECTE
- 6C07-01 Calibrateurs ARCHITECT PSA libre
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**

Pour de plus amples informations sur le matériel requis pour les procédures de maintenance, se référer au chapitre 9 du Manuel

Technique ARCHITECT.

Pipettes ou embouts de pipette (facultatifs) pour la distribution des volumes spécifiés à l'écran Demande de patient ou Demande de contrôle.

Matériel disponible mais non fourni

- 6C07-10 Contrôles ARCHITECT PSA libre

Procédure d'analyse

- Avant de charger le kit de réactifs ARCHITECT PSA libre sur le système pour la première fois, le flacon de microparticules doit être homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui se sont déposées pendant le transport :
 - Retourner le flacon de microparticules 30 fois.
 - Examiner le flacon pour s'assurer que les microparticules sont remises en suspension. Si des microparticules restent encore collées au flacon, continuer à retourner ce dernier jusqu'à ce qu'elles soient complètement remises en suspension.
 - Une fois les microparticules remises en suspension, retirer et jeter le bouchon. Retirer un septum de la pochette en portant des gants propres. Plier le septum en 2 pour s'assurer que les fentes sont ouvertes. Placer soigneusement le septum dans l'ouverture du flacon.
 - **Si les microparticules ne se remettent pas en suspension, NE PAS LES UTILISER. Contacter le Service Clients Abbott.**
 - Programmer les analyses.
 - Charger le kit de réactifs ARCHITECT PSA libre sur l'ARCHITECT i. Vérifier que tous les réactifs requis sont présents. S'assurer que chaque flacon réactif est recouvert d'un septum.
 - Le volume minimum requis dans le godet-échantillon est calculé par le système et imprimé sur le rapport Liste des demandes. Ne pas prélever plus de 10 répliques à partir du même godet-échantillon. Afin de minimiser les pertes par évaporation, vérifier que le volume d'échantillon adéquat est présent dans le godet-échantillon avant d'effectuer le dosage.
 - Echantillon prioritaire : 140 µl pour le premier dosage PSA libre plus 90 pi pour chaque dosage PSA libre supplémentaire effectué sur le même godet-échantillon
 - Echantillon de routine maintenu jusqu'à 3 heures dans l'analyseur 150 µl pour le premier dosage PSA libre plus 90 µl pour chaque dosage PSA libre supplémentaire effectué sur le même godet-échantillon
 - Echantillon de routine maintenu plus de 3 heures dans l'analyseur : un volume supplémentaire est requis.
- Pour de plus amples informations sur l'évaporation et les volumes des échantillons, se référer au chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

- En cas d'utilisation de tubes primaires ou aliquots, utiliser la jauge échantillon afin de s'assurer que le volume d'échantillon de patient est suffisant.
- Pour obtenir les volumes requis des calibrateurs et des contrôles ARCHITECT PSA libre, tenir les flacons à la verticale et distribuer 7 gouttes de chacun des calibrateurs ou 7 gouttes de chacun des contrôles dans les godets-échantillons respectifs.

Charger les échantillons

- Pour de plus amples informations sur le chargement des échantillons, se référer au chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

Appuyer sur la touche LANCER. L'ARCHITECT i effectue les opérations suivantes :

- Déplace le portoir d'échantillons au point d'aspiration
- Charge une cupule réactionnelle (CR) dans la couronne réactionnelle
- Aspire et distribue l'échantillon dans la CR
- Déplace la CR d'une position et distribue les microparticules dans la CR
- Homogénéise, incube et lave le mélange réactionnel
- Ajoute le conjugué dans la CR
- Homogénéise, incube et lave le mélange réactionnel
- Ajoute les solutions de préactivation et d'activation
- Mesure l'émission chimiluminescente pour déterminer la quantité de PSA libre de l'échantillon
- Evacue le contenu de la CR dans la poubelle pour déchets liquides et décharge la CR dans la poubelle pour déchets solides
- Calcule le résultat .
- Pour de plus amples informations sur la demande d'analyse des échantillons de patients et des contrôles, ainsi que sur les procédures générales de fonctionnement, se référer au chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pour obtenir une performance optimale, il est important de suivre les procédures de maintenance de routine décrites au chapitre 9 du Manuel Technique ARCHITECT. Si votre laboratoire exige une maintenance plus fréquente, se conformer à ces exigences.

Procédures de dilution des échantillons

Les échantillons destinés au dosage ARCHITECT PSA libre ne peuvent pas être dilués. Les échantillons dont la valeur de PSA libre est supérieure à 30 ng/ml sont annotés " > 30.00".

Calibration

- Pour effectuer une calibration du dosage ARCHITECT PSA libre, analyser les calibrateurs 1 et 2 en double. Un échantillon de chacun des contrôles PSA libre doit être analysé afin de pouvoir évaluer la calibration du dosage. S'assurer que les valeurs des contrôles du dosage se situent dans les limites de concentration spécifiées dans la notice des contrôles. Les calibrateurs doivent être chargés en position prioritaire.
- Plage de calibration : 0 à 30 ng/ml.
- Lorsque la calibration du dosage ARCHITECT PSA libre a été acceptée et mémorisée, tous les échantillons suivants peuvent être analysés sans nouvelle calibration, sauf si :
 - Un kit de réactifs portant un nouveau numéro de lot est utilisé.
 - Les valeurs des contrôles se trouvent en dehors des limites spécifiées.
- Pour de plus amples informations sur la calibration du dosage, se référer au chapitre 6 du Manuel Technique ARCHITECT.

PROCEDURES DU CONTROLE DE QUALITE

Le contrôle recommandé pour le dosage ARCHITECT PSA libre consiste à analyser un échantillon de chacun des niveaux de contrôle une fois toutes les 24 heures d'utilisation. Si les procédures du contrôle de qualité du laboratoire requièrent une utilisation plus fréquente des contrôles pour vérifier les résultats d'analyse, se conformer à ces exigences. S'assurer que les valeurs des contrôles du dosage se trouvent dans les limites de concentration spécifiées dans la notice des contrôles.

Vérification des performances du dosage

Pour de plus amples informations sur les protocoles de vérification des performances du dosage mentionnées dans la notice, se référer à l'Annexe B du Manuel Technique ARCHITECT, Le dosage ARCHITECT PSA libre appartient au groupe 6.

RESULTATS

Le dosage ARCHITECT PSA libre utilise une méthode de traitement des données par l'ajustement de la courbe logistique à 4 paramètres (4PLC, pondéré en Y) pour créer une courbe de calibration.

Autres unités de résultat

- L'unité de résultat par défaut du dosage ARCHITECT PSA libre est le ng/ml. En cas de sélection de l'autre unité de résultat, le ug/l, le facteur de conversion utilisé par le système est de 1,0.
- Formule de conversion : (Concentration en ng/ml) x (1,0) = ug/l

Annotations

- La rubrique "Annotations" peut contenir des informations sur certains résultats. Une description des annotations qui peuvent apparaître dans cette rubrique est fournie au chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

Calcul de la valeur ARCHITECT % PSA libre

- La valeur ARCHITECT % PSA libre peut être calculée lorsqu'on dispose des résultats des dosages ARCHITECT PSA libre et ARCHITECT PSA total pour un même échantillon.
- L'ARCHITECT i (logiciel ARCHITECT version 2.00 ou supérieure) permet le calcul automatique d'une valeur % PSA libre. Pour de plus amples informations sur la configuration d'un dosage calculé, se référer au chapitre 2 du Manuel Technique ARCHITECT.
- La valeur % PSA libre est calculée en divisant le résultat ARCHITECT PSA libre par le résultat ARCHITECT PSA total, puis en multipliant par 100.

LIMITES DE LA METHODE

- Les échantillons provenant de patients auxquels ont été administrées des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). De tels échantillons peuvent donner des résultats faussement élevés ou abaissés lorsqu'ils sont testés -avec des kits de dosage qui utilisent des anticorps monoclonaux de souris.2021 Les réactifs ARCHITECT PSA libre contiennent un composant qui réduit l'effet des échantillons réactifs pour HAMA.
Des informations cliniques ou diagnostiques supplémentaires peuvent être requises pour déterminer l'état du patient.
- Les anticorps hétérophiles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines des réactifs, interférant ainsi avec les dosages immunologiques in vitro. Les patients régulièrement en contact avec des animaux ou des produits contenant du sérum d'origine animale peuvent être sujets à cette interférence et fournir de ce fait des valeurs anormales. Pour établir un diagnostic, de plus amples informations peuvent être nécessaires.
- La concentration de PSA d'un échantillon donné, déterminée à l'aide de méthodes de dosage commercialisées par différents fabricants, peut varier en raison des différences dans les procédés de dosage, de la calibration et de la spécificité des réactifs.
- Les échantillons destinés au contrôle de qualité peuvent être obtenus en introduisant du PSA provenant du liquide séminal dans une matrice de sérum humain. Le PSA présent dans le sérum et dans le liquide séminal peut exister sous différentes formes. La concentration en PSA de ces contrôles, déterminée à l'aide des méthodes commercialisées par différents fabricants, peut varier en raison des différences dans les procédés de dosage, de la calibration, de la spécificité des réactifs et de la forme de PSA présente ; c'est pourquoi il est important d'utiliser des valeurs spécifiques du dosage pour l'évaluation des résultats des contrôles.
- Chez certains patients, l'examen par toucher rectal (TR) peut provoquer des modifications cliniquement significatives de la valeur de PSA libre et du ratio PSA libre/total. En outre, un massage de la prostate, une échographie, une cystoscopie et une biopsie peuvent entraîner des augmentations cliniquement significatives. Le sérum destiné au dosage du PSA libre doit être prélevé avant d'effectuer les procédures nécessitant une manipulation de la prostate. Les taux de PSA peuvent également augmenter suite à une éjaculation.
- Le PSA libre sérique actif au moment du prélèvement sanguin peut continuer à se lier aux inhibiteurs des sérine-protéases, surtout à l'alpha-2-macroglobuline, ce qui entraîne une rapide diminution des taux de PSA dans la forme active du PSA libre.28
- Une hormonothérapie peut influencer la mesure du PSA ; c'est pourquoi un faible taux de PSA après tout traitement comprenant une hormonothérapie peut ne pas refléter exactement l'existence d'une maladie résiduelle ou d'une rechute.29
- La mesure du PSA libre ou du ratio PSA libre/PSA total ne constitue pas un test décisif de la malignité. Les valeurs de PSA doivent être utilisées en association avec les informations fournies par l'évaluation clinique et d'autres méthodes diagnostiques, par exemple les symptômes, les données cliniques, un toucher rectal, une

échographie transrectale, etc. Une biopsie prostatique est indispensable pour établir le diagnostic du cancer.

RESULTATS ATTENDUS

Aide à l'interprétation par un PSA compris entre 4 et 10

> 25 % -> En faveur d'une hypertrophie bénigne, il serait souhaitable de contrôler les taux de PSA libre tous les mois.

20 à 25 % -> Zone d'incertitude.

< 20% -> Il serait souhaitable d'écarter un processus néoplasique par une biopsie si les résultats sont confirmés sur un autre prélèvement.

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES

Reproductibilité

La reproductibilité du dosage a été déterminée selon la méthode décrite dans le protocole EP5-A du National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Six échantillons, dont 3 panels à base de sérum et 3 contrôles PSA libre ont été analysés sur 3 analyseurs, en double, 2 fois par jour, pendant 20 jours (n=80 pour chaque échantillon), à l'aide d'un seul lot de réactifs et d'une seule calibration. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant.

Reproductibilité du dosage ARCHITECT PSA libre

Echantillon	Analyseur	Valeur Moyenne de PSA libre (ng/dl)	Intra-série ET %CV		Total ET %CV	
Contrôle bas	1	0.397	0.0076	1.9	0.0093	2.3
	2	0.400	0.0079	2.0	0.0085	2.1
	3	0.383	0.0080	2.1	0.0104	2.7
Contrôle moyen	1	0.992	0.0130	1.3	0.0154	1.6
	2	1.000	0.0182	1.8	0.0209	2.1
	3	0.962	0.0248	2.6	0.0265	2.7
Contrôle haut	1	6.787	0.1175	1.7	0.1642	2.4
	2	6.966	0.1630	2.3	0.2094	3.0
	3	6.802	0.1241	1.8	0.1565	2.3
Panel 1	1	0.136	0.0029	2.1	0.0035	2.6
	2	0.139	0.0033	2.4	0.0035	2.5
	3	0.133	0.0030	2.3	0.0032	2.4
Panel 2	1	2.808	0.0447	1.6	0.0626	2.2
	2	2.887	0.0641	2.2	0.0788	2.7
	3	2.778	0.0591	2.1	0.0673	2.4
Panel 3	1	10.500	0.1853	1.8	0.3772	3.6
	2	10.952	0.3054	2.8	0.4507	4.1
	3	10.726	0.2662	2.5	0.4284	4.0

Sensibilité analytique

La sensibilité du dosage ARCHITECT PSA libre a été déterminée comme étant inférieure à 0,008 ng/ml. Cette sensibilité est définie comme étant égale à la concentration à 2 écarts types au-dessus de la moyenne des URL pour ARCHITECT MasterCheck® PSA libre niveau 0, ce qui représente la plus faible concentration mesurable en PSA libre pouvant être distinguée de zéro.

Spécificité analytique

La spécificité du dosage ARCHITECT PSA libre a été déterminée en analysant des échantillons sériques contenant les composés cités ci-dessous. Ces composés ont montré une interférence inférieure ou égale à 10 % dans le dosage ARCHITECT PSA libre aux concentrations indiquées.

Substance interférante	Concentration
Bilirubine	20 mg/dl
Bilirubine	500 mg/dl

Protéines totales	2,0 g/dl & 12,0 g/dl
Phosphatase acide prostatique	1 000 ng/ml
Triglycérides	3000 mg/dl
Hytrin	20 µg/ml
Proscar	25 µg/ml
Flomax	1 µg/ml

Contamination

Aucune contamination significative (moyenne inférieure à 4 PPM) n'a été observée lors de l'analyse d'un échantillon contenant 7167,5 ng/ml de PSA libre.

Effet de prozone

L'effet de prozone est un phénomène par lequel des échantillons de très haute concentration peuvent avoir des résultats compris dans le domaine de mesure du dosage. Pour le dosage ARCHITECT PSA libre, aucun effet de prozone n'a été observé lors de l'analyse d'échantillons contenant jusqu'à 2 400 ng/ml de PSA libre, a [Valeurs déterminées pour l'ARCHITECT i2000.]

PRECISION PAR CORRELATION

Les réactifs du dosage ARCHITECT PSA libre ont été comparés entre les analyseurs ARCHITECT i2000 et i2000sr. Les résultats de l'analyse des échantillons sont présentés ci-après.

Méthode statistique	Nombre d'observations	Ordonnée à l'origine	Pente	Coefficient de corrélation
Moindres carrés	144	-0.05	1.05	0.999
Passing-Bablok*	144	-0.01	1.04	0.999

* Méthode de régression linéaire sans hypothèses particulières concernant la distribution des échantillons et des erreurs de mesure.

Dans cette évaluation, les résultats des échantillons sériques analysés sur l'analyseur i2000sr étaient compris entre 0,01 ng/ml et 23,42 ng/ml.

Caractéristiques internes au Laboratoire QUALI-BIO

Contrôles	1 cont. /jour	CV Répétabilité	2 % / 1.5ng/ml	CV Reproductibilité	2.7%/ 1.5 ng/ml
-----------	---------------	-----------------	----------------	---------------------	-----------------

[Retour au catalogue](#)

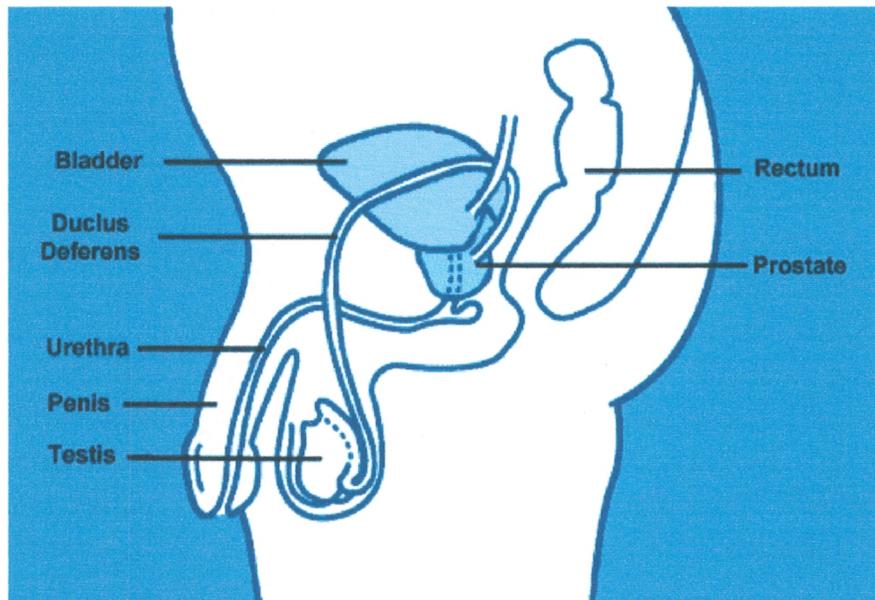


Figure.1 : Localisation de la prostate

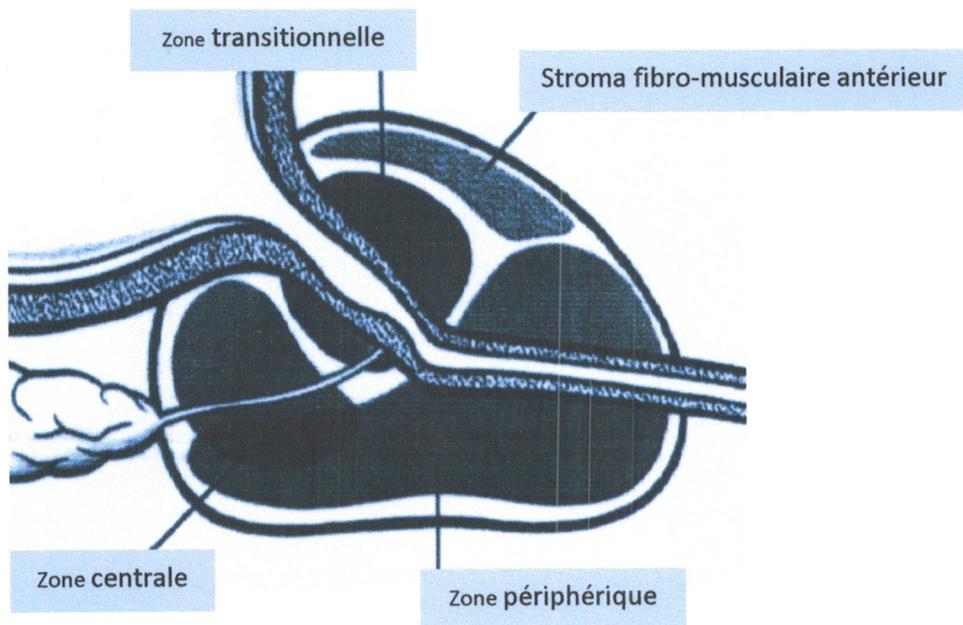


Figure. 2 : Structure de la prostate

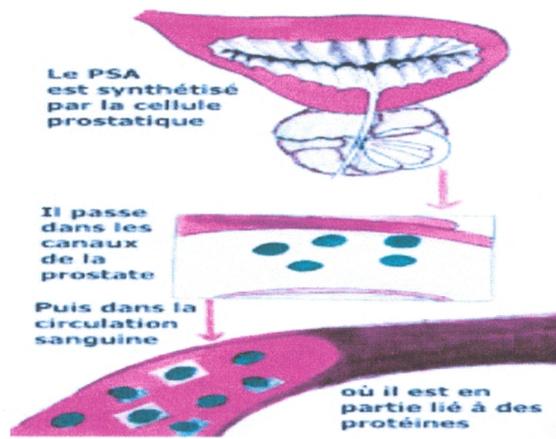


Figure. 3 : Physiologie de la prostate

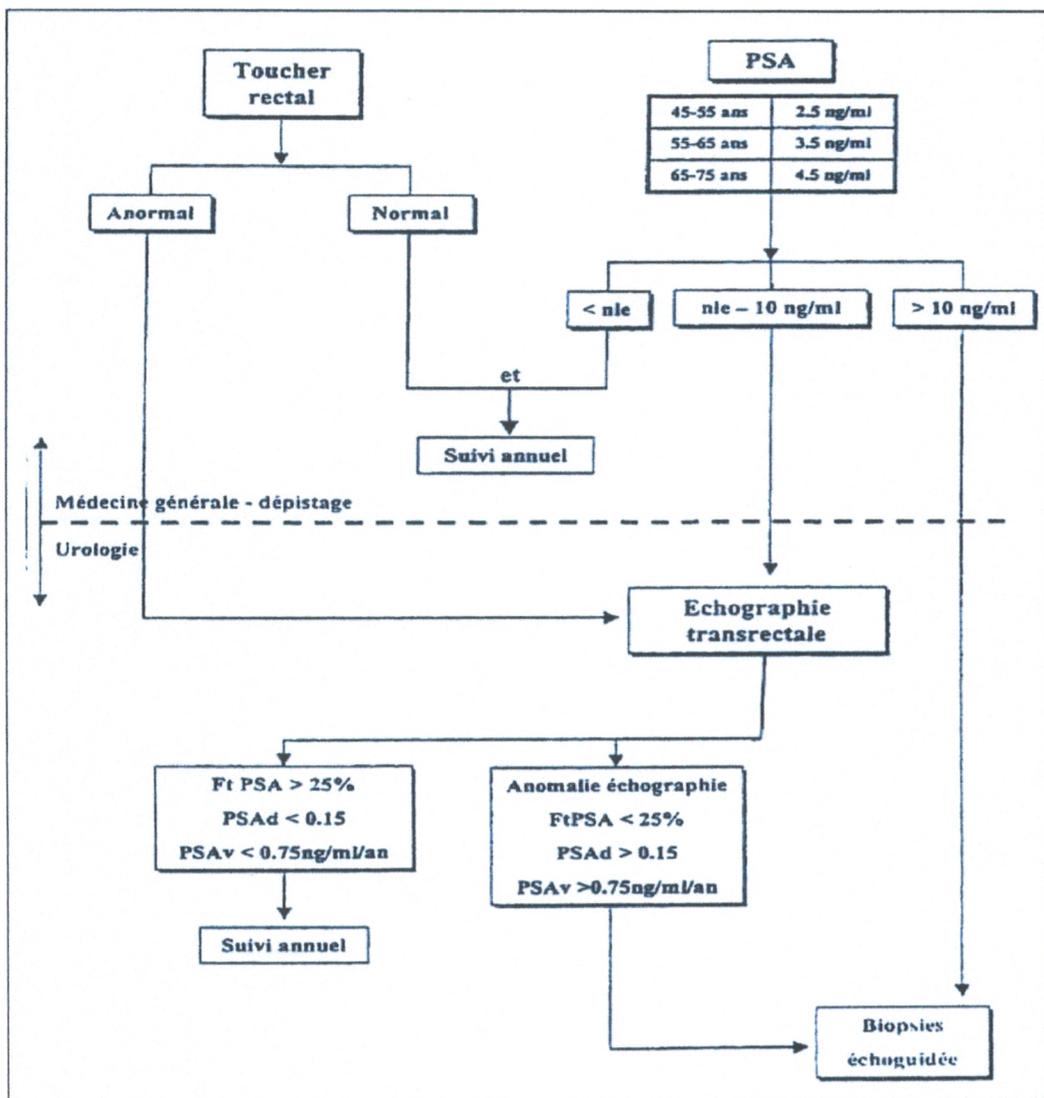


Figure. 4 : PSA et diagnostic

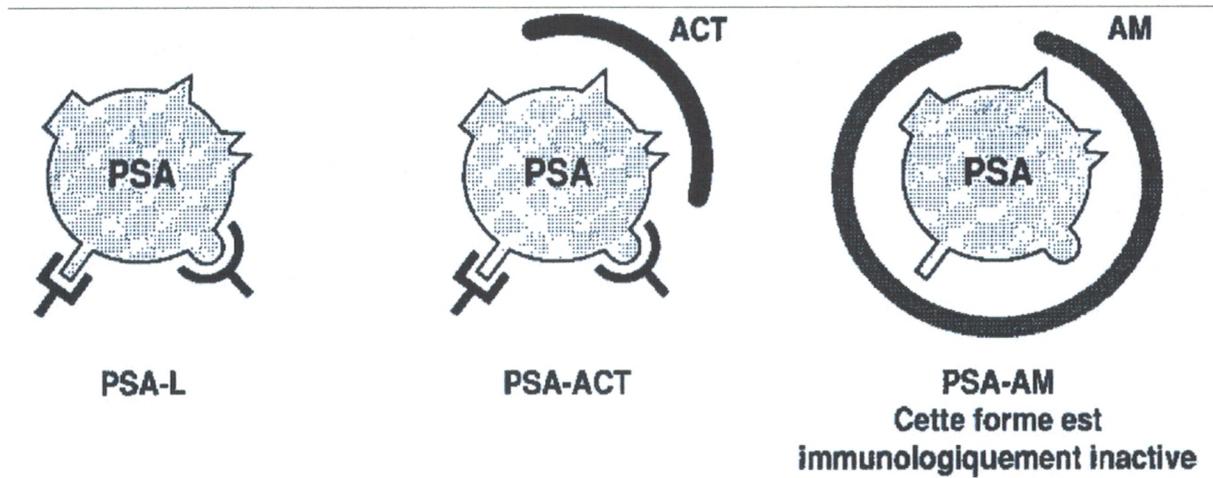


Figure. 5 : Les 3 formes de PSA dans le sérum

Toucher rectal - PSA - Fraction libre, si espérance de vie > 10 ans.

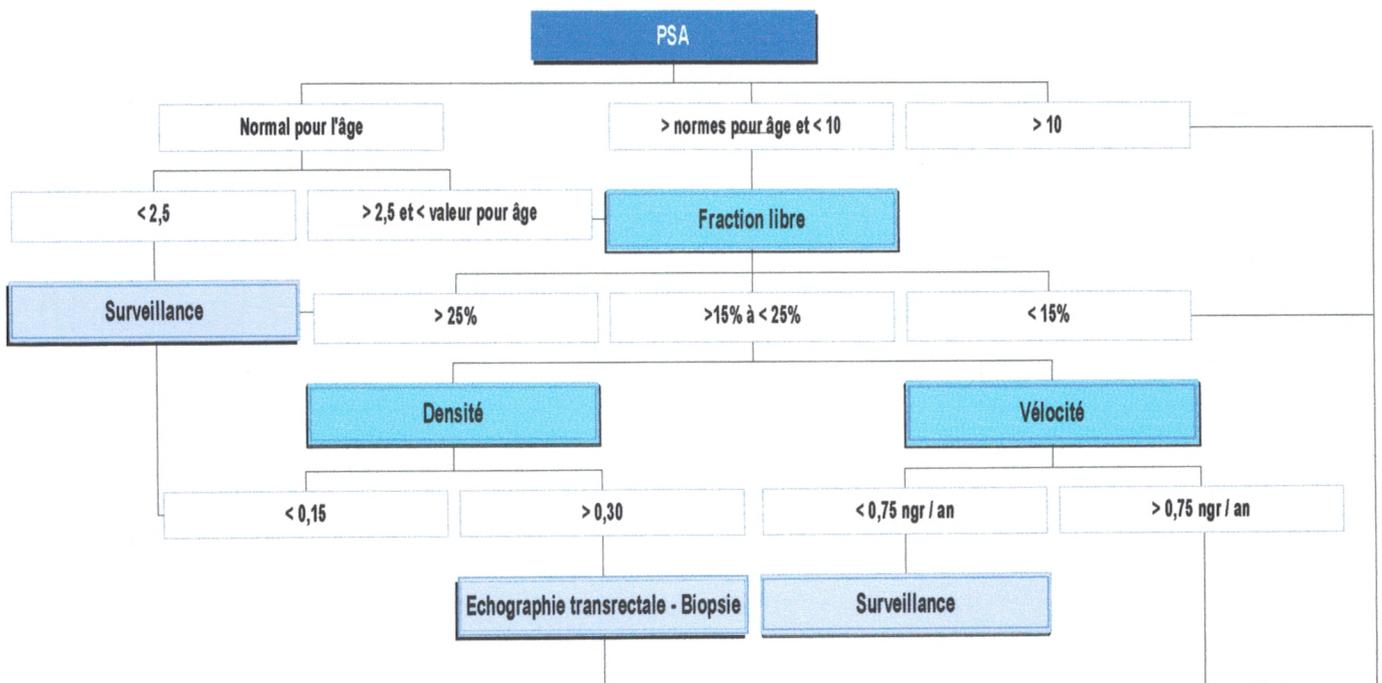


Figure. 6 : Interprétation des résultats

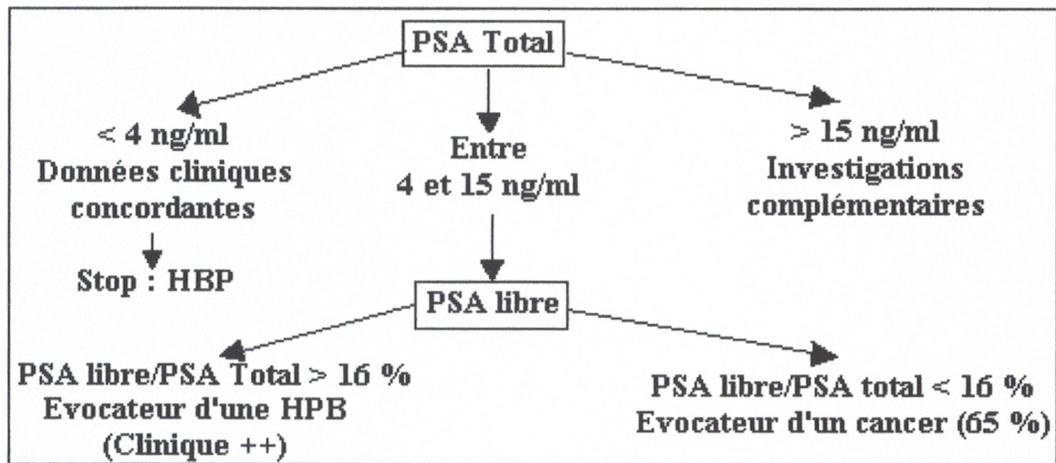


Figure. 7 : Intérêt du ratio PSA libre / PSA total

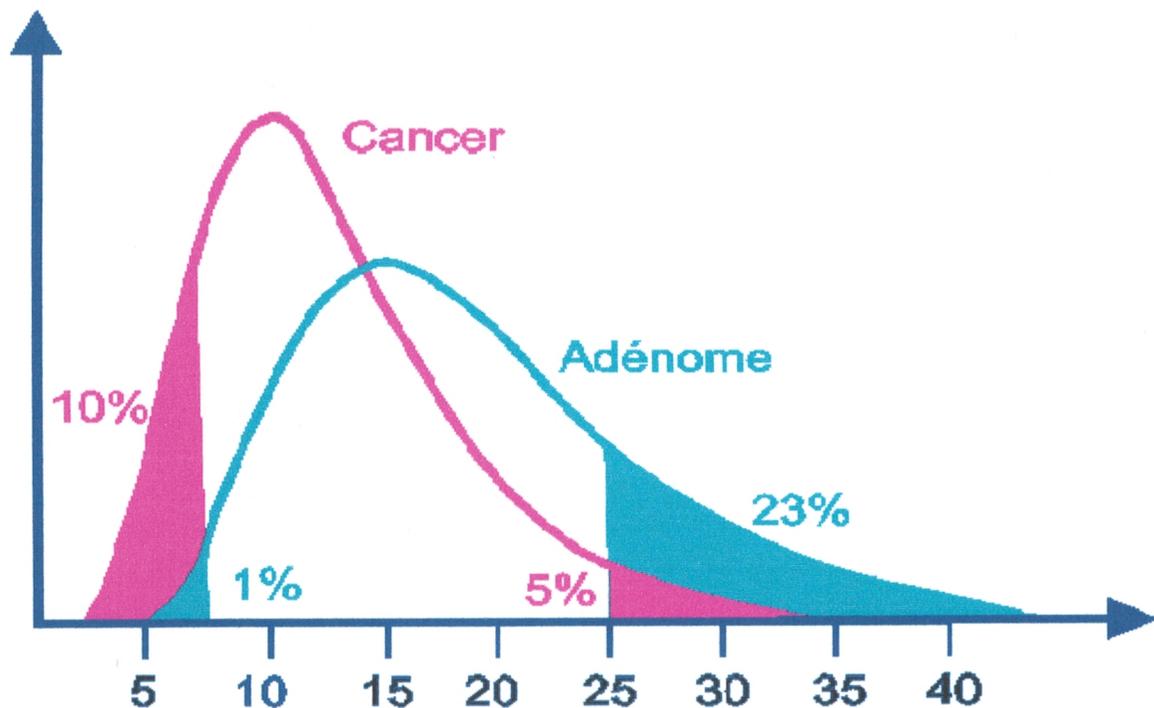
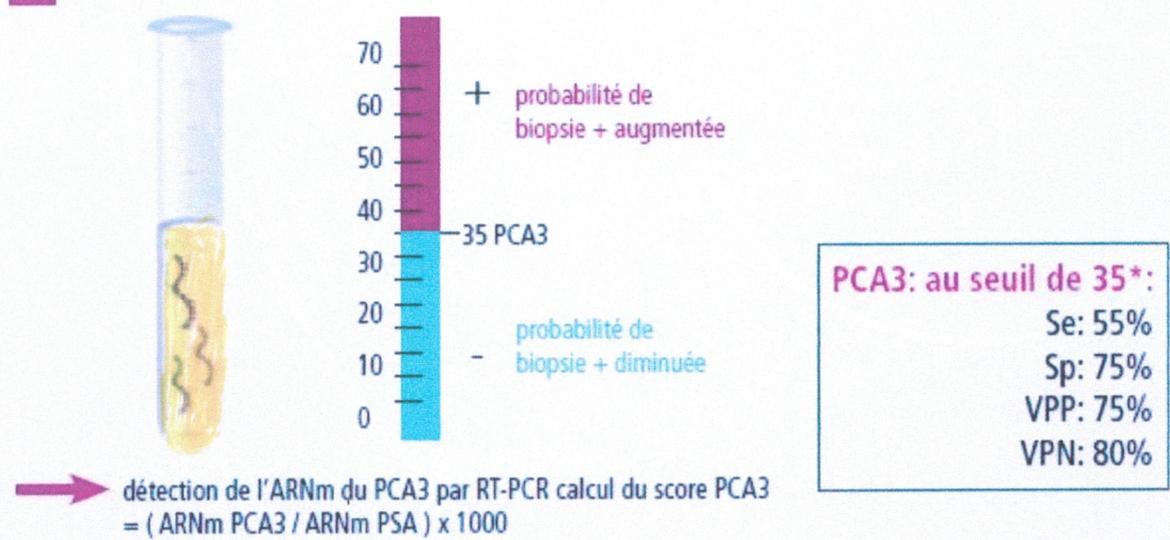


Figure. 8 : Variation du taux de PSA libre dans le cas des cancers de la prostate et dans celui des adénomes simples de la prostate.

Schéma inspiré de **Marin Urology** (Société Dianon system)



2 AU LABORATOIRE



* Se = Sensibilité; Sp = Spécificité; VPP = Valeur Prédictive Positive; VPN = Valeur Prédictive Négative.

Figure. 9 : Test PCA3

Place du PCA3 dans le dépistage du cancer de la prostate:

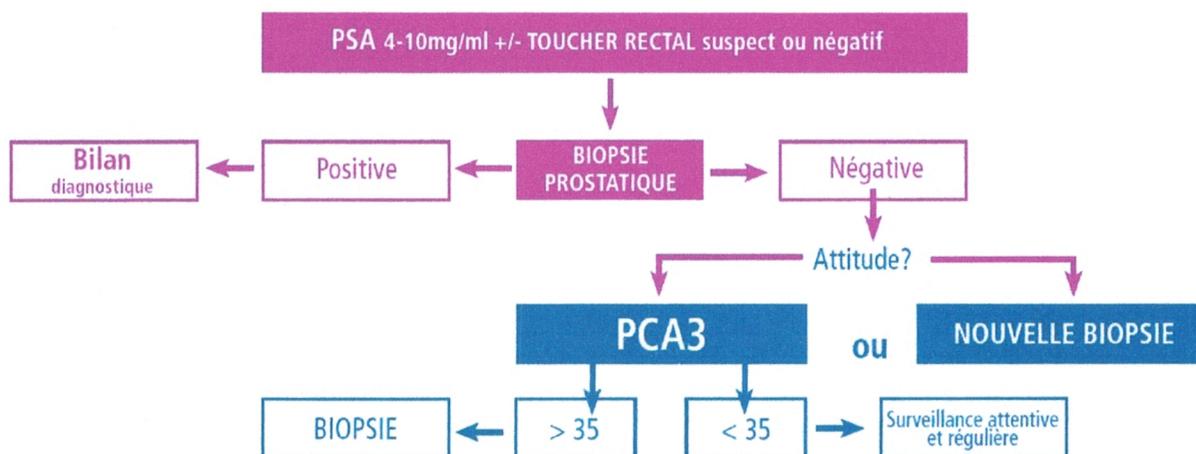


Figure. 10 : Place du PCA3 dans le dépistage du cancer de la prostate

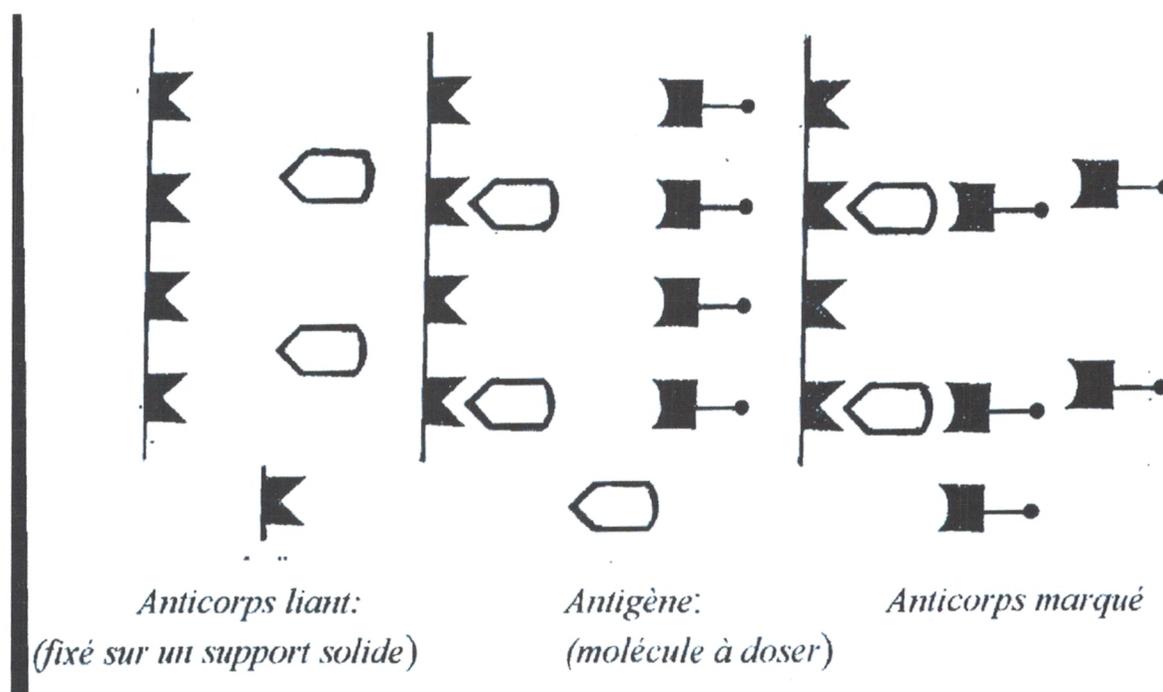


Figure. 11 :

Méthode IRMA à deux sites (méthode sandwich). Schéma de principe

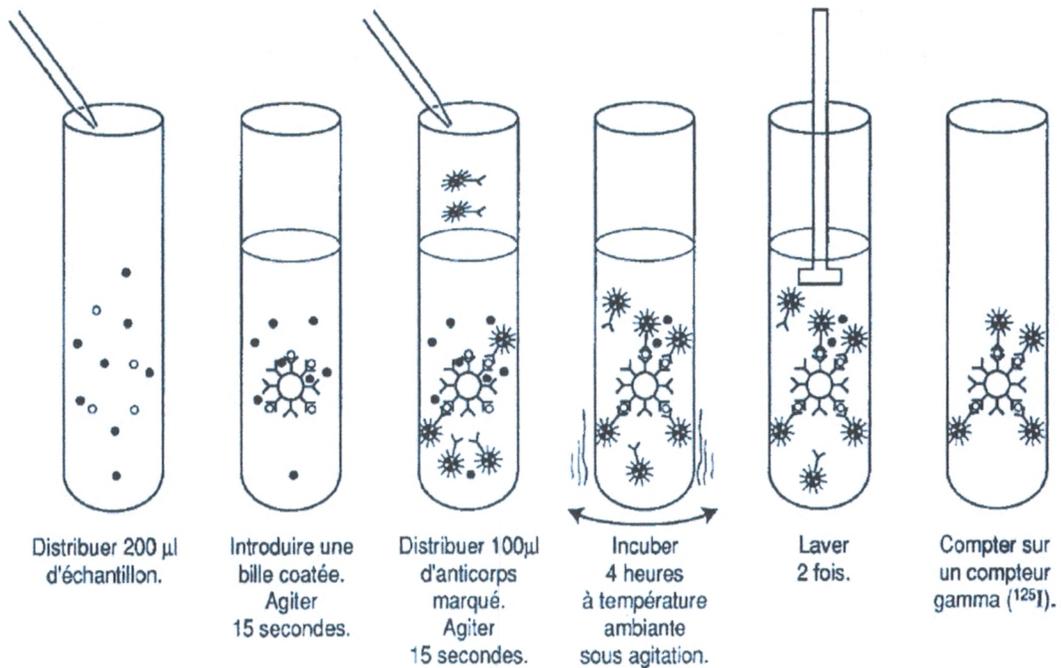


Figure. 12 : Protocole du dosage Tandem-R free PSA

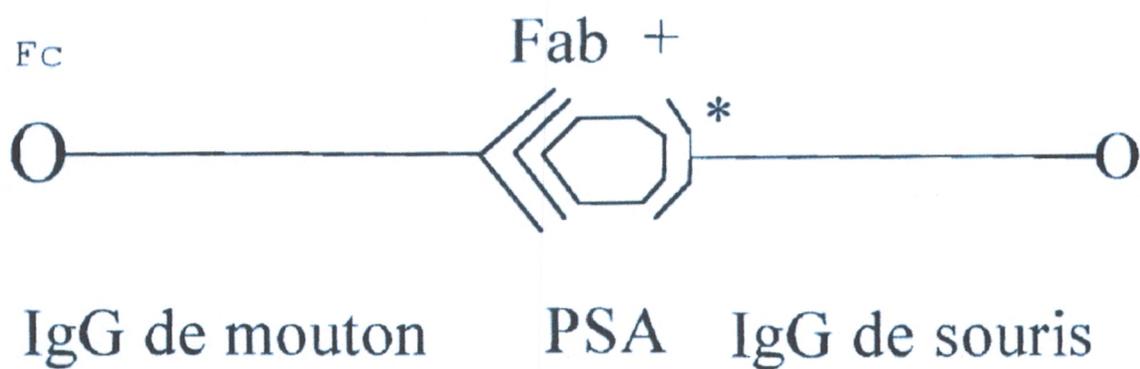


Figure. 13 : Mécanisme de la réaction du dosage

CONCLUSION :

Le PSA avec une valeur seuil de 3 ou 4 ng/ml reste un moyen sûr dans une politique de dépistage de consultation chez des patients informés des conséquences potentielles et qui veulent être dépistés sur la base d'une décision comprise. Même si le PSA est un marqueur non spécifique d'une tumeur, et donc un outil de dépistage imparfait, il reste le meilleur marqueur disponible en clinique actuellement. Il est important de disposer de tests capables d'identifier les tumeurs cancéreuses agressives et surtout d'exclure le surdiagnostic de cancer de prostate vis-à-vis de tumeur à faible potentiel évolutif. Dans l'attente du développement de nouveaux marqueurs plus spécifiques et plus sensibles, l'apport des notions de vélocité du PSA, densité du PSA libre ou complexé par rapport au PSA total reste appréciable, couplé avec des stratégies de diagnostic, et de biopsies plus adéquate pour assurer un diagnostic précoce