

# Test PSA et historique des marqueurs sériques

## PSA test and kinetic parameters history

Y. Fulla\*

Le dépistage volontaire par le test PSA a pris l'ampleur d'un dépistage généralisé en France, malgré une spécificité insuffisante et des difficultés d'interprétation dues à l'hétérogénéité des pratiques clinico-biologiques. Le PSA n'est pas unanimement recommandé pour le dépistage du cancer de la prostate en raison de ces mêmes limites. Des outils biologiques disponibles et faciles à mettre en œuvre pourraient améliorer les performances cliniques du PSA et contribuer à la détection précoce du cancer de la prostate à un stade curable, tout en limitant le nombre de biopsies inutiles prescrites en raison d'un PSA total (PSAT) élevé. L'enjeu le plus important est de pouvoir identifier les cancers agressifs d'évolution rapide, et les nouveaux marqueurs moléculaires (ADN, ARN, profil protéique) représentent une réelle avancée, mais sont encore en cours d'évaluation.

**Mots-clés :** PSA – PSA libre – PSA complexé – Pro-PSA – Cinétique tumorale – Vitesse – Calcul de risque – Nouveaux marqueurs moléculaires.

*For a few years in France, individual screening of prostate cancer with PSA test has been intensively used, similarly to a mass screening program. But the lack of specificity of PSA for prostate cancer and the variability between using conditions make this marker not valuable for general mass screening. Available and easy to use biological tools could improve PSA's ability for early detection of prostate cancer at a curable stage without use of unnecessary biopsies. New molecular markers may allow to distinguish between aggressive forms with rapid growth and latent cancer, but they are still under evaluation.*

**Keywords:** PSA – Free PSA – Complexed PSA – Pro-PSA – Kinetic parameters – Velocity – Cancer risk algorithm – New molecular markers.

RÉSUMÉ

SUMMARY

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme (environ 9 000 décès par an en France) et constitue un problème de santé publique, avec plus de 60 000 nouveaux cas diagnostiqués par an. La détection précoce du cancer de la prostate à un stade curable présente dans certaines situations un enjeu important pour une prise en charge efficace de la maladie. En raison d'une utilisation importante pour le dépistage, le nombre des dosages de PSA total (PSAT) et libre (PSAL) remboursés par l'assurance maladie en France est en augmentation depuis 2000 et a plus que doublé entre 2000 et 2007 : environ 3,5 millions d'actes remboursés ont été enregistrés en 2007 pour le PSAT et plus de 700 000 pour le PSAL (1). La pratique du PSA n'est pas bien harmonisée ; l'hétérogénéité porte sur l'aspect biologique (formes circulantes, standardisation, seuil de référence) et sur l'aspect conceptuel (test unique ou associé à d'autres facteurs évocateurs d'agressivité, évolution

dynamique, analyse combinée clinico-biologique et calcul du risque de cancer).

### Historique des marqueurs tumoraux du cancer de la prostate

Les marqueurs tumoraux utilisés lors du diagnostic pour la stadification, et lors du suivi thérapeutique pour la surveillance du cancer de la prostate au cours des années 1980-1990 étaient les phosphatases acides prostatiques (PAP), découvertes en 1938, et le PSA, découvert par M.C. Wang en 1979 (2). Rapidement, le PSA a remplacé les PAP en utilisation de routine. Ces marqueurs sont des enzymes produites par les cellules prostatiques et sont donc spécifiques du tissu prostatique, mais non du cancer de la prostate. Les pathologies de la prostate bénignes (hypertrophie bénigne de la prostate [HBP], prostatites) et malignes sont responsables d'une

\* Département de biologie hormonale et métabolique, hôpital Cochin, Paris.

élévation du PSA. Des paramètres nouveaux présentés dans les publications récentes semblent prometteurs, en particulier comme marqueurs d'agressivité, mais ils sont encore insuffisamment validés en utilisation de routine : les isoformes du PSA libre, les produits associés à la prolifération maligne mis en évidence par étude protéomique ou génomique.

### PSA total

Le PSA est une glycoprotéine de 237 acides aminés, d'une masse molaire de 33 kDa, produite principalement par la cellule épithéliale de la prostate aussi bien normale que pathologique (HBP, prostatite et cancer de la prostate). C'est une sérine protéase de la famille des kallikréines jouant un rôle majeur dans la liquéfaction du liquide séminal. Sa demi-vie est de 2 ou 3 jours. Le PSA circule sous forme libre (PSAL) ou lié aux anti-protéases, principalement l' $\alpha$ -1-antichymotrypsine (PSA-ACT) et l' $\alpha$ -2-macroglobuline (PSA-AMG). Le PSAT dosé comprend surtout le PSA-ACT et le PSAL, mais ne comporte pas le PSA-AMG dont les épitopes sont encapsulés dans la liaison (*figure 1*).

### Dosage du PSA

Le PSA est dosé au moyen d'une technique immunométrique à double anticorps qui reconnaît la molécule de PSA de façon plus ou moins équimolaire selon les anticorps. La quantification du PSA repose sur la base d'un étalonnage, et la pesée de cet étalon n'était pas clairement codifiée dans les années 1980. Les dosages

commerciaux proposés n'utilisaient pas forcément la même source d'étalonnage (liquide séminal, extrait de tumeur prostatique), et, surtout, la composition de cet étalon était inconnue (PSAL 100 %, mélange de PSA complexé et de PSAL dans des proportions variables). Cette hétérogénéité de la standardisation et de la qualité des anticorps était à l'origine de différences notables entre les techniques utilisées, différences allant du simple au quadruple (les techniques surdosant le PSA sont abandonnées aujourd'hui), d'où une certaine méfiance de la part des urologues vis-à-vis des résultats et la difficulté d'interpréter les différents résultats d'un patient lorsqu'ils ne sont pas réalisés dans un seul et même laboratoire.

### Évolution de la standardisation

Les premiers dosages proposés utilisaient le standard de Yang, avec un seuil de référence unique de 4 ng/ml. Depuis, toutes les publications ont admis ce seuil, même pour les nouveaux dosages équimolaires apparus en 1990 avec le standard Hybritech®, puis en 1994 avec le standard international, fournissant des résultats 2 fois plus bas qu'avec le standard de Yang. Les dosages de PSAT fondés sur le standard de Yang sont abandonnés aujourd'hui.

Depuis 1994, à l'initiative de T.A. Stamey, les conférences de consensus tenues à Stanford désignent le standard international de PSA total WHO 96/670 composé de 90 % de PSA-ACT et de 10 % de PSAL (standard "90/10"), et le standard international de PSAL WHO 96/668.

Cependant, le standard Hybritech® est toujours utilisé pour certains dosages, et il faut retenir que les résultats de PSAT avec le standard Hybritech® sont 20 à 30 % plus élevés qu'avec le standard international.

Il n'est donc pas raisonnable d'utiliser le seuil de 4 ng/ml pour toutes les techniques de PSAT.

### Seuil de référence

Le diagnostic de cancer est strictement histologique ; il s'appuie sur des biopsies prostatiques ou sur des pièces opératoires et la gravité est déterminée selon le score de Gleason. En principe, un résultat de PSA au-dessus du seuil de référence entraîne la prescription d'une biopsie, et le choix de ce seuil, fixé à 4 ng/ml depuis les premiers dosages de PSA dont la standardisation valait le double de la standardisation internationale généralement adoptée aujourd'hui, reste problématique. Il n'y a toujours pas de seuil unique de PSA pour la prescription de biopsie adopté unanimement : la valeur de 4 ng/ml a été revue à la baisse, à 2 pour certains auteurs et à 3 pour d'autres, à cause des problèmes de standardisation cités plus haut.

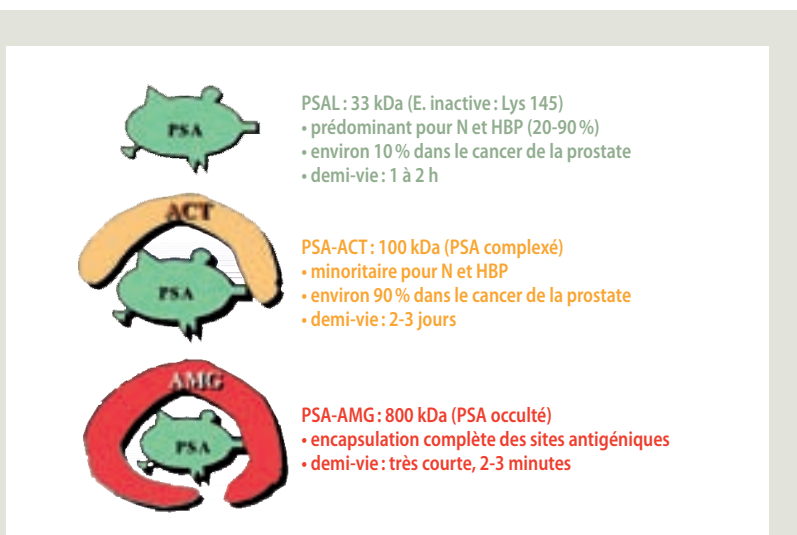


Figure 1. Formes circulantes du PSA.

### Harmonisation analytique

Tous les dosages sont-ils équivalents afin de pouvoir utiliser un seuil unique de référence ?

Compte tenu des conséquences cliniques des dosages de PSA, l'Afssaps a mis en place, dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé, un groupe de travail ayant pour objectif d'évaluer la justesse des dosages de PSAT, de PSAL (ou de PSA complexé), et du rapport PSAL/PSAT, ainsi que la qualité de la reconnaissance équimolaire des dosages de PSAT (3, 4) [tableau I].

Depuis une dizaine d'années, la standardisation internationale a été adoptée pour le PSAT (WHO 96/670) et pour le PSAL (WHO 96/668) ; la composition du standard de PSAT a été fixée à 90 % de PSA complexé à l'ACT et 10 % de PSAL (standard 90/10). La standardisation du PSAT 90/10 et la qualité d'équimolarité des systèmes reconnaissant de façon identique le PSA complexé et le PSAL ont contribué à harmoniser les différents dosages et permis une utilisation plus fiable quelle que soit la technique. Le tableau II, p. 30, montre que les résultats des 20 dosages de PSAT commercialisés en France sont très proches. En revanche, sur ce même tableau, le PSAL reste encore disparate entre les 18 dosages commercialisés en France. Une amé-

lioration de l'abaissement du seuil de détection des dosages ultrasensibles descendant jusqu'à 0,01 ng/ml a permis une détection plus précoce des récidives de cancer après prostatectomie.

### PSA total et paramètres associés

Les progrès analytiques n'ont pas amélioré la spécificité du PSAT. Le PSA en dosage unique n'est pas suffisamment performant comme test de dépistage. Il faut lui associer d'autres paramètres afin d'améliorer le taux de détection du cancer de la prostate avec une meilleure spécificité.

### Pondération du PSA total

Pour améliorer les performances cliniques du PSA, on peut utiliser des pondérations permettant de contrôler les variations de la prostate liées aux conditions non spécifiques du cancer.

L'ajustement des valeurs normales du PSAT à l'âge et l'appréciation de la densité du PSA (PSAD) par le PSAT ramenée au volume prostatique permettent de prendre en compte l'augmentation de la taille de la prostate avec l'âge (5, 6).

**Tableau I.** Évaluation par l'Afssaps de la justesse et l'équimolarité des dosages de PSAT commercialisés en France.

Concentration attendue PSAT (µg/l)	2					4					10				
	0	25	50	75	100	0	25	50	75	100	0	25	50	75	100
PSAL (%)															
Tosoh Bioscience AIA-Pack	2,04	2,12	2,1	1,9	2,25	4,24	4,21	4,3	4,53	4,5	10,32	10,4	10,7	10,67	10,9
DPC Immulite® 2000 PSAT 3G	1,87	2,02	2,04	1,94	2,04	4	3,99	3,95	4,2	3,99	9,46	10	10,4	10,66	9,89
PerkinElmer ProstatuS PSA/T AutoDELFIA	1,87	1,99	1,91	1,97	2,02	3,72	3,71	3,95	3,9	3,97	9,06	9,63	9,45	9,35	9,45
Roche Elecsys®	1,92	2,03	2,19	2,34	2,46	3,75	4,05	4,31	4,55	4,76	9,18	10,1	10,3	10,96	11,4
Dade Behring Dimension®	1,71	1,79	1,85	1,94	2,12	3,46	3,59	3,82	3,95	4,1	8,5	9,09	9,3	9,64	10,4
Abbott Diagnostics AxSYM	1,82	1,77	1,85	1,91	1,91	3,61	3,73	3,77	3,66	3,71	9,02	9,24	9,3	9,73	9,32
Abbott Diagnostics IMx	1,99	1,99	2,01	2,03	2,06	3,98	3,86	4,05	4,01	4	8,75	8,84	8,75	8,96	8,61
Cisbio International RIA CT	2,7	2,92	3,08	3,27	3,45	4,38	4,81	5,25	5,6	6,11	9,7	10,4	11,1	12,09	12,5
Biomérieux Vidas®	2,19	2,48	2,56	2,64	2,71	4,31	4,7	4,8	4,98	5,09	10,86	11,4	11,5	12,23	12,2
Bayer Diagnostics ACS 180	2,01	2,1	2,23	2,22	2,36	3,75	3,95	4,2	4,39	4,59	9	9,61	10,1	10,04	10,6
Fujirebio Diagnostics Can Ag EIA	2,02	2	2,16	2,14	2,27	4,02	4,22	4,09	4,59	4,92	10,43	10,5	11,2	11,54	12,3
DiaSorin IRMA	1,93	2,14	2,12	2,07	2,23	3,84	3,94	4,11	4	4,38	10,07	10,6	10,4	10,42	10,8
Brahms Kryptor	1,7	1,74	1,84	1,93	1,96	3,68	3,82	3,96	4,16	4,25	9,55	9,99	10,3	10,46	10,8
PerkinElmer ProstatuS PSA EQM AutoDELFIA	1,69	1,73	1,86	1,92	2,01	3,25	3,54	3,64	3,71	3,89	8,38	8,69	9,01	9,2	9,72
Beckman Coulter Tandem	2,27	2,25	2,16	2,17	2,11	4,43	4,43	4,38	4,41	4,18	10,9	11	10,8	10,32	10,1
Beckman Coulter Access	2,19	2,27	2,46	2,46	2,66	4,3	4,52	4,92	4,95	5,23	11,1	11,8	11,8	12,56	13,1
Ortho Clinical Diagnostics Vitros®	2,51	2,4	2,34	2,28	2,17	4,64	4,45	4,11	4,17	4,03	11,2	10,6	10,3	9,89	9,67
Abbott Diagnostics Architect	1,79	1,75	1,75	1,76	1,8	3,46	3,47	3,53	3,56	3,74	8,97	9,36	9,49	9,11	8,98
DiaSorin Liaison®	1,95	2,12	2,2	2,43	2,43	4,08	4,12	4,59	4,67	5,04	10,04	10,9	11	11,8	12,2
Bayer Diagnostics Centaur®	1,81	1,91	1,96	2,08	2,18	3,54	3,8	3,85	4,08	4,28	8,85	9,21	9,79	10,05	10,1

## DOSSIER THÉMATIQUE

**Tableau II.** Évaluation par l'Afssaps de la justesse des dosages de PSAL commercialisés en France.

Concentration attendue PSAL (µg/l)	0	0,5	1	1,5	2	0	1	2	3	4	0	2,5	5	7,5	10
PSAT théorique ng/ml (% PSAL)	2 (0)	2 (25)	2 (50)	2 (75)	2 (100)	4 (0)	4 (25)	4 (50)	4 (75)	7 (100)	10 (0)	10 (25)	10 (50)	10 (75)	10 (100)
Tosoh Bioscience AIA-Pack	0,16	0,59	0,97	1,24	1,86	0,33	1,2	20,4	2,86	3,67	0,81	2,97	5,05	7,09	9,27
DPC Immulite® 2000 PSAT 3G	< 0,05	0,61	1,12	1,73	2,28	0,14	1,22	2,35	3,24	4,19	0,37	2,92	5,48	7,91	10,17
PerkinElmer Prostatus PSAF/T AutoDELFIA	0,13	0,58	0,99	1,47	1,91	0,27	1,13	20,4	2,89	3,87	0,63	2,89	5,11	7,2	9,43
Roche Elecsys®	0,12	0,61	1,07	1,55	2	0,24	1,19	2,11	3,05	3,97	0,59	2,93	5,02	7,29	9,66
Dade Behring Dimension®	0,14	0,6	1,04	1,51	2	0,26	1,19	2,12	3,03	4	0,64	3,02	5,42	7,97	10,19
Abbott Diagnostics AxSYM	0,1	0,57	0,98	1,42	1,86	0,19	1,08	1,66	2,81	3,75	3,37	2,78	4,27	6,8	9,36
Abbott Diagnostics IMx	0,09	0,56	1	1,44	1,87	0,17	1,01	1,82	2,61	3,57	0,45	2,85	5,16	7,58	9,64
Cisbio International RIA CT	0,21	0,77	1,24	1,71	2,14	0,3	1,33	2,24	3,12	4,12	0,62	3,01	5,07	6,73	9,06
Biomérieux Vidas®	0,15	0,8	1,28	1,94	2,46	0,32	1,47	2,61	3,99	5,12	0,74	3,51	6,34	9,64	> 10
Bayer Diagnostics ACS 180	0	0,55	1,13	1,57	2,21	0	0,96	2,12	3,19	4,37	0	2,35	5,1	7,27	10,08
Fujirebio Diagnostics Can Ag EIA	0,13	0,72	1,36	2,07	2,81	0,29	1,44	3,08	4,01	5,09	0,68	3,75	6,33	8,59	14,33
DiaSorin IRMA	0,2	0,91	1,55	2,18	2,81	0,34	1,66	2,97	4,19	5,7	0,77	4,01	7,37	10,44	14,2
Brahms Kryptor	0,11	0,73	1,29	1,95	2,54	0,27	1,37	2,59	3,81	5,11	0,68	3,61	6,69	9,91	10,79
PerkinElmer Prostatus PSA EQM AutoDELFIA															
Beckman Coulter Tandem	0,15	0,54	1,04	1,43	1,95	0,44	1,13	2,07	2,91	3,64	0,57	2,81	4,71	6,69	8,95
Beckman Coulter Access	0,17	0,89	1,55	2,13	2,87	0,35	1,65	3,1	4,38	5,69	0,88	4,12	7,28	10,53	13,41
Ortho Clinical Diagnostics Vitros®															
Abbott Diagnostics Architect	0,11	0,62	1,08	1,57	2,16	0,22	1,22	2,13	3,13	4,26	0,55	2,98	5,36	8,03	10,62
DiaSorin Liaison®	0,1	0,65	1,21	1,78	2,25	0,25	1,27	2,42	3,26	4,31	0,6	3,31	5,61	7,97	10,43
Bayer Diagnostics Centaur®	0,26	0,72	1,1	1,58	2,06	0,4	1,42	2,24	3,14	4,09	0,87	3,46	5,67	7,82	9,7

### Vélocité du PSA

Ce paramètre, la vélocité du PSA (PSAV), décrit depuis longtemps avec un seuil proposé à 0,75 ng/ml/an, redevient d'actualité, avec un seuil revu à la baisse (0,35 ng/ml/an). Malheureusement, les différents auteurs ne sont pas unanimes sur l'efficacité de la PSAV, car les façons de la calculer ne sont pas décrites avec rigueur et ne sont pas comparables d'une étude à l'autre (6, 7).

L'étude dynamique du PSA au cours du temps permet d'évaluer sa vitesse de production, et le calcul des paramètres cinétiques peut apporter un meilleur reflet de l'évolutivité du cancer. La vélocité du PSA et le calcul du temps de doublement du PSA (TD) fournissent des indices beaucoup plus caractéristiques de la progression bénigne ou tumorale, et peuvent être discriminants sur des cancers de la prostate débutants à PSA encore dit normal (< 2 ng/ml), en particulier chez des sujets jeunes non pollués par l'HBP. Il faudrait standardiser les procédures de dosage et de calcul des paramètres cinétiques afin d'obtenir des résultats comparables et

performants, et ainsi permettre une utilisation plus fréquente de la PSAV. Le profil cinétique peut apporter une information utile avant la décision de biopsie devant un PSAT ponctuel élevé, entre 4 et 20 ng/ml par exemple (4). Un exemple de cinétique à long terme montre que les biopsies pratiquées à cause d'un PSA élevé (> 5-10 ng/ml) sont négatives et que des dosages rapprochés auraient pu montrer un pic de PSA caractéristique d'une crise passagère sans retentissement clinique approprié et avec retour rapide au taux basal. On peut observer en même temps une baisse du ratio PSAL/PSAT contemporain du pic et une normalisation en même temps que la baisse de PSA (figure 2).

### Formes circulantes du PSA

Le PSA circule sous forme libre ou majoritairement lié aux antiprotéases plasmatiques. La détermination du PSA libre, du PSA complexé à l'ACT et de leur proportion par rapport au PSAT est préconisée depuis une dizaine d'années et montre des performances bien documentées aujourd'hui pour différencier les HBP des



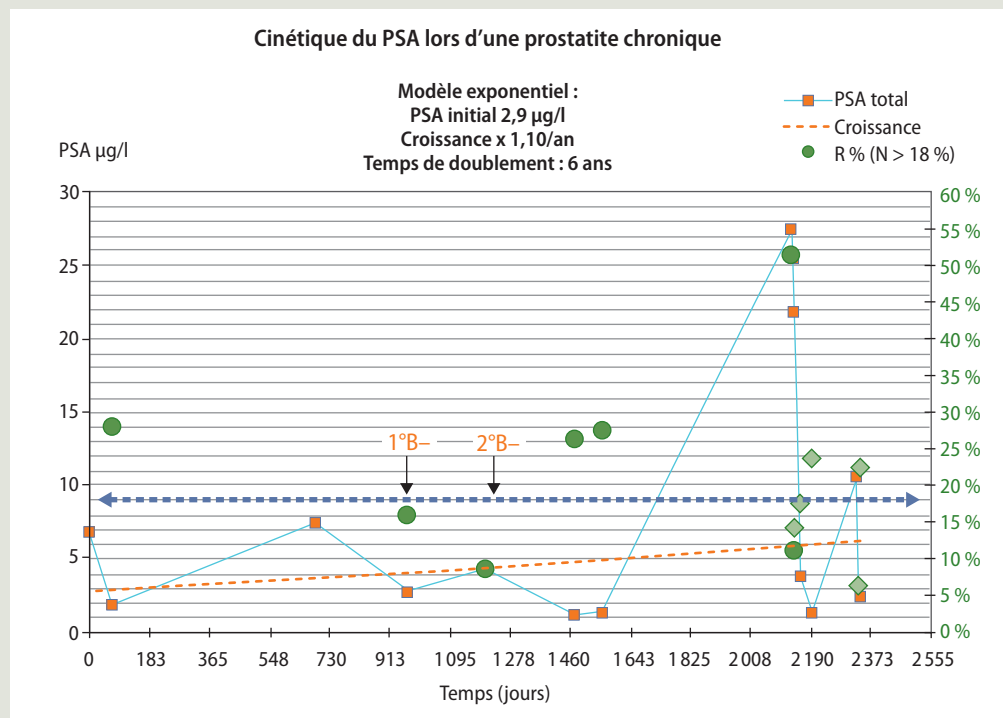


Figure 2. Profil de pics de PSA total chez un patient avec hypertrophie bénigne de la prostate et crises de prostatite.

cancers, surtout lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml, mais ne permet pas de différencier les prostatites des cancers. Le rapport PSAL/PSAT est largement utilisé en routine, mais l'hétérogénéité des dosages de PSAT et de PSAL avec calcul du rapport PSAL/PSAT ne permet pas l'adoption d'un seuil unique de décision pour discriminer cancer de la prostate et autres pathologies : les seuils fixés avec une sensibilité et une spécificité optimales peuvent varier de 14 % à 25 % suivant les dosages utilisés.

Les isoformes du PSAL avec évaluation possible du pro-PSA et du BPSA sont des paramètres nouveaux, encore en cours de validation : les pro-PSA sont des molécules immatures précurseurs du PSA (8), et le BPSA représente des formes métabolisées ou clivées du PSA mature. Ces isoformes du PSA ne sont pas des protéases actives et ne peuvent donc pas se lier aux antiprotéases circulantes : ils constituent de ce fait le PSAL dosé. Ces formes libres seraient plus spécifiques des pathologies prostatiques selon leur degré de maturation. Dans la prostate normale, l'épithélium sécrétoire entouré par la membrane basale sécrète le pro-PSA dans la lumière où HK2 scinde le propeptide en PSA actif. Une partie de ce PSA actif se diffuse dans le sang, où il se lie rapidement aux inhibiteurs de protéases (principalement l'ACT).

Ce PSA actif subit aussi, dans la zone transitionnelle de l'HBP, des clivages, pour donner du PSA inactif ou BPSA susceptible de passer dans le sang où il ne pourra pas se lier aux antiprotéases et circulera sous forme de PSAL. Le BPSA est retrouvé en plus grande proportion dans les pathologies bénignes prostatiques.

En cas de cancer de la prostate, la désorganisation des cellules et de la membrane basale entraîne une diminution de la transformation luminale du pro-PSA en PSA actif et du PSA actif en PSA inactif. On observe alors une augmentation relative de PSA lié et de pro-PSA dans le sang.

Les dosages de pro-PSA sont en cours d'évaluation pour une application en routine clinique.

#### Calcul du risque combiné de cancer de la prostate

Le PSA peut aussi être interprété sous l'angle d'un calcul de risque de cancer plus rationnel qu'une simple valeur absolue rapportée au seuil de référence. Ce risque est évalué par un algorithme fondé sur le principe des réseaux neuronaux artificiels associant données cliniques (âge, toucher rectal, volume échographique de la prostate) et résultats biologiques (PSAT, ratio L/T % ou C/T %). Cette utilisation exige des données

## DOSSIER THÉMATIQUE

accumulées sur de grandes séries de sujets chez lesquels le diagnostic a été posé, permettant d'évaluer les médianes des catégories de cancer et de l'hypertrophie bénigne de la prostate, ces données étant spécifiques de la technique utilisée et de la population ayant servi à la détermination des médianes (9).

### Nouveaux marqueurs d'agressivité

L'enjeu le plus important est de pouvoir identifier les cancers agressifs d'évolution rapide, et les nouveaux marqueurs moléculaires (ADN, ARN, profil protéique) constituent une réelle avancée, encore en cours d'étude. Les molécules associées à la prolifération maligne (facteurs de croissance, interleukines, facteurs d'angiogenèse) et la recherche de cellules tumorales prostatiques circulantes sont insuffisamment validées pour une utilisation de routine (2). On peut citer, parmi les nombreux axes de recherche, quelques marqueurs nouveaux dont certains sont en phase d'utilisation en "préroutine", comme le PCA3 (10, 11).

#### Marqueurs ARN

Le PCA3 est un ARN messager mesuré dans les urines recueillies après massage prostatique standardisé. Le dosage du PCA3 est normalisé à la quantité de matériel prélevé par la détermination simultanée de l'ARNm du PSA, et les résultats sont exprimés en score PCA3 en utilisant le rapport ARNm PCA3/ARNm PSA  $\times 1\ 000$ , avec un seuil de décision optimal fixé à 35.

#### Marqueurs protéiques

✓ **PSCA (prostate stem cell antigen)** : cette protéine membranaire est fortement exprimée dans le cancer métastatique et constitue un marqueur cellulaire urinaire après massage prostatique. Ce marqueur est aussi utilisé pour l'imagerie in vivo avec des anticorps humanisés marqués par un émetteur  $\gamma$ .

✓ **EPCA (early prostate cancer antigen)** : protéine de la matrice nucléaire dont les altérations sont communément associées au cancer de la prostate (12).

✓ **uPA (sérine protéase ou urokinase-type plasminogen activator) et uPAR (récepteur spécifique ou urokinase-type plasminogen activator receptor)** : ces protéines semblent liées à la progression tumorale (13).

✓ **AMACR (alpha-methylacyl-CoA racemase)** : cette enzyme, impliquée dans le métabolisme oxydatif et la biosynthèse des acides gras, est surexprimée dans les tissus prostatiques tumoraux et peut être déterminée par des anticorps sur lames de biopsie.

✓ **Métabolomes (profil protéomique)** : la sarcosine est un dérivé N-méthylé de la glycine retrouvé à un taux très élevé dans les cas de cancer de la prostate en progression métastatique et détecté dans les urines (14).

✓ **Antibodyomes** : la détection d'un panel d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes de la tumeur permet de dresser un profil immunomique.

✓ La recherche et le comptage des cellules tumorales circulantes (CTC) peuvent aussi être effectués, avec détermination possible des gènes de fusion et des marqueurs sécrétés ou membranaires des CTC.

✓ Parmi les autres marqueurs, nous relevons l'annexine 3, la *kallikrein-related peptidase 2* (KLK2), etc.

Le rapport Debré fait aussi l'état des lieux sur ces marqueurs d'avenir (1).

### Conclusion

Il est essentiel pour les cliniciens urologues et généralistes de disposer de dosages de PSA de qualité. C'est le biologiste qui est le garant du contrôle de cette qualité, en coopération avec les industriels, dans la recherche de l'excellence d'un dosage de PSA bien standardisé, bien ciblé, équimolaire, précis et ultrasensible pour les besoins du dépistage et du suivi thérapeutique. L'avenir semble tourné vers la génétique, qui pourra mettre en évidence la présence et l'expression des gènes de prédisposition au cancer de la prostate, et vers la protéomique avec l'étude des profils protéiques sur des biopuces envisageables pour le dépistage. ■

## RÉFÉRENCES

1. Debré B. Cancer de la prostate : dépister pour mieux traiter. Rapport OPEPS sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. Assemblée nationale n° 1582, Sénat n° 318, 2009.
2. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate-specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
3. Rapport du contrôle de marché des dispositifs de dosage du PSA total, PSA libre et PSA complexé. *IBS* 2007;22(4):247-59.
4. Fulla Y, Noel M, Le Brun G. Optimisation de l'utilisation du PSA. *Médecine Nucléaire* 2008;32:31-40.
5. Oesterling JE. Age specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med* 1996;335(5):345-6.
6. Nixon RG, Brawer MK. Enhancing the specificity of prostate-specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age-specific reference ranges. *Br J Urol* 1997;79(Suppl. 1):61-7.
7. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007;177(3):899-902.
8. Peyromaure M, Fulla Y, Debré B, Dinh-Xuan AT. Pro PSA: a "pro-cancer" form of PSA. *Med Hypotheses* 2005;64:92-5.
9. Stephan C, Xu C, Cammann H et al. Assay-specific artificial neural networks for five different PSA assays and populations with PSA 2-10 ng/ml in 4,480 men. *World J Urol* 2007;25(1):95-103.
10. Haese A, de la Taille A, van Poppel H et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5):1081-8.
11. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J. Place du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de prostate. *Prog Urol* 2008;18:259-65.
12. Lakshmanan Y, Subong EN, Partin AW. Differential nuclear matrix protein expression in prostate cancers: correlation with pathologic stage. *J Urol* 1998;159(4):1354-8.
13. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des* 2004;10(1):39-49.
14. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature* 2009;457:910-5.