



Research Paper

## Place de la PSA dans l'exploration des cancers de la prostate Role of PSA in Prostate Cancer Screening

Kfal Y<sup>1,3</sup>, Issaka Amidou R<sup>1,3</sup>, El Boukhrissi F<sup>2,3</sup>, Aissaoui M<sup>1</sup>, Slaoui A<sup>1</sup>,  
Mahmoud M<sup>1,3,4</sup>, Benbella I<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unité de Biochimie, Centre Universitaire Hospitalier Hassan II, Fès.

<sup>2</sup>Service de Biochimie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès.

<sup>3</sup>Faculté de Médecine, de Pharmacie et de médecine dentaire, Université sidi Med Ben Abdellah, Fès.

<sup>4</sup>Chef du Service de Biochimie, Centre Universitaire Hospitalier Hassan II, Fès.

### Résumé :

Le cancer de la prostate (CaP) est une tumeur maligne fréquente, particulièrement chez les hommes d'âge moyen et avancé. Souvent qualifié de "tueuse invisible", il reste généralement asymptomatique à ses débuts, ce qui rend un diagnostic précoce crucial. L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est le biomarqueur de référence pour le dépistage et le suivi du cancer de la prostate.

Cet article propose une mise au point sur les caractéristiques analytiques de ce biomarqueur, en soulignant ses avantages et ses limites. Nous examinerons l'interprétation des résultats du PSA ainsi que des indices dérivés, tels que le rapport PSA libre/total et l'Index de Santé Prostatique (PHI). Ces outils étant essentiels dans la gestion et la prise en charge du cancer de la prostate. En plus des biomarqueurs traditionnels, cet article présente également les biomarqueurs non classiques dont l'usage potentiel pour la gestion de cette maladie pourrait s'avérer intéressant.

**Mots clés :** cancer de la prostate, PSA, marqueur tumoral, diagnostic.

### Abstract :

Prostate Cancer (CaP) is a common malignant tumor, particularly among middle-aged and older men. Often dubbed the "invisible killer," it generally remains asymptomatic in its early stages, making early diagnosis crucial. Prostate-Specific Antigen (PSA) is the gold standard biomarker for the screening and monitoring of prostate cancer. This article provides an update on the analytical characteristics of this biomarker, highlighting its advantages and limitations. We will examine the interpretation of PSA results as well as derived indices, such as the free/total PSA ratio and the Prostate Health Index (PHI). These tools are essential in the management and care of prostate cancer. In addition to traditional biomarkers, this article also presents non-classical biomarkers whose potential use for managing this disease could prove interesting.

**Keywords:** prostate cancer, PSA, tumor marker, diagnosis.

Received 20 July, 2024; Revised 01 Aug., 2024; Accepted 03 Aug., 2024 © The author(s) 2024.

Published with open access at [www.questjournals.org](http://www.questjournals.org)

### I. Introduction :

Le cancer de la prostate (CaP) est une tumeur maligne prévalente, fréquemment observée chez les hommes d'âge moyen et avancé. Elle est souvent qualifiée de "tueuse invisible" en raison de son caractère asymptomatique à un stade précoce. L'importance d'un diagnostic précoce est donc primordiale. Les modalités de dépistage incluent le toucher rectal, la biopsie de la prostate, l'échographie transrectale, la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique et la détection de marqueurs tumoraux spécifiques [1].

Selon les données du centre international de recherche sur le cancer de l'Organisation Mondiale de la Santé, le CaP est le deuxième cancer le plus diagnostiqué chez les hommes et se classe cinquième en termes de mortalité [2]. Les taux d'incidence varient géographiquement, étant plus élevés en Australie/Nouvelle-Zélande (104,2 pour 100 000) et plus bas en Asie du Sud (4,1 pour 100 000), une disparité partiellement attribuée à l'utilisation répandue du marqueur sérique PSA (antigène spécifique de la prostate) dans les pays occidentaux, augmentant ainsi la détection des cancers prostatiques [3]. Le PSA est composé principalement de l'antigène spécifique de la prostate libre (f-PSA) et du complexe PSA- $\alpha$ -antichymotrypsine (PSA-ACT). Il est le

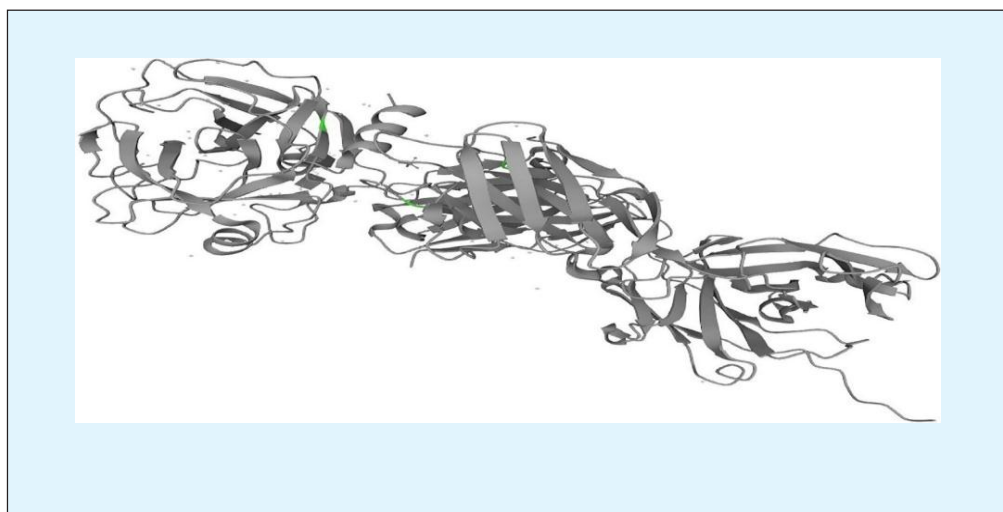
biomarqueur le plus ancien et le plus utilisé pour le diagnostic précoce, l'évaluation de l'efficacité du traitement et le suivi des patients [4].

Cet article vise à présenter une mise au point sur les caractéristiques analytiques de ce biomarqueur, l'interprétation des résultats, ainsi que celle des indices dérivés tels que le rapport PSA libre/total et l'Index de Santé Prostatique (PHI), dans le contexte de la prise en charge du cancer de la prostate. Il vise aussi à mettre en lumière les nouveaux marqueurs potentiels pour la gestion de cette maladie.

### **1. Structure générale du PSA :**

Le PSA, également connu sous les noms de protéine E1, P30 et  $\gamma$ -séminoprotéine, fait partie de la famille des kallikréines tissulaires, une catégorie de sérines protéases présentes dans divers organes et fluides biologiques (figure 1). Cette glycoprotéine compte 237 acides aminés et affiche une masse moléculaire de 28 430 Da (figure 2) [5]. Sa structure secondaire se caractérise par la présence de deux feuillets plissés de type bêta et d'une boucle kallikréine. Le repliement de cette structure est stabilisé par cinq ponts disulfures intra-chaînes, à savoir ceux situés entre les acides aminés 31 et 173, 50 et 66, 152 et 219, 184 et 198, ainsi qu'entre 209 et 234. Le site catalytique est formé par une triade d'acides aminés Asp96, His41 et Ser192. La poche de liaison au substrat est principalement composée de résidus hydrophobes, avec une sérine en position 189 au fond de cette poche, qui joue un rôle essentiel dans la spécificité de substrat. De plus, il existe une fente hydrophobe entre les résidus Tyr99 et Trp215, qui est cruciale pour l'interaction avec le substrat [5]. Une chaîne d'oligosaccharides est attachée au résidu d'asparagine en position 45 par une liaison N-glycosidique, et elle constitue environ 8% de la masse totale de la molécule, équivalant à environ 2 à 3 kDa [6].

Le PSA circule dans le sang sous différentes formes, notamment sous forme libre (représentant de 5 à 35 % dans le sérum et plus de 95 % dans le liquide séminal) ou sous forme complexée avec des protéines inhibitrices des sérine protéases, telles que l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine et l' $\alpha$ 2-macroglobuline. Une autre forme est le BPSA (benign prostatic specific antigen), variante dégradée du PSA mature, qui résulte de clivages post traductionnels à deux sites internes, Lys 182-183 et Lys 145-146 [7]. Ces clivages sont le résultat de l'action de protéases au niveau de la zone de transition des tissus hyperplasiques de la prostate [8]. Sur le plan de la structure primaire, cette forme mature est identique au PSA, mais les deux clivages la rendent enzymatiquement inactive, et elle ne semble pas avoir de fonctions biologiques spécifiques connues [9]. Les altérations structurales et conformationnelles induites par ces clivages affectent la liaison du BPSA à l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine, bien que la majorité des épitopes soient toujours reconnus par des anticorps monoclonaux spécifiques du PSA [10]. Par ailleurs, il existe des formes clivées au niveau d'un seul des deux sites, mais elles ne sont pas classées comme du BPSA [9].



**Figure 1. La configuration en trois dimensions de la molécule de PSA [11].**

10	20	30	40	50
MWVPPVFLTL	SVTWIGAAPL	ILSRIVGGWE	CEKHSQPWQV	LVASRGRAVC
60	70	80	90	100
GGVLVHPQWV	LTAAHQIRNK	SVILLGRHSL	FHPEDTGQVF	QVSHSFPHPL
110	120	130	140	150
YDMSLLKNRF	LRPGDSSH	LMLLRLESPA	ELTDAVKVMD	LPTQEPALGT
160	170	180	190	200
TCYASGWGSI	EPEEFLLPKK	LQCVDLHVIS	NDVCAQVHPQ	KVTKFMLCAG
210	220	230	240	250
RWTGGKSTCS	GDSGGPLVCN	GVLQGITSWG	SEPCALPERP	SLYTKVVHYR
260				
KWIKDTIVAN	P			

Figure 2 : Schéma de la séquence protéique du PSA [11].

La séquence protéique du préproPSA provient d'UniProt. Dans cette représentation, la séquence protéique du PSA est colorée en jaune. La portion additionnelle N-terminale du proPSA est mise en évidence en vert et comprend 7 acides aminés, tandis que celle du préproPSA est colorée en bleu et comporte 17 acides aminés. Le clivage partiel du fragment N-terminal du proPSA, en vert, est responsable de la formation des formes tronquées du PSA. Les trois acides aminés impliqués dans la triade catalytique (His41, Asp96 et Ser192) sont notés en gras sur fond brique et en blanc. Enfin, les cystéines impliquées dans la formation des ponts disulfures sont marquées en fuchsia

Sur le plan structurel, il est possible de faire une distinction entre les précurseurs du PSA, qui se présentent sous forme immature inactive ( préproPSA, proPSA, versions tronquées du proPSA) et les dérivés du PSA, qui sont considérés comme étant à un stade de maturité.

## 2. Le PSA et ses dérivés comme marqueurs biologiques pour le diagnostic du cancer de la prostate :

### PSA :

Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA présente une sensibilité élevée, mais une spécificité diagnostique relativement limitée. Le seuil théorique de détection d'une tumeur étant d'environ 105 à 106 cellules tumorales, la détection précoce du cancer de la prostate par le biais du dosage du PSA suscite plusieurs débats [3]. En effet, son utilisation visant à accroître la détection des cas de cancer de la prostate localisé, en vue de réduire la mortalité liée à cette maladie, devait normalement entraîner une baisse significative des taux de mortalité grâce au diagnostic précoce, mais cette réduction n'a pas été constatée [3]. Par ailleurs, et bien que l'augmentation de la concentration de PSA sérique soit associée à un risque accru de cancer de la prostate, il n'existe cependant pas de seuil universellement reconnu permettant de distinguer les cancers de croissance lente des formes plus agressives [12]. Selon de nombreux auteurs, le niveau de PSA est associé au stade de la tumeur, à son extension locale et au risque métastatique, en particulier lorsque le taux dépasse 20 ng/ml [3]. De ce fait, l'Association française d'urologie (AFU 2020) recommande le dépistage individuel du cancer de la prostate par le dosage du PSA chez les individus à risque, sous réserve d'une décision partagée avec le patient en tenant compte du rapport bénéfice/risque [12]. En revanche, le rapport de la Haute Autorité de santé (HAS) publié en 2013 ne préconise pas le dépistage de masse au sein de la population générale. Le dépistage du cancer de la prostate est recommandé en présence de signes cliniques urinaires et/ou osseux. La fréquence des dosages de PSA est déterminée en fonction du niveau de risque, conformément aux recommandations de l'AFU [12] (**tableau1**). Toutefois, lorsqu'il s'agit de surveiller la progression après un traitement, l'analyse des données cinétiques du PSA, telles que la vitesse et le temps de doublement, s'avère bien plus informative que la simple mesure ponctuelle du taux de PSA [13]. En effet, la vélocité du PSA (PSAV) mesurée en ng/mL/an traduit l'accroissement linéaire du PSA au fil du temps. En revanche, le temps de doublement du PSA (PSA-DT) exprimé en mois, indique l'augmentation exponentielle du PSA [13]. Par conséquent, l'utilisation exclusive du PSA présente certaines limitations. En effet, pour 85 % des hommes ayant un taux de PSA inférieur à 4 ng/ml, les biopsies ne révèlent pas de cancer, tandis que 30 à 35 % des hommes ayant des taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml obtiennent des résultats positifs aux biopsies. Cette situation expose potentiellement plus de deux tiers de ces hommes aux risques associés aux biopsies de la prostate, tels que les saignements, la douleur, l'obstruction urinaire et le risque d'infection, sans pour autant apporter de bénéfice diagnostique [14]. Par conséquent, d'autres biomarqueurs, offrant une meilleure spécificité, qu'ils soient utilisés seuls ou combinés avec des données cliniques dans des modèles de décision, font actuellement l'objet de validation [12]. Enfin, le PSA est un indicateur de la présence de l'épithélium de la prostate, malgré les limitations liées à son usage dans le cadre du dépistage et du diagnostic

du cancer de la prostate, il conserve son utilité dans l'évaluation du pronostic après le traitement, car toute augmentation du PSA après l'ablation de la prostate indique la présence de tissu prostatique résiduel [3].

**Tableau I : fréquence des dosages de PSA en fonction du niveau de risque [12].**

RISQUE	Critères d'âge et de PSA initial	Recommandations de suivi
Faible	PSA initial < 1 ng/mL	Surveiller le PSA tous les 5 ans jusqu'à 60 ans tant que le taux reste < 1 ng/mL
Intermédiaire	- PSA initial < 1,6 ng/mL pour 45-49 ans - PSA < 1,9 ng/mL pour 50-55 ans - PSA < 2 ng/mL pour 56-60 ans	Surveiller le PSA tous les 2 à 4 ans
Haut	- PSA initial > 1,6 ng/mL pour 45-49 ans - PSA > 1,9 ng/mL pour 50-55 ans - PSA > 2 ng/mL pour 56-60 ans - Mutations BRCA2 ou HOXB13	Suivi particulièrement attentif

### PSA libre :

La mesure de la fraction libre du PSA (PSA libre) peut être employée lorsque le taux de PSA total se situe entre 4 et 10 ng/ml, et elle permet de calculer le rapport PSA libre/PSA total. Un rapport supérieur à 0,1 est utilisé pour différencier l'hypertrophie bénigne de la prostate du cancer [3]. En effet, une étude menée sur des hommes dont le PSA total se situait entre 4,1 et 10 ng/mL et dont le ratio était inférieur à 0,1 a montré une probabilité de cancer de la prostate de 56 % contre seulement 8 % lorsque le ratio était supérieur à 0,25 [15].

### Isoforme de la proenzyme du PSA avec 2 résidus d'acides aminés restant ([−2] Pro-PSA) :

Le Pro-PSA est une forme inactive du PSA, initialement sécrétée dans le liquide séminal, puis activée par la kallikréine 2 et d'autres endopeptidases pour devenir du PSA actif [3]. Normalement, le Pro-PSA ne se diffuse pas dans la circulation sanguine périphérique. Cependant, en cas de cancer de la prostate, des changements cellulaires, comme ceux de la membrane basale, entraînent la libération du Pro-PSA et d'autres isoformes du PSA dans la circulation périphérique [3]. Le [−2] Pro-PSA joue, ainsi, un rôle essentiel dans la distinction entre l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et le cancer de la prostate, en particulier lorsqu'il est intégré dans le calcul du score PHI (Prostate Health Index)[3]. Le [−2] Pro-PSA vient améliorer le processus de diagnostic du cancer de la prostate lorsque le taux de PSA se situe entre 2 et 10 ng/mL, ce qui permet d'éviter des biopsies inutiles et de sélectionner les patients appropriés pour une surveillance active [16].

### 3. L'Index PHI (Prostate Health Index) et le 4Kscore1 Prostate Cancer Test :

La combinaison de plusieurs biomarqueurs et/ou de données cliniques améliore les performances des tests lorsqu'ils sont utilisés individuellement, en utilisant un score composite [3]. Un score clinico-biologique (*Clinical Prediction Rule des Anglo-Saxons*), également appelé règle de prédiction clinique, est constitué d'un ensemble de données cliniques et biologiques pondérées par des coefficients, et le résultat de ce score permet d'estimer la probabilité d'un diagnostic (positif ou d'exclusion) voire de formuler un pronostic pour une maladie donnée [17]. L'un des défis majeurs associés au dépistage du cancer de la prostate par la mesure du PSA ou de ses dérivés est la spécificité diagnostique relativement faible. C'est pourquoi il existe un vif intérêt pour de nouveaux biomarqueurs associés à des données cliniques :

► L'Index PHI (*Prostate Health Index*) combine les valeurs du PSA total, du PSA libre et du [−2] Pro-PSA dans un calcul. Selon une étude multicentrique portant sur 658 hommes ayant subi une biopsie de la prostate après avoir présenté un taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/mL, le PHI s'est avéré être le meilleur prédicteur du cancer de la prostate, y compris les cancers de haut grade et ceux cliniquement significatifs, en comparaison avec le PSA libre, le PSA total et le [−2] Pro-PSA [17]. Ce test sanguin pourrait jouer un rôle essentiel dans l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie prostatique, à une surveillance active ou à une prostatectomie radicale. Il apporte une valeur ajoutée significative par rapport aux paramètres conventionnels (PSA et données cliniques), avec une solide base de preuves [3].

► Le test de dépistage du cancer de la prostate 4Kscore de OPKO Health est le résultat de la combinaison, dans un algorithme, de quatre dosages de kallikréines : le PSA total, le PSA libre, le PSA intact et la kallikréine humaine 2 (hK2), accompagnés de données cliniques telles que l'âge, l'antécédent de biopsie prostatique antérieure et le résultat du toucher rectal. Ce test présente plusieurs avantages potentiels :

- Grande utilité dans la sélection des individus à risque élevé de cancer de la prostate, avec une base de preuves solide.

- Possibilité de prédire le degré d'agressivité tumorale à partir des résultats d'une prostatectomie radicale, bien que la preuve de cette capacité soit de niveau intermédiaire.

- Sa capacité de discrimination est similaire à celle de l'Index PHI et supérieure à celle du PSA. Cependant, il convient de noter que l'intérêt clinique du 4KScore est actuellement restreint, en partie en raison du manque de preuves démontrant son indépendance par rapport aux données cliniques conventionnelles [3]. Actuellement, en France, l'utilisation du PHI et du 4KScore est possible, mais elle n'est pas prise en charge dans le cadre des protocoles de soins habituels. Ces tests sont généralement réservés aux patients chez lesquels une première série de biopsies n'a pas révélé de problèmes, mais où la persistance d'une élévation du PSA suscite des interrogations quant à la nécessité d'une nouvelle série de biopsies [18]. Ils font également l'objet d'évaluations au sein d'essais cliniques prospectifs. À l'issue de ces études, en fonction du niveau de preuve apporté par ces marqueurs, il est envisageable qu'ils puissent être intégrés dans les protocoles de soins [3].

#### 4- Caractéristiques immunoanalytiques du dosage du PSA :

Le dosage sérique du PSA est effectué à partir d'un simple prélèvement sanguin, généralement réalisé sur un tube sec, le sérum étant le milieu biologique de référence pour le dosage du PSA [11]

Diverses techniques immunologiques sont utilisées pour quantifier le PSA en se basant sur des réactions antigène-anticorps, en appliquant des principes de compétition ou d'extraction-saturation. Ces méthodes utilisent des indicateurs tels que des isotopes, des enzymes, des marqueurs luminescents ou fluorescents, en employant des anticorps monoclonaux ou polyclonaux. [11].

Les premières méthodes de mesure du PSA T se sont initialement fondées sur la radio-immunologie, en utilisant des anticorps polyclonaux de lapin ou des anticorps monoclonaux de souris [19]. Au début des années 80, des approches de dosage plus modernes ont été développées, d'abord manuelles, puis automatisées. Certaines de ces méthodes ont repris les mêmes anticorps monoclonaux que la technique d'immunoradiométrie, mais ont utilisé la phosphatase alcaline comme marqueur [19]. En raison de la variabilité significative des anticorps entre différents kits, leur affinité pour le PSA libre ou complexé peut présenter des variations. En effet, la molécule de PSA présente plusieurs épitopes identifiés [20]. De ce fait, les anticorps monoclonaux ciblant le PSA ont été catégorisés en six groupes principaux par le Workshop TD-3 de l'ISOBM (*International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*), en se basant sur leur capacité d'inhibition réciproque (**tableau 2**) [21].

**Tableau 2 : Répartition des anticorps monoclonaux ciblant le PSA**

Groupe d'anticorps	Cibles spécifique	Détail des résidus ciblés	Caractéristique de la cible
1	PSA L	Épitopes dans les résidus 86-91 (boucle kallikréine)	Zone du site actif, masquée lorsqu'en complexe avec ACT
2	PSA libre et complexé	Épitope linéaire résidus 80-85+épitopes conformationnels	Proximité immédiate de l'épitope du groupe 1, interférence
3	PSA libre et complexé	Zone formée par les résidus 158-163	Éloignée du site actif
4	PSA libre et complexé	Localisation complexe, probablement conformationnelle	Nature conformationnelle
5	PSA libre et complexé	Épitope dans les résidus 58-64	
6	PSA libre et complexé	Épitope linéaire dans la région N-terminale, résidus 3-11	

Les anticorps utilisés dans les tests de PSA total peuvent détecter le PSA L, le PSA lié à l'alpha-1-antichymotrypsine (PSA-ACT), le PSA lié à l'alpha-1-antitrypsine (PSA-AAT), et éventuellement le complexe PSA-IATI [6]. Si un anticorps monoclonal cible un épitope qui est dissimulé par l'ACT (ou toute autre protéase), il ne reconnaîtra que la forme libre du PSA, c'est-à-dire le PSA-L. Ainsi, et afin qu'un kit de détection puisse identifier à la fois le PSA-L et le PSA lié à l'ACT (PSA-ACT), les anticorps doivent être spécifiquement dirigés vers des épitopes qui restent toujours exposés, quels que soient les liens avec l'ACT. Notons qu'un test est considéré comme « équimolaire » s'il fournit une valeur identique pour le PSA total, quel que soit son état de complexation avec l'ACT. L'équivalence entre les différentes formes de PSA peut également être influencée par la rapidité des réactions dans le test (des temps d'incubation courts favorisent la liaison des anticorps au PSA-L de poids moléculaire plus faible).

En raison de la forte similitude génétique avec le PSA, la kallikréine 2 (hK2) pourrait provoquer des réactions croisées sur des sites de liaison identiques, ce qui pourrait entraîner une surestimation potentielle du PSA. Toutefois, du fait de ses concentrations extrêmement faibles, cela n'a généralement pas d'impact significatif sur les résultats des tests [22]. De plus, certains anticorps monoclonaux anti-PSA ne réagissent pas avec la hK2, contrairement aux anticorps polyclonaux [22]. Les anticorps dirigés contre le PSA L reconnaissent à la fois le PSA intact et ses produits de clivage. Le dosage du [-2] proPSA présente une réactivité croisée inférieure ou égale à 5 % avec d'autres formes du PSA (PSA-ACT, fPSA, [-4] proPSA, [-5/-7] proPSA et BPSA) à des concentrations observées dans des contextes physiologiques ou pathologiques [23].

Pour la calibration deux étalons ont été proposés initialement : le Pros-Check PSA Assay de Yang, qui a été abandonné en 2010, et le Tandem-R PSA Assay d'Hybritech®, élaboré à partir de PSA L presque pur, qui a été largement utilisé [19]. Pour réduire la variabilité entre différentes méthodes de mesure, il a été suggéré de calibrer les tests en utilisant le PSA-ACT au lieu du PSA L (*Première Conférence de l'Université de Stanford en 1992*). Par la suite, Stamey a proposé la création d'un seul standard international (Deuxième Conférence de Stanford en 1994). Les normes internationales ainsi proposées, adoptées par l'OMS en tant que normes IRP (*International Reference Preparation*), sont les suivantes :

- Pour le PSA total : l'étalon WHO 96/670, composé de 90 % de PSA-ACT et 10 % de PSA L (90 : 10) [24].

- Pour le PSA L: l'étalon WHO 96/668, constitué uniquement de PSA L, qui a été ensuite remplacé par l'étalon WHO 17/102 suite à la 69e Réunion de l'ECBS (*Expert Committee on Biological Standardization*) en 2018 [24].

La préparation de ces deux étalons se fait à partir de PSA L, isolé du plasma séminal, et chaque ampoule contient 1 µg de PSA. En Europe, la préparation CRM 613, constituée de PSA L purifié, a également été proposée [24]. Il est important de noter que ces différents étalons ne sont pas équivalents. Par exemple, une valeur de 2,5 µg/L sur l'étalon de Yang correspond à une valeur de 4 µg/L chez Hybritech® [18] et à une valeur de 3,1 µg/L sur l'étalon international [24]. Seul l'analyseur DXI 600/800 de Beckman Coulter permet à l'utilisateur de choisir son étalon lors du test, soit WHO, soit Hybritech. Il est essentiel de mentionner le standard de calibration utilisé dans le rapport de résultats pour une interprétation précise et d'ajuster les valeurs de référence en conséquence [11]. Chaque ensemble de réactifs est équipé de ses propres anticorps (qu'ils soient monoclonaux ou polyclonaux), de sa méthode de détection (qu'il s'agisse d'immuno-enzymologie, d'immuno-chimioluminescence ou d'immuno-fluorimétrie), et de son instrument d'analyse (fourni par un unique fabricant) [25].

### **6. Horizons de biomarqueurs dans le contexte du cancer de la prostate :**

Les avancées en ingénierie moléculaire ont donné naissance à une nouvelle génération de biomarqueurs [3]. Ces outils novateurs modifient de manière significative la prise en charge thérapeutique en oncologie en permettant une caractérisation de plus en plus précise des tumeurs, conduisant ainsi à un ciblage thérapeutique personnalisé. Cette approche de caractérisation moléculaire et de suivi en temps réel facilite la détection précoce de rechutes éventuelles, la compréhension de l'émergence de résistance, et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques [3].

#### **Les microARNs (miARNs) :**

Les microARNs sont devenus des biomarqueurs cliniques émergents au cours des dernières années. Ces petits ARNs non codants ont été caractérisés dans les années 2000 en raison de leur mécanisme de régulation post-traductionnelle [26,27]. En s'associant à la partie non traduite des ARNm, ils entraînent l'inhibition de leur traduction et/ou de leur dégradation [26]. Ce qui les distingue est leur capacité à reconnaître une séquence consensus (séquence seed), leur permettant de réguler plusieurs gènes, et réciproquement, un ARNm peut être la cible de plusieurs microARNs. Actuellement, divers algorithmes de bio-informatique peuvent prédire les gènes cibles, et plus de 30 % des protéines codées par le génome sont régulées par des ARN non codants, en particulier les microARNs. Ces derniers jouent un rôle clé dans la régulation de nombreux processus cellulaires, à la fois physiologiques et pathologiques. Les microARNs sont exprimés dans les cellules, où ils subissent une cascade de biogenèse et de maturation, mais ils se retrouvent également dans différents fluides biologiques tels que le sang, le liquide céphalorachidien et les urines [28].

#### **Les biopsies liquides :**

La biopsie liquide est un examen réalisé sur un échantillon de sang afin de détecter des cellules cancéreuses ou des fragments d'ADN circulant provenant de la tumeur. Pour évaluer le pronostic des cancers métastatiques de la prostate, la FDA (*US. Food and Drug Administration*) a approuvé le test CellSearch<sup>1</sup>CTC (Menari Silicon Biosystems) [3]. Ce test recherche dans le sang des cellules tumorales circulantes d'origine épithéliale (CD45-, EpCAM+, CK8, CK18 et/ou CK19+). Pour déterminer le statut mutationnel des gènes BRCA1, BRCA2 et ATM chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration, susceptibles de bénéficier d'un traitement par olaparib ou rucaparib (inhibiteurs de PARP utilisés en cas de mutation des gènes BRCA1/2), le test FoundationOne Liquid1 (*CDx Foundation One*) est un test compagnon qui détecte 324 gènes dans l'ADN circulant tumoral.[3].

## II. Conclusion :

En dépit des défis et des controverses, le test du PSA demeure un instrument précieux dans le diagnostic du cancer de la prostate. Il persiste à orienter la prise de décision clinique, à contribuer à l'évaluation des risques et à jouer un rôle essentiel dans le suivi de la maladie. Son utilisation doit être personnalisée, basée sur une stratification du risque en fonction de la valeur initiale du PSA, ainsi que sur le choix éclairé du patient après une information adéquate. Par ailleurs, l'amélioration de la spécificité et le développement de biomarqueurs complémentaires sont devenus des considérations essentielles pour affiner le diagnostic du cancer de la prostate. Les évolutions des pratiques cliniques, notamment l'introduction de la surveillance active des cancers, ont ouvert la voie à de nouveaux marqueurs et à de nouveaux scores qui trouvent désormais leur place parmi les outils diagnostiques et pronostiques.

## Références :

- [1]. Z. Cheng, N. Choi, R. Wang, S. Lee, K.C. Moon, S.-Y. Yoon, et al., Simultaneous detection of dual prostate specific antigens using surface-enhanced raman scattering-based immunoassay for accurate diagnosis of prostate cancer, *ACS Nano* 11 (2017) 4926–4933.
- [2]. H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 0 (2021) 1–41
- [3]. HINAULT-BOYER, C., KHALDOUN, G., GEORGES, A., et al. Les marqueurs biologiques du cancer de la prostate: limites du PSA et place des nouveaux marqueurs. *Médecine Nucléaire*, 2023, vol. 47, no 5, p. 226-232
- [4]. A. Heidenreich, P.J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast, et al., EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013, *Eur. Urol.* 65 (2014) 124–137.
- [5]. Hassan MI, Kumar V, Singh TP, Yadav S. Structural model of human PSA : a target for prostate cancer therapy. *Chem Biol Drug Des* 2007 ; 70 : 261-7.
- [6]. Lilja H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. *World J Urol* 1993 ; 11 : 188-91.
- [7]. Linton HJ, Marks LS, Millar LS, Knott CL, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD. Benign prostate specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem* 2003;49:253–9.
- [8]. Mikolajczyk SD, Song Y, Wong JR, Matson RS, Rittenhouse HG. Are multiple markers the future of prostate cancer diagnostics? *Clin Biochem* 2004;37:519–28.
- [9]. Rigollet, L. Chauvelier, S. Schuch, G. Prigent, A. Gauchez, Précurseurs et dérivés du PSA: nouveaux marqueurs dans les pathologies prostatiques? 10.1016/j.immbio.2007.01.001
- [10]. Wang TJ, Slawin KM, Rittenhouse HG, Millar LS, Mikolajczyk SD. Benign prostatic hyperplasia-associated prostatespecific antigen (BPSA) shows unique immunoreactivity with anti-PSA monoclonal antibodies. *Eur J Biochem* 2000;267: 4040–5.
- [11]. Desbène, C., Boissan, M., Loric, S., Lamy, P. J., & Piéroni, L. (2023, January). Immuno-analytical characteristics of PSA and derived biomarkers (total PSA, free PSA, p2PSA). In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 81, No. 1, pp. 7-23).
- [12]. Lamy PJ, Gauchez AS, Salomon L, et al. Les niveaux de preuve des biomarqueurs utilisés pour la détection précoce des cancers de la prostate. *Ann Biol Clin* 2016;74:227–32.
- [13]. Pastor-Navarro B, Rubio-Briones J, Borque-Fernando A, et al. Active surveillance in prostate cancer: role of available biomarkers in daily practice. *Int J Mol Sci* 2021;22:6266
- [14]. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening (PLCO) trial. *BJU Int* 2014;113:254–9.
- [15]. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542–7.
- [16]. Garrido MM, Marta JC, Bernardino RM, Guerra J, Fernandes F, Pereira MH, et al. The percentage of [–2]pro-prostate-specific antigen and the prostate health index outperform prostate-specific antigen and the percentage of free prostate-specific antigen in the detection of clinically significant prostate cancer and can be used as reflex tests. *Arch Pathol Lab Med* 2022;146:691–700.
- [17]. Perrier A, Hainaut P, Lamy PJ, et al. Utilisation clinique et évolution des biomarqueurs circulants à l'ère de l'oncologie personnalisée : des marqueurs protéiques aux scores clinico-biologiques. *Bull Cancer* 2022;109:151–69.
- [18]. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2015;193:1163–9.
- [19]. Armbruster DA. Prostate-specific antigen : biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem* 1993 ; 39 : 181-95.
- [20]. Piironen T, Villoutreix BO, Becker C, Hollingsworth K, Vihinen M, Bridon D, et al. Determination and analysis of antigenic epitopes of prostate specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) using synthetic peptides and computer modeling. *Protein Sci* 1998; 7 : 259-69.
- [21]. Paus E, Nustad K, Børner OP. Epitope mapping and affinity estimation of 83 antibodies against prostate specific antigen. *Tumour Biol* 1999 ; 20 : 52-9.
- [22]. Ferraro S, Bussetti M, Rizzardi S, Braga F, Panteghini M. Verification of harmonization of serum total and free prostate-specific antigen (PSA) measurements and implications for medical decisions. *Clin Chem* 2021 ; 67 : 543-53.
- [23]. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med* 2003;52:86–91.
- [24]. Ward AM, Catto JW, Hamdy FC. Prostate specific antigen : biology, biochemistry and available commercial assays. *Ann Clin Biochem* 2001 ; 38 : 633-51.
- [25]. Huhtinen P, Soukka T, Lövgren T, Härmä H. Immunoassay of total prostate-specific antigen using europium (III) nanoparticle labels and streptavidin–biotin technology. *J Immunol Methods* 2004 ; 294 : 111-22.
- [26]. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281–97.
- [27]. Vanacore D, Boccellino M, Rossetti S, et al. MicroRNAs in prostate cancer: an overview. *Oncotarget* 2017;8:50240–51.
- [28]. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010;56:1733–41.