

## ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE (APS)

L'antigène prostatique spécifique ou APS (l'abréviation anglaise PSA est aussi utilisée en français) est une enzyme sérine protéase isolée des cellules épithéliales prostatiques. Son dosage dans le sérum a été approuvé par la FDA en 1986 pour le suivi de l'efficacité thérapeutique dans les cas de cancer de la prostate, puis à partir de 1994, comme marqueur précoce de ce même cancer. L'interprétation du dosage de l'APS sérique est généralement basée sur une valeur seuil fixée à 4 µg/L. Une valeur entre 4 et 10 se situe dans une zone grise, alors qu'une valeur supérieure à 10 indique une probabilité élevée de carcinome. Cependant le 95<sup>e</sup> percentile d'une population normale va varier en fonction de l'âge et de la race. À un seuil de 4, la spécificité du dosage de l'APS pour le cancer de la prostate est faible puisqu'un cancer ne sera mis en évidence par la biopsie que chez seulement 20 à 40 % des hommes dont la concentration sérique est supérieure à ce seuil. La sensibilité du test est également décevante puisque 30 % des patients avec cancer de la prostate ont une concentration d'APS inférieure à 4. L'augmentation du taux sérique d'APS n'est pas spécifique au cancer, près de 50 % des patients avec hyperplasie bénigne de la prostate présentant un niveau d'APS supérieur à 4. Afin d'éviter que des milliers d'hommes ne subissent une biopsie de la prostate inutilement, il a été proposé, pour les patients dont le taux sérique d'APS se situe entre 4 et 10, de mesurer l'APS libre ou complexé. Un ratio APS libre/APS total abaissé ou APS complexé/APS total élevé indique une probabilité élevée de cancer et permet de mieux cibler les patients pour la biopsie. D'autres calculs ont été proposés pour augmenter la performance diagnostique du dosage de l'APS comme le calcul de la densité d'APS (valeur d'APS corrigée pour le volume de la glande) ou la mesure de la vitesse d'augmentation du taux sérique. Cependant la variabilité intra-individuelle et la variabilité analytique doivent être considérées pour déterminer la signification de la variation entre deux valeurs consécutives. Chez les patients avec cancer de la prostate, les niveaux sériques d'APS ne corréleront pas avec l'agressivité de la tumeur. Il n'a pas encore été clairement démontré que le dépistage précoce du cancer de la prostate, par l'intermédiaire du dosage de l'APS, ait conduit à une amélioration du taux de guérison de ce cancer. De plus le cancer de la prostate est souvent indolent et la majorité des patients vont décéder d'une autre cause. Un marqueur de l'agressivité tumorale est intensivement recherché depuis plusieurs années. La mesure de la PSP94 (protéine sécrétée de la prostate de 94 acides aminés), qui est l'une des trois principales protéines retrouvées dans le liquide séminal, a été proposée dernièrement dans ce contexte. Malgré la controverse qui dure depuis plus de 20 ans sur l'intérêt du dosage de l'APS comme test de dépistage du cancer de la prostate, la Société américaine du cancer recommande un toucher rectal et un dosage d'APS sur une base annuelle chez tous les hommes de plus de 50 ans, et ayant une espérance de vie de plus de 10 ans, et chez ceux entre 40 et 50 ans qui cumulent plusieurs facteurs de risque (hérédité, diète riche en graisses, obésité, vasectomie ou exposition aux androgènes). Dans ses lignes directrices la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) recommande de maintenir le seuil décisionnel de l'APS à 4 µg/L, de mesurer le % d'APS libre pour distinguer entre cancer et hypertrophie bénigne de la prostate chez les patients avec des valeurs entre 4 et 10 et de suivre l'évolution de la maladie avec des dosages sériés d'APS chez les patients traités (9). Dans le contexte du suivi thérapeutique, le dosage de l'APS permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement et de détecter une récurrence tumorale. Cependant les sensibilités analytique et fonctionnelle des immunoessais actuels sont souvent insuffisantes dans ce contexte, d'où l'intérêt de développer des immunoessais ultra-sensibles (10). Le dosage en biologie moléculaire de l'ARNm de l'APS a également été proposé dans le but d'augmenter le seuil de détection de la récurrence (11). La NCAB recommande également d'indiquer sur le rapport d'analyse que le dosage de l'APS pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate doit être interprété en association avec le toucher rectal. Le nom de la technique utilisée, sa sensibilité fonctionnelle et un seuil décisionnel établi en fonction des caractéristiques régionales de la population doivent également être indiqués sur le compte rendu d'analyse. La mesure de l'APS sérique chez la femme a récemment été proposée comme marqueur de l'hyperandrogénisme (12,13). De nouveaux marqueurs du cancer de la prostate sont régulièrement proposés dans la littérature. Mentionnons entre autres proAPS, APS intact, APS bénin, kallikréine 2 humaine (hK2), IGF-1, IGFBP-3, profil de méthylation, activité de la télomérase, PTEN, CDKN1B (P27), Ki-67, PSCA (*prostate stem cell antigen*) et perte chromosome 8p22/gain 8q24. Deux nouveaux tests prometteurs ont fait leur apparition dernièrement, les dosages du EPCA-2 (*early prostate cancer antigen-2*) et de l'ARNmPCA3 (14). L'intérêt actuel du test PCA3 urinaire est la détection d'un cancer chez les patients avec APS sérique élevé et biopsie négative. Il peut en effet arriver que la biopsie, malgré 12 ponctions, puisse manquer un cancer de faible volume.

## DIMINUTION (1-8)

- Hémodilution
- Effet prozone (concentration très élevée donnant un résultat faussement bas, interférence analytique variable selon les méthodes)
- Traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate
- Radiothérapie ou thérapie hormonale anti-tumorale efficace
- Prostatectomie radicale

## AUGMENTATION (1-8)

- Hémococoncentration
- Manipulation (palpation, massage) de la prostate moins d'une heure avant le prélèvement
- Interférence analytique, variable selon les méthodes de dosage, due à la présence dans le sérum d'anticorps hétérophiles ou d'anticorps anti-anticorps de souris
- Vieillesse
- Noirs vs blancs
- Hyperandrogénisme chez la femme
- Syndrome des ovaires polykystiques
- Obstruction urinaire
- Échographie transrectale de la prostate
- Biopsie de la prostate (6 semaines suivantes)
- Résection prostatique transurétrale (6 semaines suivantes)
- Hyperplasie bénigne de la prostate
- Prostatite
- Récurrence tumorale
- Cancer de la prostate

France Desjarlais, biochimiste clinique

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

## BÊTA 2-MICROGLOBULINE

La  $\beta$ 2-microglobuline ( $\beta$ 2-M) est une petite globuline constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 99 acides aminés dont le poids moléculaire est de 11,8 kDa. Chez l'homme, elle est codée par un gène non polymorphe localisé sur le chromosome 15. Elle est produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme, les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules tumorales. Elle se retrouve surtout fixée à la membrane des cellules nucléées en association avec les glycoprotéines transmembranaires du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Chacun des 3 gènes HLA de classe I classique (*HLA-A, B* et *C*) code pour une chaîne lourde alpha qui s'associe de manière non covalente avec la  $\beta$ 2-M pour constituer les molécules HLA-A, B ou C respectivement (15). Le dosage de la  $\beta$ 2-M peut être effectué à l'aide de méthodes immunométriques. Les concentrations sériques sont généralement inférieures à 2,5 mg/L. Du fait de sa petite taille, la  $\beta$ 2-M diffuse librement dans les espaces extracellulaires. On la retrouve donc dans le sang, l'urine et le liquide céphalo-rachidien. Elle est totalement filtrée au niveau du glomérule rénal et presque totalement réabsorbée par le tubule contourné proximal. La concentration urinaire de la  $\beta$ 2-M est normalement très faible, de l'ordre de 0,15 mg/L.

La plupart des malignités lymphoïdes de la lignée des cellules B (myélome multiple, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, lymphome à cellules B) s'accompagnent d'une augmentation de la concentration sérique de la  $\beta$ 2-M dont l'importance est le reflet de l'activité lymphocytaire et de la masse tumorale (16,17). Des concentrations élevées de  $\beta$ 2-M seraient alors associées à un mauvais pronostic (18,19). La  $\beta$ 2-M est aussi utilisée pour évaluer la réponse au traitement. Elle n'est cependant pas un marqueur tumoral spécifique puisqu'elle est aussi augmentée dans les cas de tumeurs solides malignes. La présence de métastases au niveau du système nerveux central peut s'accompagner de concentrations augmentées de  $\beta$ 2-M dans le LCR (17).

Au cours des maladies auto-immunes avec inflammation cellulaire, la  $\beta$ 2-M peut être utile pour évaluer l'activité de la maladie et la réponse au traitement. Sa concentration sérique peut aussi être augmentée en présence de certaines infections virales (hépatites, mononucléose). Dans les atteintes hépatiques, elle augmente proportionnellement à l'infiltration lymphocytaire réactionnelle. Elle serait en concentration généralement près de la normale chez les patients HIV séropositifs asymptomatiques, mais augmentée (3 à 5 mg/L) chez les patients séropositifs symptomatiques (20). Toute diminution de la filtration glomérulaire s'accompagne aussi d'une hausse des concentrations sériques de  $\beta$ 2-M : insuffisance rénale, patients hémodialysés, rejet de greffon rénal (21,22). En présence d'atteintes tubulaires (intoxication au cadmium, syndrome de Fanconi, maladie de Wilson, cystinose, néphrite interstitielle, etc.), la concentration sérique de la  $\beta$ 2-M demeure normale alors que sa concentration urinaire est augmentée.

### AUGMENTATION SÉRIQUE

- Myélome multiple
- Leucémie lymphoïde chronique à cellules B
- Maladie de Waldenström
- Lymphome à cellules B
- Maladie d'Hodgkin
- Polyarthrite chronique évolutive
- Lupus érythémateux aigu disséminé
- Syndrome de Sjögren
- Maladie de Crohn
- Sarcôidose
- Mononucléose
- Hépatite
- Patients HIV séropositifs symptomatiques
- Insuffisance rénale
- Rejet de greffon rénal
- Nouveau-né
- Individu âgé
- Grossesse, jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine
- Pré-éclampsie (23)

### AUGMENTATION URINAIRE

#### Pathologies avec atteinte tubulaire

- Glomérulonéphrite
- Maladie de Wilson
- Syndrome de Fanconi
- Cystinose
- Néphrite interstitielle
- Arthrite rhumatoïde
- Syndrome de Sjögren

#### Composés et médicaments néphrotoxiques

- Intoxication au cadmium, au mercure
- Cyclosporine, aminoglycosides

Yves Legault, biochimiste clinique

CSSS du Sud de Lanaudière, 911 montée des Pionniers, Terrebonne, Qc, J6V 2H2, yves.legault@ssss.gouv.qc.ca

## RÉFÉRENCES

1. Alan H. B. Wu. Teitz Clinical Guide to Laboratory Tests. Fourth Edition. Saunders Elsevier, St-Louis, Missouri; 2006.
2. Richard Ravel. In: Manning S, editor. Clinical Laboratory Medicine. Clinical Application of Laboratory Data. Sixth Edition. St-Louis: Mosby-Year Book Inc; 1995.
3. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis. Fourth edition. Saunders Elsevier, St-Louis, Missouri; 2006.
4. Michael L. Bishop, Janet L. Duben-Engelkirk, Edward P. Fody, editors. Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations. Second Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992.
5. Young DS. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. AACC Press; 1993.
6. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. AACC Press; 1990, p. 3-19-3-25; 1991.
7. Friedman RB, Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests. AACC Press; 1989.
8. Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. Interprétation des examens de laboratoire. Valeurs de référence et variations biologiques. S. Karger AG, Basel, 1981.
9. Lija H, Semjonow A, Sibley P, Babaian R, Dowell B, Rittenhouse H, et al. National Academy of Clinical Biochemistry for the Use of Tumor Markers in Prostate Cancer. LMPG: Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic. Draft Guidelines-Second posting. [http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3f\\_breast.pdf](http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3f_breast.pdf). Document consulté le 18 mai 2007.
10. Drukier AK, Ossetrova N, Schors E, Brown LR, Tomaszewski J, Sainsbury R et al. Ultra-sensitive immunoassays using multi-photon-detection in diagnostic proteomics of blood. J Proteome Res 2005;4:2375-8.
11. Berrada F, Amyot J, deMontigny C, Sadouk M. Performace du dosage de l'ARN messager du PSA dans le diagnostic et le suivi du cancer de la prostate. Ann Bio Clin (Qué) 2006;43(1):18-23.
12. Burelli A, Cionini R, Rinaldi E, Benelli E, Fiore E, Canale D, et al. Serum PSA levels are not affected by the menstrual cycle or the menopause, but are increased in subjects with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 2006;29:308-12.
13. Vural B, Ozkan S, Bodur H. Is prostate-specific antigen a potential new marker of androgen excess in polycystic ovary syndrome? J Obstet Gynaecol Res 2007;33:166-73.
14. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold L, et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. Urology 2007;69:714-20.
15. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2005.
16. Lehmann CA. Saunders Manual of Clinical Laboratory Science. First ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1998.
17. Loric S. Bêta-2 microglobuline. <http://bioch.ap-hop-paris.fr/analyses/Bioforma/Beta2microglobuline.htm> Document consulté le 7 novembre 2007.
18. Dimopoulos MA, Cabanillas F, Lee JJ, Swan F, Fuller L, Allen PK, et al. Prognostic role of serum beta 2-microglobulin in Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1993;11:1108-11.
19. Rodriguez J, Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Smith TL, Rios MB, et al. Serum beta-2 microglobulin levels are a significant prognostic factor in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2000;6:147-52.
20. Martinez-Bru C, Cortes M, Planella T, Barrio J, Cadafalch J, Domingo P, et al. Beta 2-microglobulin and immunoglobulins are more useful markers of disease progression in HIV than neopterin and adenosine deaminase. Ann Clin Biochem 1999;36(Pt 5):601-8.
21. McCarthy JT, Williams AW, Johnson WJ. Serum beta 2-microglobulin concentration in dialysis patients: importance of intrinsic renal function. J Lab Clin Med 1994;123:495-505.
22. Winchester JF, Salsberg JA, Levin NW. Beta-2 microglobulin in ESRD: an in-depth review. Adv Ren Replace Ther 2003;10:279-309.
23. Kristensen K, Wide-Svensson D, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Lindström V, Strevens H, et al. Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:921-6.