

Relation entre l'âge et les paramètres clinique et biologique. À propos de 67 cas d'hypertrophie bénigne de la prostate dans un hôpital ouest-algérien

Relationship between age and clinical and biological parameters.
Sixtyseven cases of benign prostate hyperplasia in a western Algeria hospital

A. Berroukche · M. Bendahmane-Salmi · A. B. Kandouci

Reçu le 7 janvier 2013 ; accepté le 15 mars 2013
© Springer-Verlag France 2013

Résumé *Objectif* : L'élévation sérique de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est révélatrice de pathologies prostatiques. L'âge, chez un homme, peut entraîner des fluctuations de concentration du PSA. L'objectif de cette étude est d'évaluer les relations entre l'âge et les paramètres clinique et biologique en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

Matériel et méthodes : Un échantillon de 67 cas d'HBP, âgés de plus de 50 ans, a été diagnostiqué dans le service d'urologie de l'hôpital de Saïda entre 2007-2008. Les patients ont subi un dosage de PSA total (PSAT) alors que le PSA libre (PSAL) n'a été réalisé que chez 23,8 % des patients.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 72,9 ans. Dans 82 % des cas, PSAT > 4 ng/ml dont 37,3 % avec un PSAT > 10 ng/ml. L'âge ne montre pas de corrélations avec le poids prostatique (PP) ($r = 0,026$, $p > 0,05$) et PSAT ($r = -0,036$, $p > 0,05$) par contre il existe une corrélation significative entre PP et PSAT ($r = 0,49$, $p < 0,01$). Le ratio (PSAL / PSAT) moyen était de 54,23 % et plus de 40 % des patients avaient un PSAT entre 4-10 ng/ml dont 31 % avaient un ratio > 15 %.

Conclusion : Ces résultats suggèrent une éventuelle existence d'HBP pour des valeurs de PSAT entre 4-10 ng/ml associées à une augmentation du PP et un ratio supérieur à 15 %.

Mots clés PSA · Âge · Hypertrophie bénigne de la prostate · Poids prostatique

Abstract *Objective*: Serum rising of prostate specific antigen (PSA) is revealing of prostate pathologies. Age may cause fluctuations of PSA concentration. The objective of this study is to assess the relations between the age, clinical and biological parameters in case of benign prostate hyperplasia (BPH).

Material and methods: A sample of 67 cases, aged over 50 years, was diagnosed in the urology service of Saïda hospital between 2007-2008. The patients underwent a total PSA (TPSA) serum assay whereas a free PSA (FPSA) was carried out only for 23.8% of patients.

Results: The average age was 72.9 years. TPSA was beyond 4 ng/ml for 82% of patients which 37.3% had TPSA higher than 10 ng/ml. The age doesn't show correlation with prostatic weight (PW) ($r = 0.026$, $p > 0.05$) and TPSA ($r = -0.036$, $p > 0.05$) but there is a significant correlation between PW and TPSA ($r = 0.49$, $p < 0.01$). The free fraction (FPSA/TPSA) average was 54.23% and more than 40% of the patients had TPSA between 4-10 ng/ml whose 31% had a free fraction > 15%.

Conclusion: These results show the presence of BPH for TPSA values between 4-10 ng/ml associated with rising of the PW and a free fraction higher than 15%.

Keywords PSA · Age · Prostate benign hyperplasia · Prostatic weight

A. Berroukche (✉) · M. Bendahmane-Salmi · A. B. Kandouci
Laboratoire de recherche en environnement et santé (LRES),
CHU de Sidi-Bel-Abbès, Algérie
e-mail : kerroum1967@yahoo.fr

A. Berroukche
Département de biologie, faculté des sciences et technologie,
université Moulay Tahar, Saïda, Algérie

M. Bendahmane-Salmi
Département de biologie, faculté des sciences,
université Djillali Liabes, Sidi-Bel-Abbès, Algérie

Introduction

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) apparaît chez l'homme à un âge avancé. L'antigène spécifique de la prostate (PSA), synthétisé par les cellules épithéliales de la

glande prostatique, est actuellement considéré comme étant un marqueur tumoral sensible et spécifique [1]. Bien que la molécule du PSA soit très sensible, elle n'est pas spécifique d'une pathologie prostatique déterminée [1-6]. Une valeur du PSA total (PSAT) supérieure à 4 ng/ml, est généralement envisagée comme un indice pathologique mais au-delà de 10 ng/ml, elle est fortement suggestive d'un état de malignité [4,5]. Cependant l'âge est associé à l'hypertrophie bénigne de la prostate, pathologie très fréquente chez un homme vieillissant [1,7,8]. Il a été montré que l'HBP est liée à une légère augmentation sérique du PSAT [1,9,10]. Oesterling et al. [1,11] suggèrent une corrélation positive entre le PSAT et le poids prostatique (PP) alors que Dalkin et al. [1,12] proposent une éventuelle corrélation entre des intervalles de PSAT et des tranches d'âges spécifiques. Il reste encore des zones sombres autour d'une relation entre l'âge des patients porteurs d'HBP et le PP, les concentrations du PSAT, PSAL et le ratio (PSAL/PSAT). L'objectif de cette présente étude est d'explorer l'existence d'une éventuelle relation entre le facteur âge et les différents paramètres clinique et biologique (poids prostatique, PSAT, PSAL et le ratio).

Matériel et méthodes

Patients

Entre septembre 2007 et octobre 2008, soixante-sept patients âgés de plus de 50 ans ont été diagnostiqués pour une HBP parmi l'ensemble des patients recrutés dans le service d'urologie de l'hôpital de Saïda consultant pour des problèmes mictionnels du bas appareil du tube urinaire (TUBA). Tous les patients HBP ont dans leurs dossiers médicaux un recueil des données de l'anamnèse, les observations clinique et paraclinique (dosage de PSA, toucher rectal (TR), échographie abdominopelvienne et examen anatomopathologique). Cette pathologie tumorale a été confirmée histologiquement sur des biopsies ou des pièces d'adénomectomie. Les critères d'inclusion des patients dans cette étude sont : l'âge supérieur à 50 ans, l'absence de malignité prostatique et de traitements médicaux, le dosage sérique du PSA par la même technique d'analyse et les patients provenant de la même région de Saïda (située dans l'ouest de l'Algérie).

Méthodologie

Prélèvements sanguins

Les échantillons de sang ont été prélevés avant les examens du toucher rectal pour éviter d'obtenir des résultats faux positifs. Le sang prélevé a été conduit directement au laboratoire d'analyse de biologie médicale. Cette démarche a été réalisée en collaboration avec le service d'urologie de

l'hôpital de Saïda. Environ 10 ml de sang ont été prélevés par voie intraveineuse sur tube sec. Le sang était centrifugé, puis le sérum était congelé à -20 °C jusqu'au moment du dosage. Les sérums sont congelés pour une période n'excédant pas trois mois puis décongelés pour la réalisation des dosages du PSAT et PSAL, tout en sachant que pour des courtes périodes de congélation les dosages aussi bien du PSAT que du PSAL ne sont que très peu modifiés.

Technique de dosage sérique du PSAT et PSAL

La totalité des patients porteurs d'HBP ont subi un dosage immuno-enzymatique du marqueur biologique PSAT. Seulement 25 % de ces patients ont pu avoir un dosage du PSAL pour déterminer la fraction libre (PSAL/PSAT). Les marqueurs tumoraux prostatiques (PSAT et PSAL) ont été dosés à l'aide de l'analyseur mini-VIDAS (Bio-Mérieux, France). La méthode utilisée était la technique *enzyme-linked fluorescent assay* (ELFA) : il s'agit d'un test immuno-enzymatique de type ELISA ou « sandwich » en phase hétérogène où les molécules de PSA sont prises entre deux anticorps monoclonaux de nature murine. La lecture des valeurs du dosage de PSA est réalisée en deux étapes avec une détection finale par fluorimétrie. Un contrôle de qualité était réalisé pour chaque trousse VIDAS TPSA utilisée, pour valider les résultats obtenus. La valeur seuil du PSAT est de 4 ng/ml, prescrite par le fournisseur du kit. La limite de détection de cette technique est de 0,07 ng/ml et le domaine de mesure du coffret VIDAS TPSA s'étend jusqu'à 100 ng/ml. Les échantillons, présentant des concentrations de PSAT supérieures à 100 ng/ml, étaient redosés après dilution dans le diluant échantillon PSAT (sérum de veau + azoture de sodium 0,9 g/l).

Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été très performante par l'utilisation de différents tests ; test-t de Student, ANOVA et la corrélation de Pearson pour des variables continues. Cette analyse a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 11.5.

Résultats

La moyenne d'âge des patients participant à cette étude est de $72,9 \pm 0,9$ ans pour un intervalle d'âge 54–90 ans. Les valeurs moyennes et déviations standards (DS) des différentes variables étudiées étaient de $86,3 \pm 6$ gr pour le PP, $12,2 \pm 1,4$ ng/ml pour le PSAT, $4,5 \pm 0,9$ ng/ml pour le PSAL et $54,2 \pm 15,6$ % pour la fraction libre (PSAL / PSAT). Douze patients ont un PSAT < 4 ng/ml alors que 55 patients ont un PSAT dépassant cette valeur. Parmi ces derniers sujets,

30 ont un PSAT compris entre 4-10 ng/ml et 25 ont un PSAT > 10 ng/ml. Seulement 14 patients ont un PP égal à 40 gr alors que des augmentations modérées et sévères du PP ont été observées respectivement chez 21 et 32 patients. L'âge des patients HBP s'est montré très faiblement corrélé aux variations du PP ($r = 0,026$ et $p > 0,05$) (Fig. 1) et à celles du PSAT ($r = -0,036$ et $p > 0,05$) (Fig. 2) par contre il présente une corrélation inverse significative avec la fraction libre (PSAL / PSAT) ($r = -0,51$ et $p < 0,05$) (Fig. 3). Le tableau 1 montre les valeurs moyennes du PP selon les intervalles de PSAT utilisés en examens cliniques (≤ 4 , > 4 et ≤ 10 , > 10 ng /ml). Les valeurs du PP ont une corrélation positive extrêmement significative avec l'augmentation du PSAT ($p^{***} < 0,01$) (Fig. 4). Aucune corrélation significative n'a été observée entre le PSAL et les variables (âge, PP et PSAT) excepté la présence d'une corrélation positive très significative du PSAL avec le ratio (PSAL/PSAT) ($r = 0,92$ et $p^{***} = 0,001$) (Fig. 5).

Discussion

Il a été observé dans cette étude que 85 % des patients, âgés de plus de 60 ans, avaient un taux sérique de PSAT supérieur à la valeur seuil normale de 4 ng/ml. Malgré cette perturbation de la glande prostatique, nos résultats montrent que l'élévation sérique du PSAT n'est pas fortement liée au facteur âge, par contre c'est l'apparition et l'évolution de la pathologie bénigne de la prostate qui est en relation avec l'âge.

Selon certaines études [1,9,10,13], il a été suggéré une forte corrélation positive entre le PSA et le poids prostatique (ou PP) et aucune corrélation avec l'âge des patients HBP [1,14,15]. L'absence de corrélation entre l'âge et la densité PSAD (volume prostatique/PSAT) rejoint cette conclusion. Selon Densel et May [16], il a été trouvé chez 74 % et 58 %

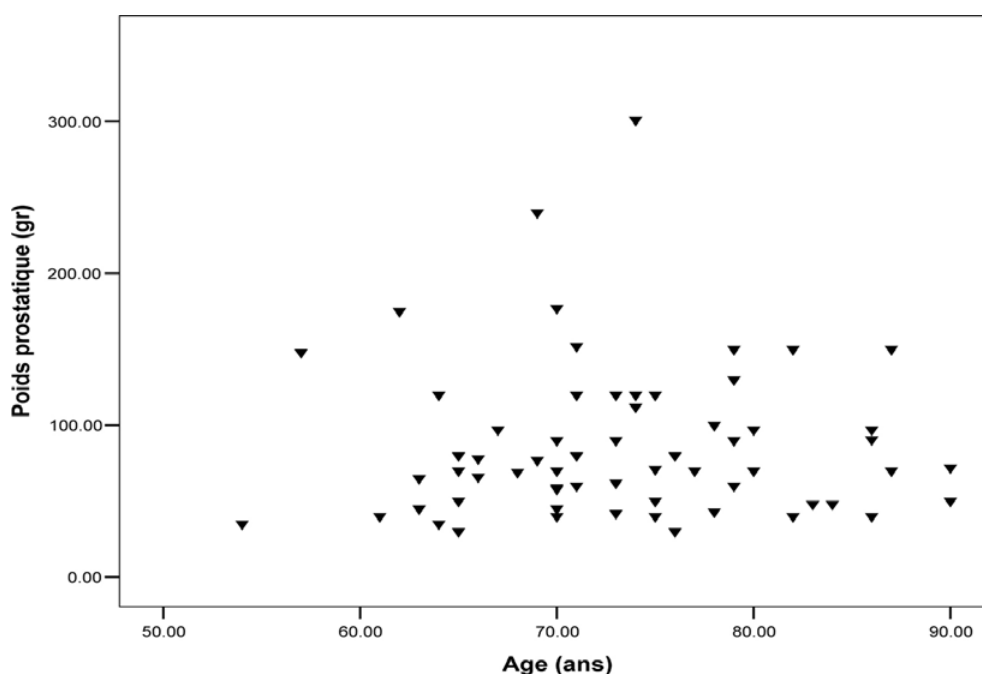


Fig. 1 Corrélation de Pearson. Corrélation âge-poids prostatique ($r = 0,026$ et $p > 0,05$)

Tableau 1 Distribution des valeurs du poids prostatique selon le PSAT.					
PSAT (ng/ml)	≤ 4	4,1 -10	> 10	<i>F</i>	<i>P</i>
PP (gr) moyenne (\pm DS)	47,9 \pm 15,4	84,2 \pm 47	106,3 \pm 52,3	6,78	0,002***
Nombre de patients	12 (17,9 %)	30 (44,7 %)	25 (37,3 %)		
F : degré de significativité pour le test ANOVA					
P*** : hautement significative					
gr : gramme					
DS : déviation standard.					

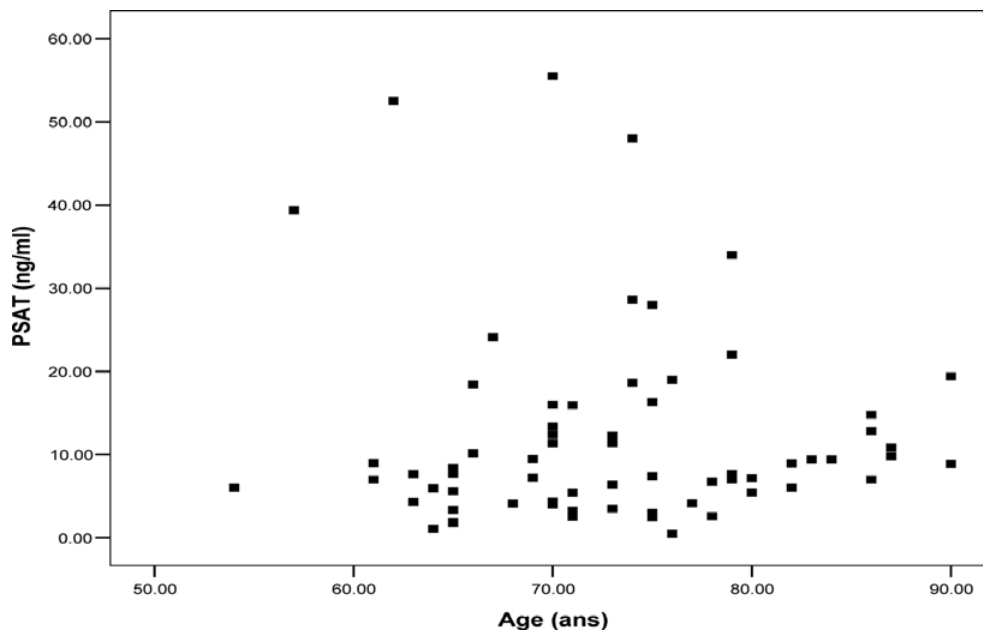


Fig. 2 Corrélation de Pearson. Corrélation âge-PSAT ($r = -0,03$ et $p > 0,05$)

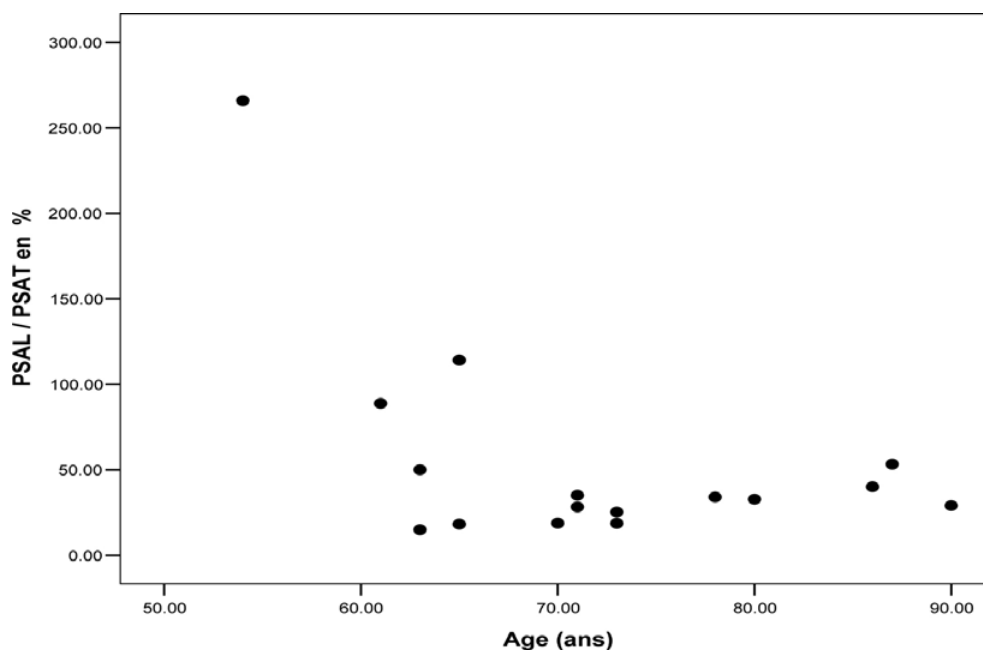


Fig. 3 Corrélation de Pearson. Corrélation âge-PSAL/PSAT ($r = -0,5$ et $p < 0,01$)

de leurs patients HBP, un PP supérieur à 80 gr pour des concentrations respectives de PSAT dépassant les valeurs de 4 et 10 ng/ml. Collins et al. [17] comparaient le volume prostatique, concentrations de PSA et l'âge chez 472 patients HBP et ont trouvé une légère corrélation entre ces paramètres. Cependant, dans la littérature, il est indiqué qu'un tissu prostatique hyperplasique est responsable d'une élévation sérique du PSAT [1,9,10,13,19]. Bien que l'augmentation du PSAT, dans notre étude, soit plus ou moins modérée

(≤ 10 ng/ml) chez 62,6 % des patients HBP, alors que plus d'un tiers des patients présentait une sévère augmentation du PSAT (> 10 ng/ml). Le ratio PSAL/PSAT s'est montré d'un intérêt limité dans cette étude du fait que 44,7 % des patients HBP avaient un taux sérique du PSAT compris entre les valeurs de 4 et 10 ng/ml constituant la « zone grise » ou la « zone de doute ». Récemment, la FDA (*Food and Drug Administration*) a approuvé l'aide apportée par la mesure du ratio PSAL/PSAT dans la distinction entre le cancer de

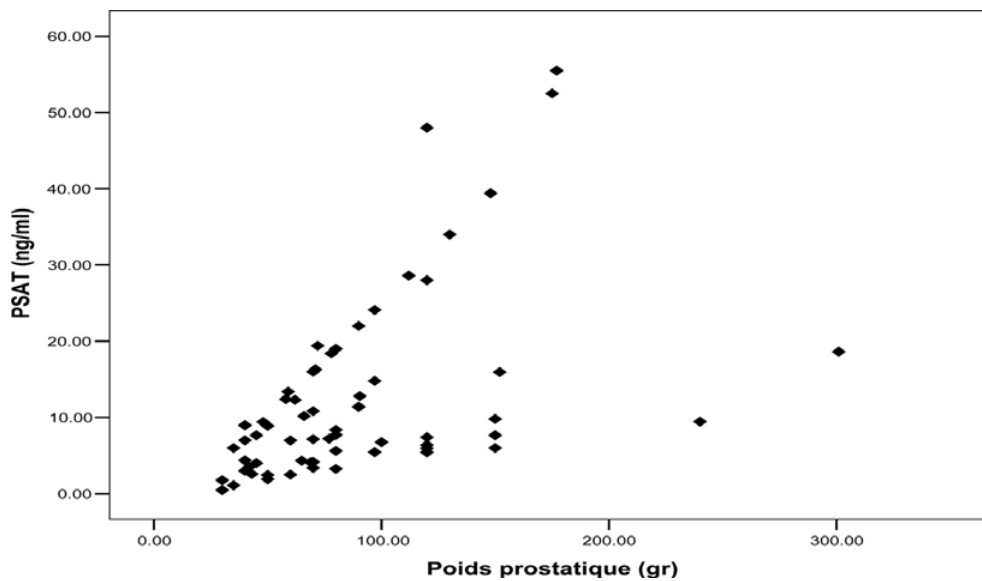


Fig. 4 Corrélation de Pearson entre PP et PSAT ($r = 0,49$ et $p < 0,01$)

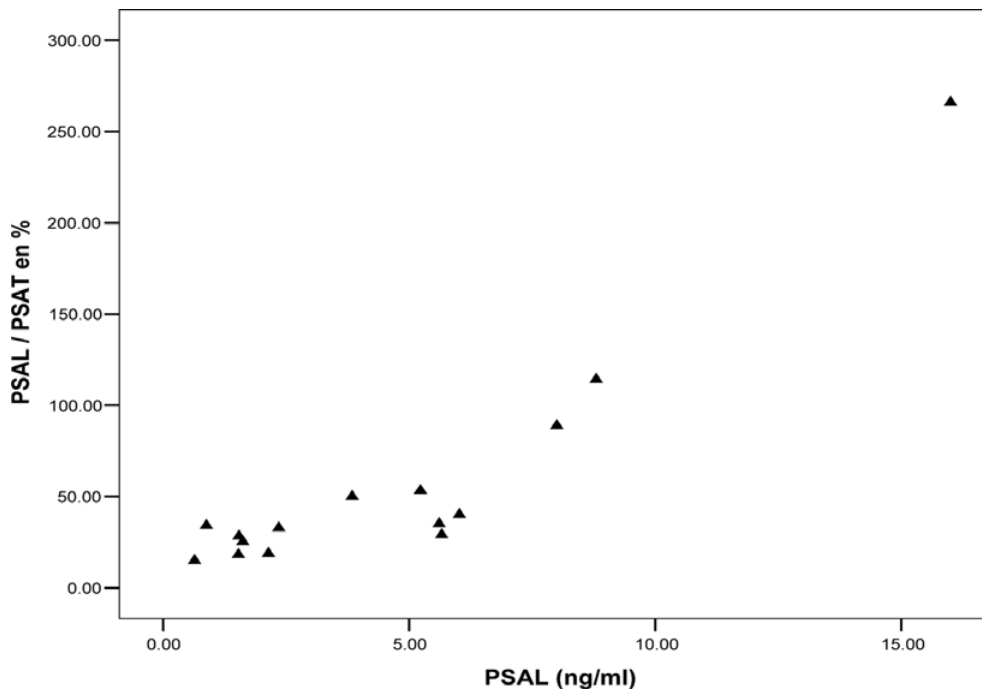


Fig. 5 Corrélation de Pearson entre PSAL et le ratio PSAL / PSAT ($r = 0,9$ et $p < 0,01$)

la prostate et l'hypertrophie bénigne de la prostate [18]. En effet, dans la zone où la concentration de PSAT est comprise entre 4 et 10 ng/ml, la détermination du ratio permettrait d'éviter 20 % des biopsies [5]. Malgré ces avancées, les méthodes actuelles de dosage du PSAL posent problème compte tenu de la composition complexe de la fraction libre circulante [18]. Nos résultats montrent, chez les patients âgés, qu'un PSAT supérieur à 4 ng/ml est très fréquent en cas d'absence de malignité prostatique et cela peut augmen-

ter la probabilité de présence de patients faux positifs. Ces résultats fournissent davantage d'arguments contre l'usage abusif du dosage sérique du PSA comme outil de diagnostic ou de dépistage chez les sujets âgés. Le dosage par PSA, de routine, est coûteux et reste controversé chez les hommes âgés de 75 ans et plus [1,20]. Si la détection précoce du CaP peut améliorer les conditions de vie et la santé du patient, alors les hommes âgés entre 50 et 70 ans, souvent exposés à un risque de CaP, peuvent bénéficier d'un

dépistage par PSA. Pour les hommes âgés de plus de 70 ans et ayant une espérance de vie de moins de 10 ans, il semble qu'il est inopportun d'effectuer un dépistage par PSA [1,21]. Certaines limites ont été rencontrées au cours de cette étude et devront être discutées. Le design de cette étude et le manque d'observation prospective ne permettent pas de contrôler une véritable absence de malignité prostatique. L'obtention de biopsies négatives, en cas d'HBP, n'écarte pas une éventuelle coexistence d'un adénocarcinome in situ. Enfin l'absence d'une comparaison entre un groupe de patients HBP et un groupe de patients CaP ne semble pas limiter la validité de nos résultats observés dans cette présente étude.

Conclusion

Malgré les différentes contraintes, cette étude a pu montrer qu'une augmentation sérique modérée du PSAT était fréquente chez les hommes âgés non atteints de malignité prostatique. L'élévation sérique du taux de PSAT semble être liée à une augmentation du poids prostatique. La correspondance entre les tranches d'âges spécifiques et les valeurs de PSAT n'est pas encore établie à l'heure actuelle. L'obtention d'éventuels résultats faux positifs peut davantage réduire l'opportunité du dosage par PSA comme un instrument de dépistage chez les hommes âgés.

Remerciements Nous remercions les infirmiers, les médecins traitants, le chef de service d'urologie de l'hôpital de Saïda. Nous remercions, de même, les techniciens du laboratoire d'analyse de biologie médicale pour leur contribution à l'accès aux dossiers médicaux, la collecte des données et pour les efforts déployés au moment des prélèvements sanguins et le dosage du PSA. Nous remercions également les médecins du service d'épidémiologie de l'hôpital de Saïda pour le rôle qu'ils ont joué dans l'analyse statistique et l'interprétation des résultats.

Conflit d'intérêt : A. Berroukche, M. Bendahmane-Salmi et A. B. Kandouci déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Bo M, Ventura M, Marinello R, et al (2003) Relationship between prostatic specific antigen (PSA) and volume of the prostate in the benign hyperplasia in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 47:207–11
- Chautard D, Bocquillon V, Daver A, et al (2000) Est-il possible de définir un seuil de l'index de PSA libre utile en pratique urologique quotidienne ? *Prog Urol* 10:571–7
- Janssen T, Schulman C (1994) Antigène prostatique spécifique : un bilan 15 ans après sa découverte. *Prog Urol* 4:171–80
- Coussa L, Machuca S, Gauchez AS (2006) Le dépistage du cancer de la prostate en 2005 : quelle place pour le PSA ? *IBS* 21:105–9
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al (1998) Use of the percentage of the free prostate-specific antigen to enhance the differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 279:1542–7
- Fulla Y, Noel M, Le Brun G (2008) Optimisation de l'utilisation du PSA. *Médecine nucléaire* 32:31–40
- Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, et al (1999) Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J urol* 161:1174–9
- Jakobsen H, Torp-pederson S, Juul N (1998) Ultrasonic evaluation of age-related human prostatic growth and development of benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol suppl.* 107:26
- Rohrborn CG, Boyle P, Gould L, Waldstreicher J (1998) Serum prostate specific antigen as predictor of prostate volume in men with benign prostate hyperplasia. *Urol* 53:581–9
- Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA (1995) Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J urol* 153:111–4
- Oesterling JE (1991) Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 145:907–23
- Dalkin B, Ahmann F, Southwick P, Bottaccini M (1993) Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level by age. *J Urol* 149:413
- Rietbergen JBW, Kranse R, Hoedemaeker RF, et al (1998) Comparison of prostate-specific antigen corrected for total prostate volume and transition zone volume in a population-based screening study. *Urology* 52:237–46
- Bosch JLHR, Hop VJW, Bangma CH, et al (1995) Prostate specific antigen in a community-based of men without prostate cancer: correlation with prostate volume, age, body mass index and symptoms of prostatism. *Prostate* 27:241–9
- Kirillos MM (1996) Prostate-specific antigen and age. Is there a correlation? And why does it seem to vary? *Eur Urol* 30:296–301
- Densel A, May P (1991) Die Beeinflussung des PSA-Wertes durch benign Prostataerkrankungen. *Urologe [B]* 31:217
- Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, et al (1993) Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 71:455
- Heuzé-Vourc'h N, Courty Y (2001) Les formes circulantes du PSA. *Immunoanal Biol Spéc* 16:295–301
- Fong CJ, Sherwood ER, Braun EJ, et al (1992) Regulation of prostatic carcinoma cell proliferation and secretory activity by extracellular matrix and stromal secretions. *Prostate* 21:121
- Gambert SR (2001) Prostate cancer. When to offer screening in the primary care setting. *Geriatrics* 56:22–31
- Harris RP, Lohr KN (2002) Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Int Med* 137:917–29