

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 072/15

**LA CORRÉLATION ENTRE LE SCORE
DE GLEASON DE LA BIOPSIE
ET CELUI DE LA PIÈCE DE PROSTATECTOMIE RADICALE
(A propos de 47 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/04/2015

PAR

Mlle. HAJAR HABIBI

Née le 12 Janvier 1989 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Corrélation - Score de Gleason - Biopsie - Prostatectomie radicale

JURY

M. FARIH MY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. QARRO ABDELMOUNAIM	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
M. EL AMMARI JALAL EDDINE.....	JUGES
Professeur agrégé d'Urologie	
M. TAZI MOHAMMED FADL.....	
Professeur agrégé d'Urologie	
M. ALAMI MOHAMMED.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé d'Urologie	
M. AMMANI ABDELGHANI.....	
Professeur assistant d'Urologie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
CANCER DE LA PROSTATE.....	3
I. Incidence:.....	4
1. Variations géographiques et ethniques :.....	4
2. Variations avec l'âge :.....	5
II. Mortalité:.....	7
III. Rappel:.....	8
1. Rappel Embryologique:.....	8
2. Rappel histologique:.....	11
3. Rappel anatomique:.....	13
A- Rapports de la prostate :.....	13
B- Vascularisation :.....	14
C- Innervation :.....	15
D- Anatomie zonale :.....	16
IV. Facteurs de risque :.....	19
A- Aliments à risque :.....	23
B- Les aliments protecteurs :.....	24
C- Aspects moléculaires de la carcinogenèse:.....	25
D- Facteurs de risque controversés :.....	28
V. Diagnostic du cancer de la prostate :.....	30
1. Dépistage:.....	30
2. Diagnostic positif :.....	32
A- Toucher rectal :.....	32
B- Antigène spécifique de la prostate (PSA):.....	33
C- Biopsie prostatique :.....	38
D- Anatomopathologie:.....	42
3. Bilan d'extension :.....	45
A- IRM pelvienne :.....	45
B- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :.....	46
C- Scintigraphie osseuse:.....	46
D- Classification TNM 2010:.....	47
VI. Traitement chirurgical du cancer localisé de la prostate:.....	49
1. Prostatectomie radicale:.....	49
A- Préservation nerveuse :.....	49
B- Curage lymphonodal :.....	51

MATERIEL ET METHODES	52
RESULTATS	59
I. Résultats cliniques.....	60
1. L'âge:.....	60
2. Les antécédents:.....	60
3. Le score ASA :.....	61
4. La durée des symptômes:	62
5. Le motif de consultation:	62
6. Les symptômes :.....	63
7. L'examen clinique :.....	64
II. Résultats paracliniques :.....	65
1. Le taux du PSA :.....	65
2. L'échographie :.....	65
3. La biopsie :.....	66
4. Le score de Gleason :.....	67
5. Résumé des données cliniques et paracliniques :.....	68
III. Résultats du bilan d'extension :	68
1. L'imagerie par résonance magnétique :.....	68
2. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :.....	69
3. La scintigraphie osseuse :.....	69
4. La classification de D'Amico :.....	69
5. La classification TNM :	71
6. Le curage ganglionnaire.....	71
IV. Résultats anatomopathologiques :	71
DISCUSSION	82
CONCLUSION	96
BIBLIOGRAPHIE.....	102
RESUME.....	98

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Incidence du cancer en fonction de l'âge (données The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)).....	5
Figure 2: Répartition des cas de cancer de la prostate en fonction de l'âge (RCRC 2005–2007)	6
Figure 3: Incidence spécifique du CaP selon l'âge (RCRC 2005–2007).....	7
Figure 4: Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge).7	
Figure 5: Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009	8
Figure 6: Embryologie de la prostate.....	10
Figure 7: Coupe transverse de glande prostatique	12
Figure 8: Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et la zone apicale de la prostate.....	12
Figure 9: Coupe sagittale du petit bassin masculin montrant les rapports de la prostate	14
Figure 10: Vascularisation artérielle de la prostate.....	15
Figure 11: Innervation de la prostate	16
Figure 12: Anatomie zonale de McNeal	18
Figure 13: Facteurs influençant le développement et l'évolution du cancer de la prostate.....	27
Figure 14: Hypothèses concernant les possibles interactions entre facteurs de risque métaboliques et cancer de la prostate d'après Hsing et al. [34]	29
Figure 15: Matériel nécessaire pour une biopsie prostatique (photo prise au service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès).....	39
Figure 16: La prostate en coupe frontale et en coupe transversale.....	40
Figure 17: Néoplasie intraépithéliale de grade 3.....	43
Figure 18: Les voies d'extension ganglionnaire du cancer de la prostate.....	44

Figure 19: Coupe transversale de la prostate décrivant: l'aponévrose latérale de la prostate (LPF), le fascia endopelvien (EPF), le fascia releveur de l'anus (LAF), le fascia de Denonvilliers (DF), la lamina antérieure du fascia de Denonvilliers (ADF), la lamina postérieure du fascia de Denonvilliers, paquet vasculo-nerveux (NVB) et nerfs latéraux [1].	50
Figure 20: Distribution des patients en fonction de leur tranche d'âge.	60
Figure 21 : Distribution des patients selon leur score ASA.	61
Figure 22: Distribution selon le motif de consultation.	62
Figure 23: Fréquence des symptômes chez les patients.	63
Figure 24: Répartition des patients selon leur stade clinique.	64
Figure 25: Répartition des patients selon leur PSA.	65
Figure 26: Répartition des patients selon la localisation tumorale.	66
Figure 27: Répartition des patients selon la classification de D'Amico.	70
Figure 28: Prélèvement de la base.	72
Figure 29: Coupes séparant côté droit du côté gauche.	74
Figure 30: Séparation de la prostate et des vésicules séminales / canaux déférents.	75
Figure 31 : Concordance entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce de prostatectomie.	78
Figure 32: Grade de Gleason biopsique.	80
Figure 33: Age moyen au moment du diagnostic comparé à d'autres séries.	83
Figure 34: Donald Gleason.	85
Figure 35: Grades de Gleason.	88
Figure 36: Adénocarcinome prostatique de grade 4 prédominant.	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Nombre de prostatectomies radicales réalisées en fonction des années..	53
Tableau 2: Calcul des tests de dépistage biologiques	56
Tableau 3: Antécédents médicaux chez tous les patients.....	60
Tableau 4: Antécédents chirurgicaux chez tous les patients.....	61
Tableau 5: Les moyennes des paramètres étudiés.....	68
Tableau 6: Classification de D'Amico.....	70
Tableau 7: Lésions détectées à l'anatomo-pathologie de la pièce opératoire en fonction du nombre des patients.....	77
Tableau 8: Distribution des patients selon le score de Gleason de la biopsie et celui de la pièce de prostatectomie radicale.....	77
Tableau 9: Comparaison des scores de Gleason biopsiques et des pièces de prostatectomie radicale.....	78
Tableau 10: Répartition des patients selon les groupes de différenciation à la biopsie et à la pièce de prostatectomie.....	79
Tableau 11: Capacité diagnostique de la biopsie pour prédire le score de Gleason de la pièce de prostatectomie radicale.....	81
Tableau 12: Précision du grade de Gleason biopsique.....	91

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	: Adeno Cortico Trophic Hormone
ADH	: Anti Diuretic Hormone
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ASAP	: Atypical Small Acinar Proliferation
BRCA1	: Breast Cancer 1
BRCA2	: Breast Cancer 2
CaP	: Cancer de prostate
CaPB	: Cancer prostate and Brain
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
DFMO	: Difluorométhyl Ornithine
HMMI	: Hôpital Militaire Moulay Ismail
HPC1	: Hereditary Prostate Cancer 1
HPC2	: Hereditary Prostate Cancer 2
HTA	: Hypertension Artérielle
IGF	: Insuline Growth Factor
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP	: International Society of Urological Pathology
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCaP	: Predisposing for Cancer Prostate
PCA3	: Prostate Cancer Antigen.
PIN	: Prostatic Intraepithelial Neoplasia

PSA	: Prostate Specific Antigen
RCMI	: Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCRC	: Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca
RTUP	: Résection transurétrale de prostate
SBAU	: Signes du Bas Appareil Urinaire
SEER	: The Surveillance, Epidemiology, and End Results
SELECT	: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulator
SFRO	: South Florida Radiation Oncology
SHBG	: Sex Hormone–Binding Globulin
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne
VPP	: Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Depuis l'avènement du dosage massif de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), le cancer de la prostate est devenu un problème majeur de santé publique. Il est actuellement le cancer le plus fréquent et la 2ème cause de mortalité par cancer chez l'homme (après celui du poumon). En effet plus de 670 000 nouveaux cas sont diagnostiqués annuellement dans le monde [1]. Le cancer de la prostate est un cancer fréquent dont la prise en charge pluridisciplinaire repose sur l'analyse de certains facteurs pronostiques, dont le plus important est le score de Gleason. Celui-ci demeure un élément primordial dans la décision thérapeutique et dans l'évaluation de l'agressivité et l'évolutivité de la tumeur. Cependant, ce score de Gleason sur la biopsie prostatique est parfois différent de celui de la pièce opératoire. La corrélation entre le score de Gleason biopsique et le score de Gleason sur la pièce de prostatectomie s'est avérée inexacte dans de nombreuses séries. Evaluer l'exactitude entre le score de Gleason de la biopsie et celui de la prostatectomie peut être bénéfique en matière de recommandations et de classement pathologique des patients.

Le but de cette étude est d'évaluer la corrélation entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce opératoire de prostatectomie radicale. Ceci permettra d'évaluer la fiabilité de ce facteur histopronostique biopsique dans la prédiction des scores de Gleason des pièces opératoires.

A partir de la comparaison entre les scores de Gleason biopsiques et les scores de Gleason des pièces de prostatectomies nous avons déterminé le nombre et le pourcentage des patients ayant eu une majoration ou une diminution du score de Gleason et ceux pour lesquels le score n'a pas changé.

CANCER DE LA PROSTATE

I. Incidence :

1. Variations géographiques et ethniques :

Le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans dans les pays industrialisés. Une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique. En effet, l'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis, Australie et la nouvelle Zélande. Aux États-Unis, le cancer de prostate touche 16,15% des hommes, et le nombre de nouveaux cas par an est de 241 740 dont 28 000 décèdent de leur cancer [2]. Aux Caraïbes, l'incidence s'élève à 28 pour 100.000 habitants. En nouvelle Zélande, elle atteint 104 pour 100.000 habitants [1]. En France, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2010 était de 71.577 [3]. L'incidence croissante de ce cancer (+ 8,5% entre 2000 et 2006 en France) est rapportée au vieillissement de la population et à la diffusion du dépistage individuel (dosage du PSA et toucher rectal). Depuis l'introduction du dosage de PSA, le cancer de la prostate a connu une migration du stade au diagnostic avec actuellement une majorité de tumeurs cliniquement localisées de faible volume et de bas grade [4].

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde (<5 par 100.000/an).

Au Maroc, l'incidence a été en nette augmentation sur les 3 années enregistrées (2005–2007) pour atteindre 15.6/100.000 habitants en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007. (Registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC)).

Le registre des cancers de Rabat [5] édition 2012, a enregistré une incidence arrivant à 22.9/100.000 habitants, avec 192 nouveau cas entre 2006 et 2008.

À Fès, on ne dispose pas d'un registre, mais un travail a été réalisé à l'échelle du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II Fès (CHU Hassan II) par des

anatomopathologistes. Ce travail a enregistré l'ensemble des cancers diagnostiqués et traités au sein du CHU et au sein des hôpitaux régionaux entre 2004 et 2010 [6].

Durant cette période, 205 patients sont enregistrés représentant 3.7% de l'ensemble des cancers. Toutefois, 53% de ces patients sont enregistrés entre 2009 et 2010. Ceci est lié à l'inauguration du CHU Hassan II, à l'introduction des techniques de biopsie écho-guidée et la notion du dépistage. Par conséquent, il représente 8.5% des cancers masculins enregistrés entre 2009 et 2010, et occupe le troisième rang après les cancers colorectaux et les tumeurs urothéliales.

2. Variations avec l'âge :

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas). Son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Figure 1) [1,7].

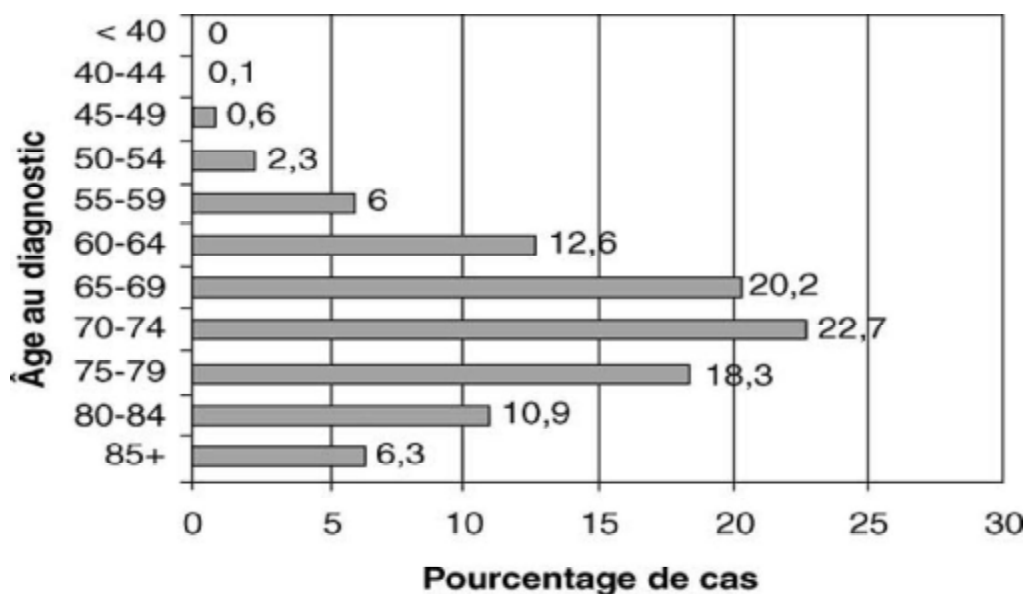


Figure 1: Incidence du cancer en fonction de l'âge (données The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER))

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 habitants avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans. La probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans [2].

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue. Il représente 15 % des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4 % dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre [1].

Au Maroc, la moyenne d'âge des malades atteints du cancer de la prostate a été de 70,4 ans (Figures 2, 3). La tranche d'âge la plus touchée est celle de 75 ans et plus.

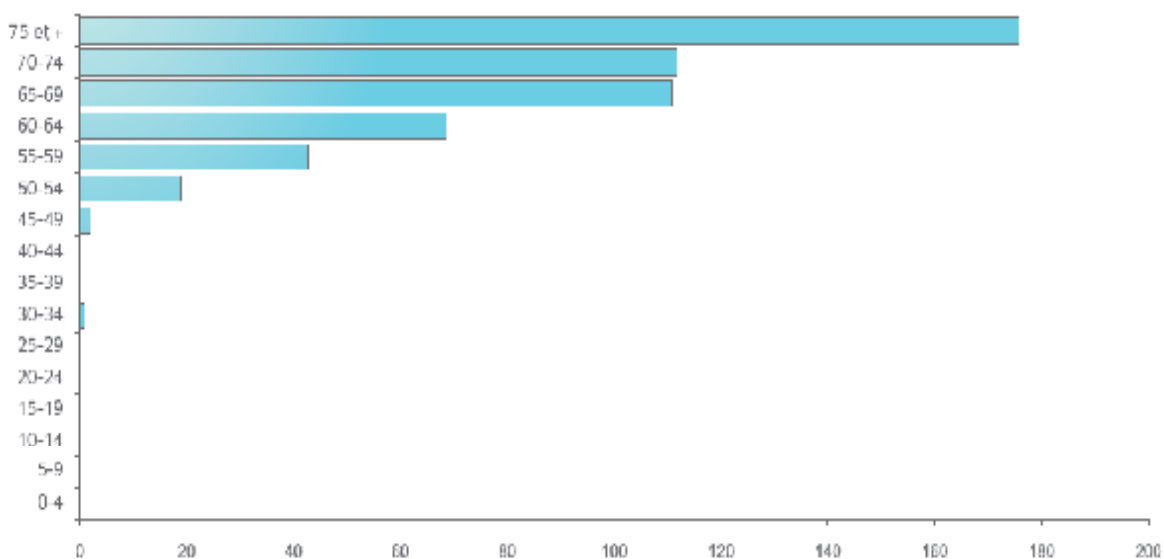


Figure 2: Répartition des cas de cancer de la prostate en fonction de l'âge (RCRC 2005-2007)

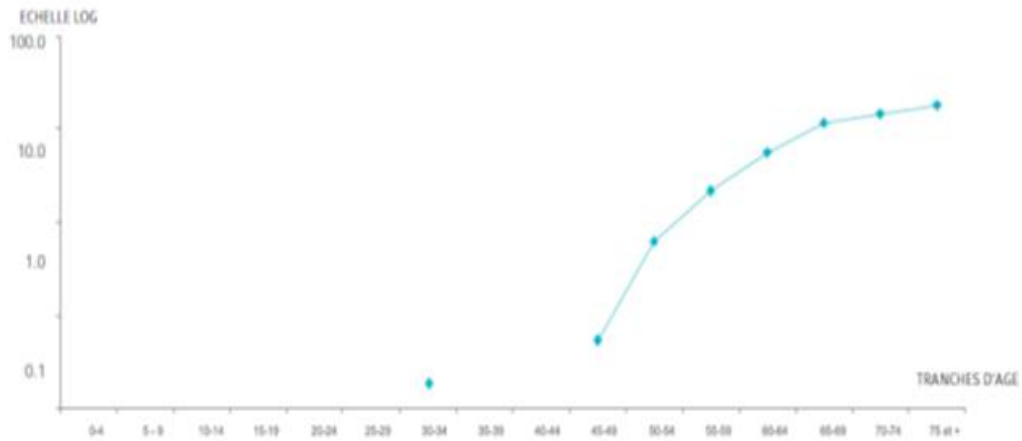


Figure 3: Incidence spécifique du CaP selon l'âge (RCRC 2005-2007)

II. Mortalité:

Le cancer de la prostate constitue la 6^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde. La mortalité induite par ce cancer est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Cela pourrait être expliqué par le développement et l'amélioration des outils diagnostiques et des moyens thérapeutiques. Cette mortalité varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Figure 4) [8, 9].

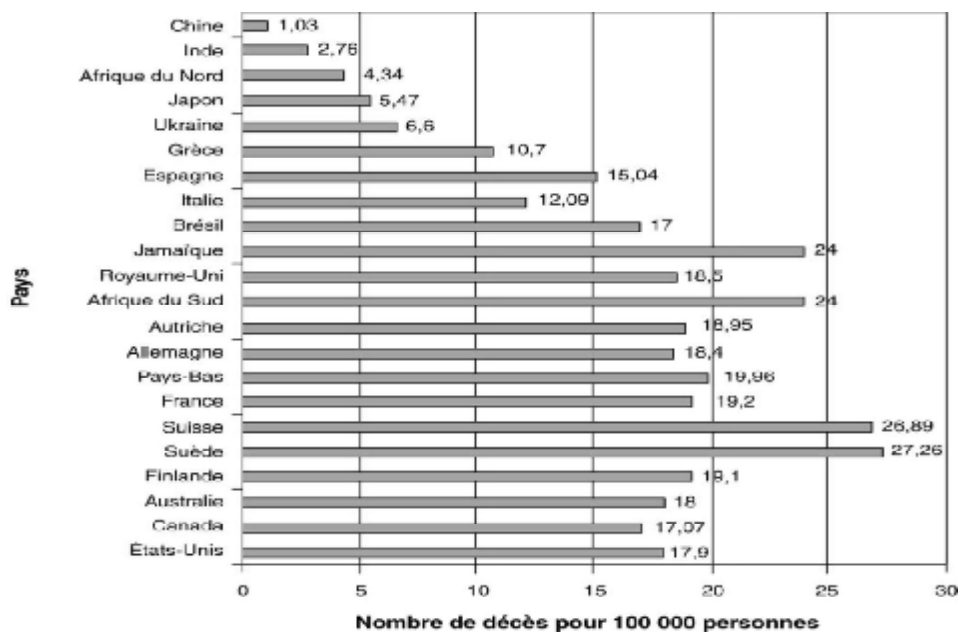


Figure 4: Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge)

Aux États-Unis, 3 % des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du cancer de la prostate.

En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000.

Avec 8 950 décès en 2009, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon.

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans. (Figure 5).

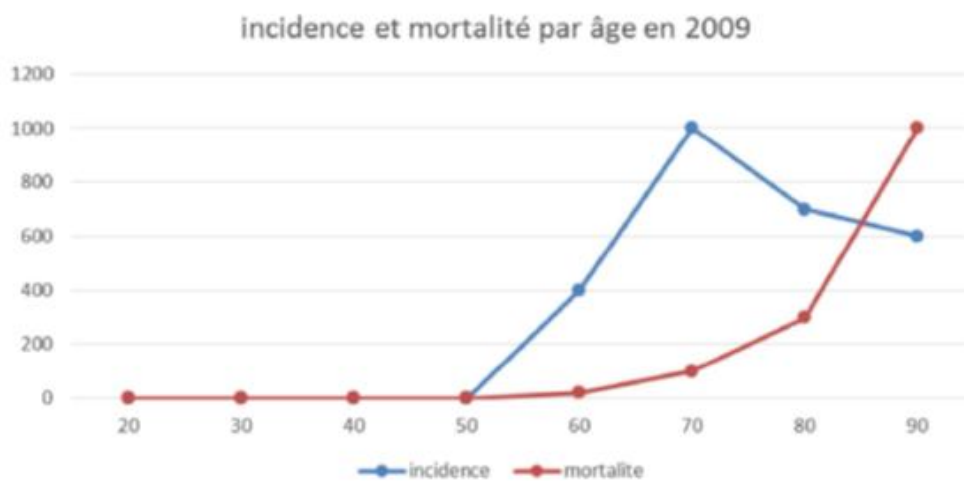


Figure 5: Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

III. Rappel:

1. Rappel embryologique:

Au 2^{ème} mois de la vie fœtale, les canaux de Wolff progressent vers le bas et rencontrent le futur urètre prostatique au niveau de ce qui deviendra le Veru montanum qui sépare le segment proximal du segment distal. Chaque canal de Wolff émet un bourgeon qui devient la vésicule séminale. Puis de part et d'autre de ce bourgeon, il constitue le canal éjaculateur du côté médial, le déférent et l'ampoule différentielle du côté latéral. Le mésenchyme, entourant le canal de Wolff, vient au

contact du mésenchyme du sinus urogénital qui entoure le futur urètre prostatique et se différencie en tissu fibromusculaire formant le relief antérieur de la prostate et les sphincters péri urétraux.

Toutes les parois du sinus urogénital sont tapissées de bourgeons glandulaires qui vont se différencier sous l'influence du stroma [10].

A. Au niveau de l'urètre distal :

Les bourgeons situés au niveau des canaux éjaculateurs prolifèrent et se différencient sous l'influence à la fois du mésenchyme Wolffien et du mésenchyme urogénital. Cette partie supérieure et postérieure de la prostate, correspond à la zone centrale de McNeal. Les bourgeons des faces postérieures et latérales de l'urètre distal, sous l'influence du seul mésenchyme urogénital, s'arborescent de façon considérable en arrière en bas et latéralement : cette zone postéro-inférieure est la zone périphérique de McNeal. Les glandes de la face antérieure se développent peu et forment un petit lobe antérieur, le plus souvent atrophié.

B. Au niveau de l'urètre proximal :

Les bourgeons qui s'abouchent juste au-dessus du Veru montanum s'arborescent en deux petits lobes para sagittaux : c'est la zone de transition de McNeal. Les bourgeons qui tapissent le reste de l'urètre proximal ne se développent pas et forment les glandes périurétrales d'Albarran.

Au total, les deux tiers de la prostate sont constitués de tissu glandulaire (zone centrale 25 %, zone périphérique 70 %, zone de transition 5 %), et l'autre tiers par des éléments fibromusculaires [11] (figure 6).

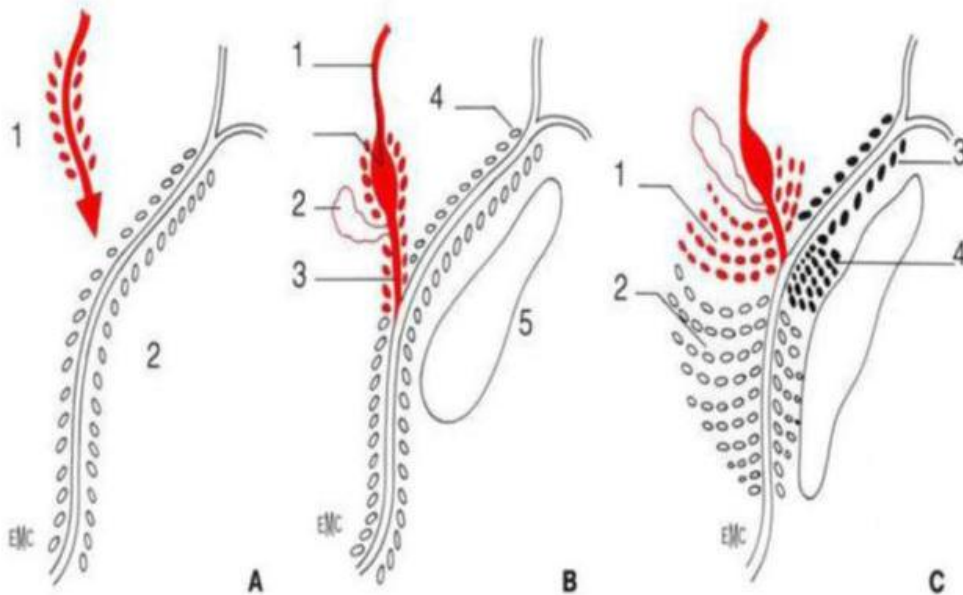


Figure 6: Embryologie de la prostate

A : le carrefour urogénital

1 : Canal de Wolf

2 : Sinus urogénital

B : voies génitales, le stroma et le tissu fibromusculaire antérieur

1 : Déférent et ampoule déférentielle

2 : Vésicule séminale

3 : Canal éjaculateur

4 : Bourgeon glandulaire

C : prolifération des zones centrales, périphériques et de transition

1 : Zone centrale

2 : Zone périphérique

3 : Glandes périurétrales d'Albarran

4 : Zone de transition

2. **Rappel histologique:**

La prostate est constituée d'une capsule, de glandes ou acini et de tissu fibro-élastique.

A. **Capsule prostatique :**

Épaisse et blanchâtre, il s'agit du tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibro-élastique. Cette couche est absente au niveau de l'apex.

B. **Glandes prostatiques :**

Environ 50 glandes tubulo-alvéolaires bordées par un épithélium bi-stratifié et qui possèdent chacune un canal excréteur qui s'ouvre dans l'urètre prostatique (figure 7).

C. **Stroma myo-élastique :**

Caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif. Le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est très élevé dans la zone périphérique et de transition et faible dans la zone centrale[11] (figure 8).

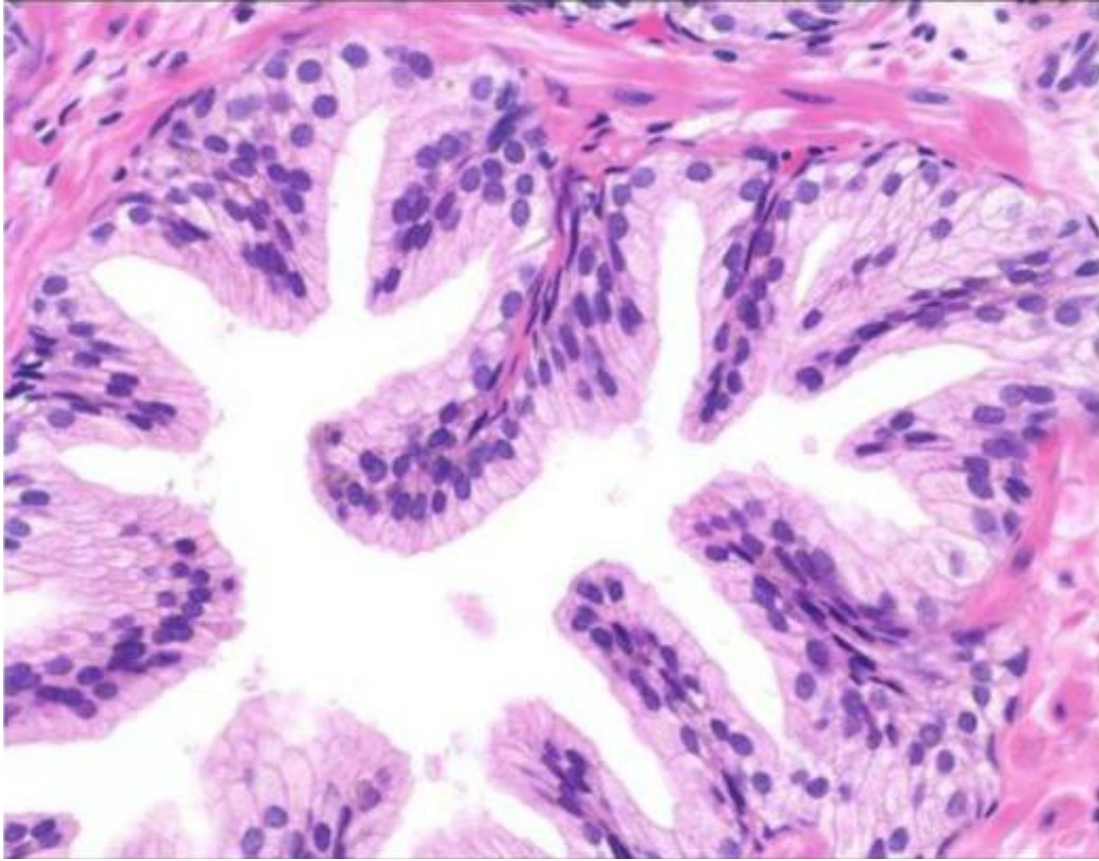


Figure 7: Coupe transverse de glande prostatique

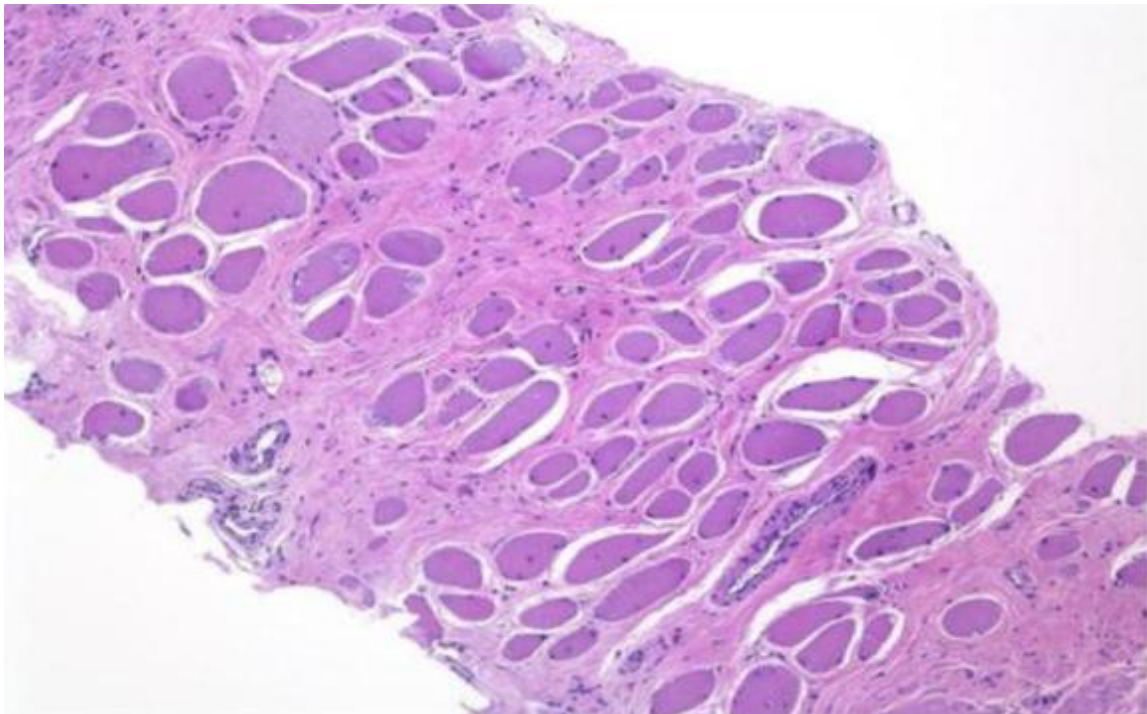


Figure 8: Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et la zone apicale de la prostate

3. Rappel anatomique :

A- Rapports de la prostate :

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne en avant et le rectum arrière. De forme conique, elle comprend une base en rapport avec le col vésical et un apex reposant sur le plancher pelvien en contact étroit avec le muscle levator ani. Le fascia endopelvien recouvre la prostate et les structures vasculaires et nerveuses périprostatiques. Le fascia endopelvien se réfléchit sur la paroi pelvienne latérale pour former le fascia du levator ani. Le fascia périprostatique recouvre la pseudocapsule prostatique et se prolonge en arrière par l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers.

Les éléments vasculo- nerveux cheminent donc dans ce plan interfascial sur les faces antéro- latérales de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers en arrière.

La prostate est l'élément central du bas appareil urinaire. Elle entoure l'urètre prostatique dans son trajet depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié situé autour de l'urètre membraneux sous l'apex prostatique. Avec une forme en fer à cheval, le sphincter strié de l'urètre assure en grande partie la continence urinaire en association avec les éléments musculaires extrinsèques (faisceau pubococcygien du levator ani).

La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins (Figure 9). L'appareil génital est composé des testicules, des canaux déférents et des vésicules séminales. La prostate est dans une situation topographique particulière, puisqu'elle est « autour » du bas appareil urinaire. Les conduits déférents naissent de l'épididyme de chaque testicule, pénètrent dans

l'espace sous- péritonéal par le canal inguinal pour rejoindre les canaux des vésicules séminales en arrière de la vessie et former ainsi les canaux éjaculateurs.

Les vésicules séminales sont donc des réservoirs spermatiques (contenant du liquide spermatique et des spermatozoïdes) à paroi musculaire d'aspect bosselé en contact étroit avec la base prostatique et la face postérieure de la vessie (Figure 9) [12].

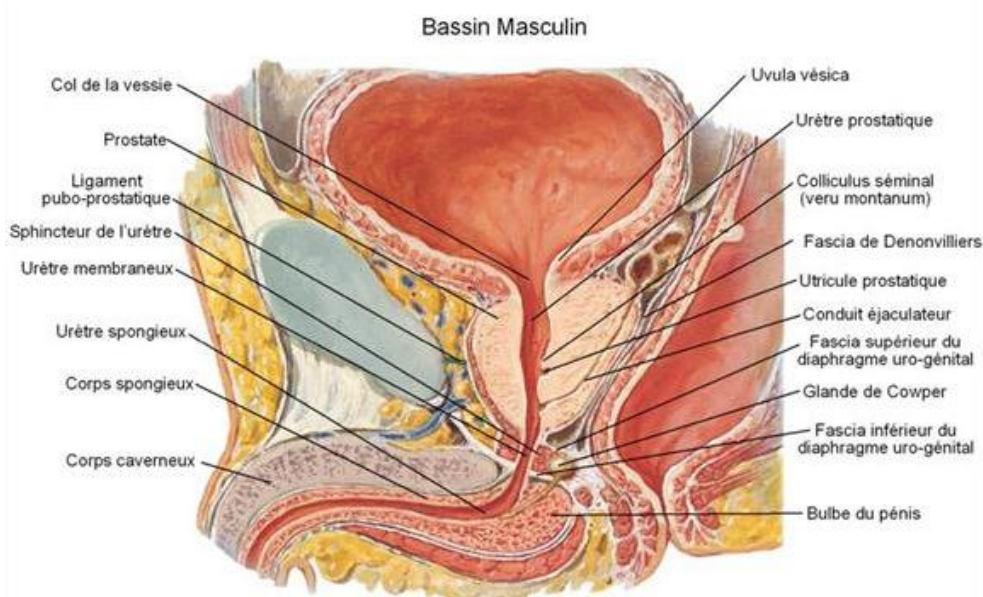


Figure 9: Coupe sagittale du petit bassin masculin montrant les rapports de la prostate

B- Vascularisation :

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri- urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis. Le drainage veineux prostatique se fait par le plexus de Santorini

parcourant le fascia préprostatique pour rejoindre les veines iliaques internes. (Figure 10) [12].

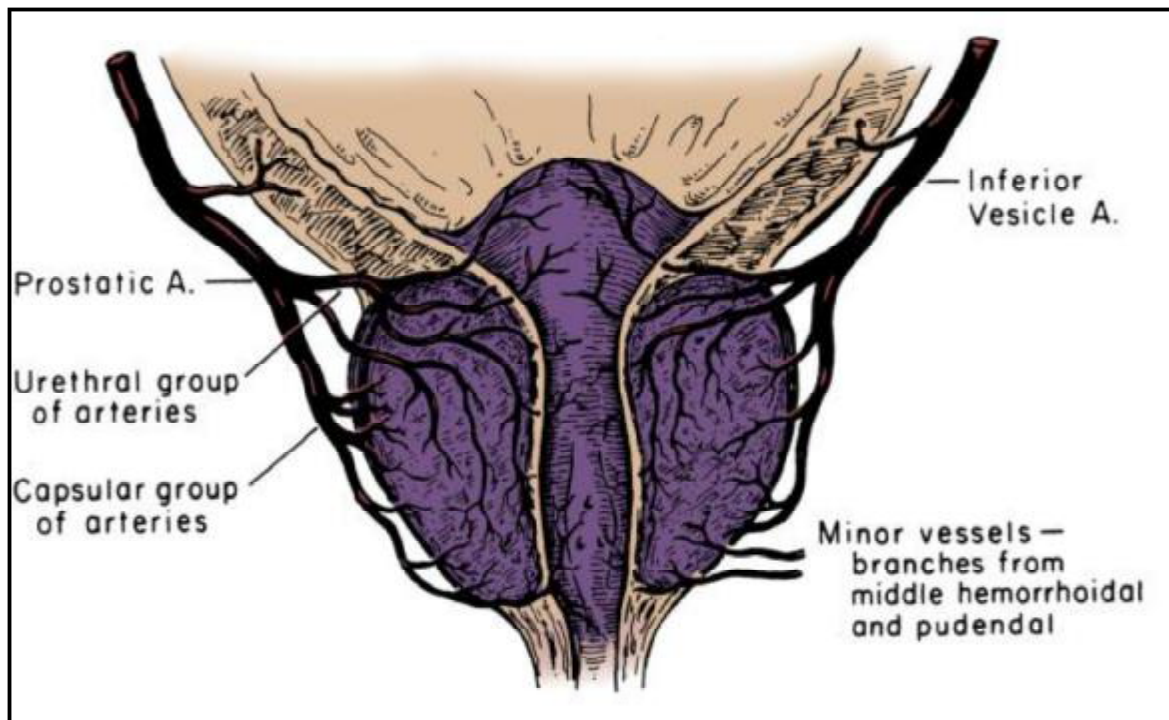


Figure 10: Vascularisation artérielle de la prostate

C- Innervation :

Les branches terminales des plexus nerveux hypogastriques inférieurs sont situées dans le plan interfascial de chaque côté de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers.

La terminaison des lames sacro-recto-génito-pubiennes contient les fibres nerveuses sensibles, sympathiques et parasympathiques issues et destinées aux organes pelviens, à l'urètre et aux corps érectiles du pénis. Dans certains cas, des nerfs somatiques moteurs traversent le levator ani pour rejoindre le trajet latéro-vésico-prostatique et se destinent au sphincter de l'urètre. Les nerfs destinés aux corps érectiles du pénis sont issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs. Ils cheminent dans ce qu'il est convenu d'appeler « les bandelettes neuro-

vasculaires ». Ils s'étalent sur les faces latérales de la prostate dans le plan interfascial et en arrière de la prostate dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers.

Les nerfs de l'érection rejoignent alors les corps caverneux en passant de part et d'autre du sphincter strié et de l'urètre membraneux (Figure 11) [12].

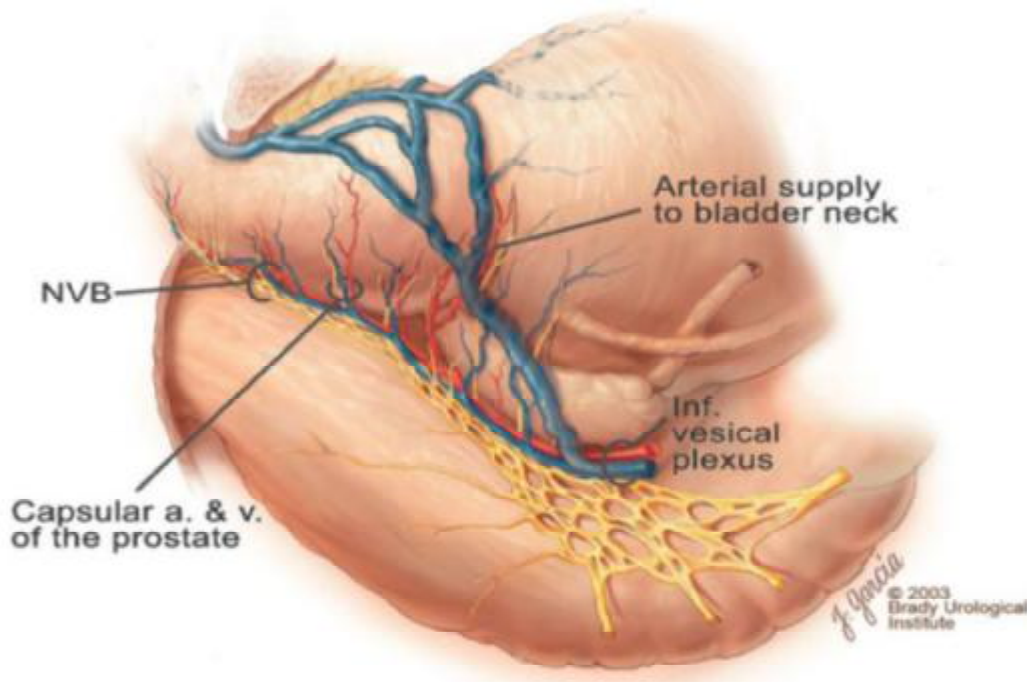


Figure 11: Innervation de la prostate

D- Anatomie zonale :

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. en 1915 et le modèle anatomique de Gil-Vernet décrit en 1935 (la prostate crâniale et caudale) le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968. L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin. L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun. C'est au niveau de cet angle de 145° situé à mi-chemin entre le col vésical et l'apex prostatique que le Veru montanum (Colliculus séminal) fait saillie sur

la paroi postérieure de l'urètre prostatique. L'urètre prostatique proximal est entouré de fibres musculaires lisses constituant le sphincter lisse urétral qui, en se contractant lors de l'éjaculation, permet d'éviter l'éjaculation rétrograde. À l'apex prostatique, l'urètre est entouré de fibres musculaires lisses et striées du sphincter intrinsèque de l'urètre qui s'insinuent au niveau de la paroi distale de l'urètre prostatique. L'utricule prostatique s'ouvre sur le relief du Veru montanum et les canaux éjaculateurs de part et d'autre de celui-ci. L'utricule prostatique est un canal borgne médian, dirigé en haut et en arrière entre les 2 canaux éjaculateurs, qui s'ouvre au sommet du Veru montanum (colliculus séminal). Les canaux éjaculateurs, formés par la convergence des ampoules différencielles et des vésicules séminales au niveau de la base prostatique, traversent la prostate dans un plan parallèle à l'axe de l'urètre prostatique distal où ils s'abouchent de part et d'autre du Veru montanum.

La prostate est majoritairement constituée de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et de fibres musculaires lisses réparties en quatre zones: (Figure 12) [12].

a- Zone de transition :

A l'origine de 25% des cancers de la prostate. Entourant l'urètre prostatique proximal, elle est constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.

b- Zone centrale :

A l'origine de 5% des cancers de la prostate. Située en arrière de la zone de transition, elle entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du Veru montanum.

c- Zone périphérique :

A l'origine de 70% des cancers de la prostate. Elle entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du Veru montanum.

d- Stroma fibromusculaire antérieur :

Il est développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire et ne donne jamais de cancer (Figure 7: A et B).

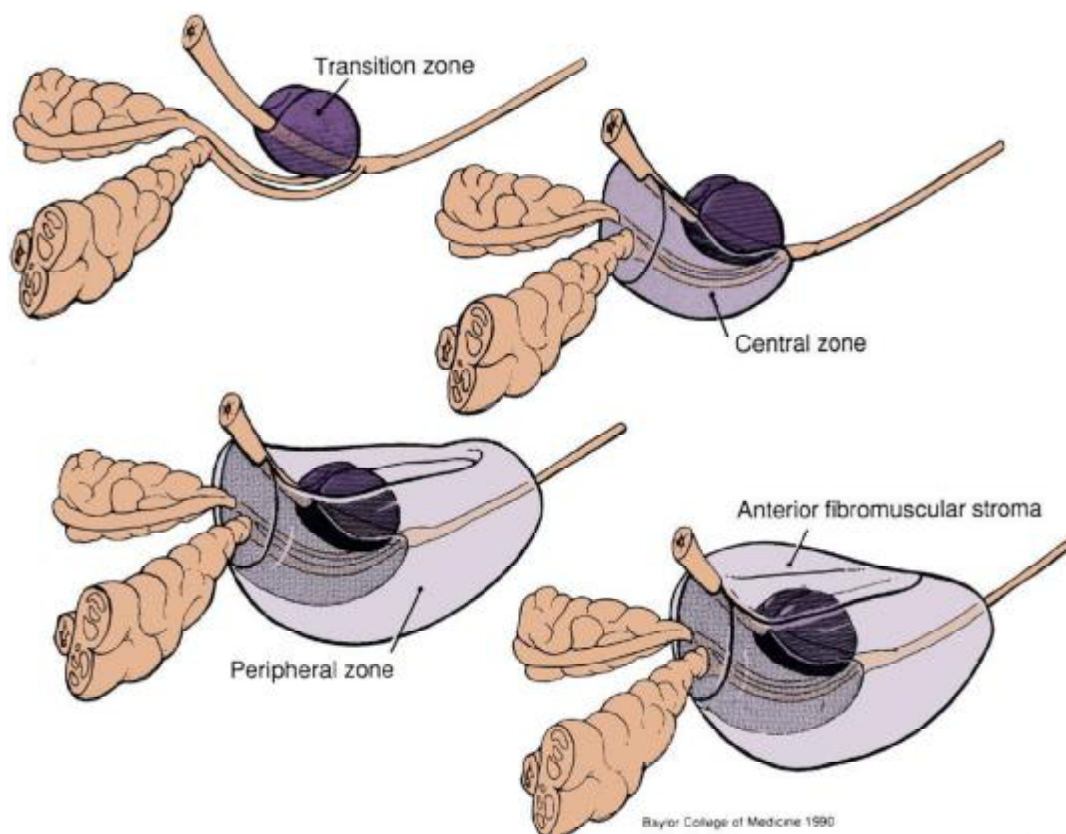


Figure 12: Anatomie zonale de McNeal

Cette description détaillée de la prostate est souvent simplifiée en une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique).

Cependant, la Classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies. L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone de transition dérivée du canal de Wolff tandis que 70 % des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique dérivée du sinus urogénital. Les rhabdomyosarcomes de l'enfant, eux, se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure.

La prostate est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène. Cette limite est interrompue au niveau du col vésical, des régions vésiculo-déférentielle et antéro-latérale de l'apex prostatique pouvant rendre difficile la classification d'un cancer développé dans l'une de ces régions [12].

IV. Facteurs de risque:

La forte incidence du cancer de la prostate, en élevant celui-ci au rang de problème majeur de santé publique, a orienté les recherches vers l'identification de facteurs de risque, afin d'en améliorer si possible, la prévention et le dépistage.

Parmi les nombreux facteurs de risque étudiés, certains semblent bien admis par la communauté scientifique, comme l'hérédité, l'origine ethnogéographique et certains facteurs alimentaires. D'autres restent controversés devant la multitude d'études contradictoires.

1- Hérédité:

L'hérédité est un facteur de risque de cancer de la prostate bien établi. Deux formes sont décrites. La première, la plus fréquente, est multifactorielle. La seconde, ne concernant qu'une minorité de cancers de la prostate. Elle serait monogénique

suspectée par un âge inhabituellement précoce de début de la maladie (avant 55 ans), ou de nombreux cas (plus de 3) de CaP ou d'autres cancers chez des parents proches [13].

La forme prédisposant multifactorielle concernerait plus de 95% des cancers de la prostate. Elle résulterait de la combinaison défavorable de variantes génétiques, fréquentes dans la population générale. Une dizaine de loci ou de gènes polymorphes a été identifiée. Ceux-ci sont associés à une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate et à un phénotype plus sévère de la maladie, notamment concernant l'évolutivité et la réponse au traitement. L'augmentation du risque relatif par rapport à la population générale varierait de 1,5 à 3,5. Elle dépendrait également du nombre de parents de premier degré atteints. Ainsi pour deux parents atteints, le risque relatif serait de 2, mais varierait de 5 à 11 pour plus de deux parents atteints [14].

La forme prédisposant monogénique concernerait, quant à elle, moins de 5% des cancers de la prostate. Ces formes constituent des entités particulières pour lesquelles il faut rechercher spécifiquement des mutations du gène BRCA2 (5 %), du gène HOXB13 (variant G84E) ou, à un moindre degré, du gène BRCA1, HPC1 (1q23-25) gène impliqué dans l'apoptose en codant l'enzyme préapoptotique RNaseL, PCaP, CAPB (1p36) et HPCX. La fréquence de ces gènes prédisposants dépendrait de la population étudiée. Ainsi en France, le gène le plus fréquemment impliqué serait PCaP [15]. Il se situerait sur le chromosome 1 avec une transmission autosomique dominante. Il serait associé à un risque de développer un cancer de la prostate très important (plus de 80%). De plus, le phénotype de la maladie associé à ces gènes serait très particulier avec l'existence de plus de trois cas familiaux et un âge au diagnostic précoce, avant 65 ans voire 55 ans [5, 6].

D'autres gènes prédisposant pour des tumeurs, pourraient être impliqués, comme de façon isolée, des familles ont été décrites avec une ségrégation de mutation délétère des gènes BRCA2, ELAC2 (HPC2 région, 17p), MSR1 (8p22-23), ATM, BRIP1, MUTYH, PALB2, FLII, MSH2, MSH6 et PMS2 [13, 14].

2- Origine éthno-géographique:

L'origine ethnique tout d'abord, semble jouer un rôle important dans le cancer de la prostate. Ainsi, il a été montré aux USA que la population noire présentait un risque relatif de 1,6 par rapport à la population générale [16, 17].

En France, sont considérés à risque les hommes d'origine africaine ou antillaise [13].

D'autre part, la prévalence de la maladie serait plus importante aux USA et en Europe du Nord, en comparaison au sud de l'Asie. Cependant, une migration d'une région de faible endémie vers une région de forte endémie rétablirait le risque de la population d'accueil, en termes de cancers cliniques [14]. De même, le risque de cancer de la prostate serait moindre chez les hommes d'origine hispanique. [17] Ceci suggère l'existence de facteurs exogènes notamment d'habitudes de vie. Ainsi l'augmentation récente de l'incidence des cancers de la prostate en Asie pourrait être le fait de changement d'habitudes alimentaires, notamment avec l'adoption du « Western Lifestyle » (mode de vie européen ou américain) [18, 19].

3- Age:

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge à partir de 50ans voire 45ans, ainsi que sa prévalence histologique. Ainsi, certains considèrent que l'âge est un facteur de risque de cancer de la prostate [20].

4- Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance :

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le cancer de la prostate d'autre part.

Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux. Il en est ainsi des associations entre cancer de la prostate, taille et poids des individus, poids de naissance, calvitie du vertex, ou activité sexuelle.

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression (promotion) des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate.

L'aromatisation périphérique de la testostérone en œstrogènes et l'augmentation du rapport œstrogènes/testostérone au cours du climatère masculin suggèrent la possible implication des œstrogènes dans la carcinogenèse même si les données restent encore incomplètes et parfois contradictoires. En effet, le métabolisme des œstrogènes en hydroxy-œstrogènes, composés génotoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), sous l'action des CYP1A1, CYP1B1 et CYP3A4 est en faveur d'un effet carcinogène de l'élévation des taux d'œstrogènes avec l'âge. À l'opposé, l'activation du récepteur bêta des œstrogènes par ses ligands régulerait négativement le récepteur des androgènes et est à l'origine d'essai de prévention des cancers de la prostate par des Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) comme le tamoxifène.

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate. Ceci concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection

dans les pays à faible ensoleillement. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

Le récepteur aux androgènes et le récepteur à la vitamine D exercent leurs effets en partie par le biais d'insuline growth factor 1 (IGF-1). L'activité d'IGF-1 au niveau de la prostate est régulée par des protéines de liaison telles que IGF-binding protein 3 (BP-3) qui déterminent sa biodisponibilité. Cette dernière étant régulée négativement par les androgènes et positivement par les analogues de la vitamine D. Le taux sanguin circulant d'IGF-1 est corrélé au risque de cancer de la prostate et certains polymorphismes du gène régulant la transcription d'IGF-1 sont corrélés au taux circulant [21, 22].

5- Facteurs environnementaux, alimentaires et autres facteurs :

Pour ces facteurs, les études épidémiologiques ont parfois des difficultés à affirmer leur rôle compte tenu de la multiplicité des biais possibles. Ceci explique les résultats parfois contradictoires rapportés pour un même facteur de risque [23].

A- Aliments à risque :

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras poly-insaturés (acide alpha linoléique) selon des mécanismes divers : augmentation du taux d'hormones sexuelles, réponse immunitaire, composition des membranes cellulaires en phospholipides, formation de radicaux libres, diminution de la vitamine D, augmentation de l'IGF-1, ou action sur la 5-alpha-réductase-de type 2. De même, la consommation de calcium et de produits laitiers est associée à un risque plus élevé de cancer [23, 24].

B- Les aliments protecteurs :

Certains aliments ont été promus au rang de facteurs protecteurs, voire de véritables alicaments pour la prévention du cancer de la prostate, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de cancer de la prostate. L'expérimentation sur des modèles animaux vient apporter des arguments complémentaires importants en tenant compte toutefois de la difficulté d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine [25].

✓ Les polyphénols du thé vert :

Le thé vert a des propriétés: anti-oxydante par le biais de polyphénols, antiproliférative, proapoptotique et inhibition de l'ornithine décarboxylase: enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO): inhibiteur de l'ornithine décarboxylase, sont des candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention [26].

✓ Les Phyto-estrogènes :

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité œstrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (epidermal growth factor receptor [EGFR], her2/neu) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [27].

✓ Lycopène:

Présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur. La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à 36 % selon les études [28, 29].

✓ **Sélénium :**

Présent dans le thon et la dinde, ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200 µg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive [30].

✓ **Vitamine E:**

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme proapoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études. Dans une étude finlandaise chez des fumeurs, le risque de cancer de prostate était réduit de 32 % et la mortalité de 41 % par rapport au placebo, résultat confirmé par Eichholzer qui montre un risque plus élevé en cas de faible taux plasmatique de vitamine E [31]. Bien que des études de confirmation soient nécessaires chez les non-fumeurs, de faibles doses de vitamine E peuvent être proposées dans le cadre d'une stratégie de prévention. L'étude randomisée SELECT (« The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial »), étudie l'impact de la vitamine E ou du sélénium (isolément ou en association) sur l'incidence du cancer de la prostate et devrait pouvoir étayer l'intérêt de cette stratégie [31, 32].

C- Aspects moléculaires de la carcinogénèse:

L'étiologie du cancer de la prostate reste inconnue mais les connaissances sur les événements moléculaires complexes responsables de l'initiation et de la progression tumorale sont sans cesse croissantes depuis 10 ans grâce aux techniques de biologie moléculaire. Le rôle des altérations génétiques dans la carcinogénèse prostatique est souligné par les observations de cancers héréditaires et par la mise en évidence d'altérations spécifiques du génome au sein des tumeurs.

Si, actuellement, aucune des altérations identifiées n'est utilisée dans la pratique courante, ces progrès devraient permettre, outre la compréhension des mécanismes, une meilleure définition des tumeurs en complément des données microscopiques et l'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques, voire de cibles thérapeutiques.

La carcinogénèse prostatique est un phénomène multiétapes où des altérations génétiques successives sont associées aux différentes phases de l'histoire naturelle de la tumeur, ce qui est montré par le nombre croissant d'altérations en fonction de l'évolution tumorale.

Dans les cancers sporadiques, les altérations sont acquises au cours de la vie, ce qui explique la plus grande fréquence des cancers lors du vieillissement. Dans les formes héréditaires, un certain nombre d'altérations génétiques existent déjà à la naissance dans les cellules prostatiques, ce qui explique la survenue plus précoce de l'affection. La séquence supposée des événements dans le cancer de la prostate fait intervenir plusieurs types de gènes aux différentes phases de l'évolution selon un schéma qui reste à confirmer et qui est régulièrement actualisé [46] (Figure 13).

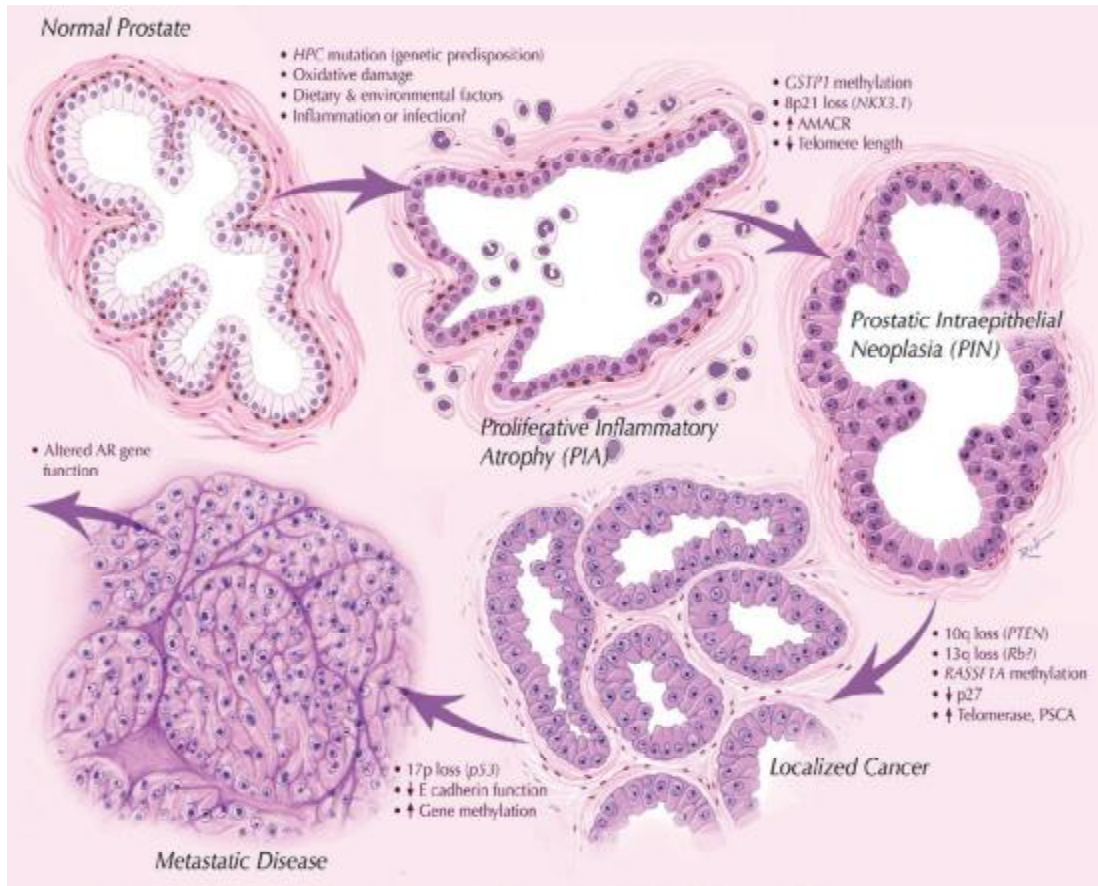


Figure 13: Facteurs influençant le développement et l'évolution du cancer de la prostate.

D- Facteurs de risque controversés :

Plusieurs facteurs métaboliques sont actuellement discutés comme facteur de risque ou protecteur de cancer de la prostate. Ce sont l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète.

Il semblerait que les deux premiers soient des facteurs de risque tandis que le dernier soit un facteur protecteur, ce qui semble à priori contradictoire, compte tenu des relations métaboliques fortes entre les trois entités.

De nombreuses méta-analyses ont montré que l'obésité et l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) pourraient augmenter le risque global de cancer de la prostate de façon modeste (2%). Plus précisément, il semblerait que l'obésité diminue le risque de cancer de bas grade. En revanche, elle augmenterait le risque de cancer de haut grade et de mortalité par cancer de la prostate. Ceci serait en partie lié à la diminution des taux de testostérone et de SHBG et à une augmentation du taux d'œstrogènes chez les obèses [18, 19].

Il semblerait que le rôle de l'obésité androïde avec augmentation du périmètre abdominal soit prépondérant (Figure 14) [18].

Certaines études ont montré que l'augmentation de l'IMC était corrélée à une diminution des taux de PSA sanguin, probablement par hémodilution. Ainsi pour certains auteurs, l'excès de risque de mortalité spécifique et de tumeurs de haut grade serait lié à un retard au diagnostic, par diminution de la sensibilité des PSA et par des difficultés à l'exécution du toucher rectal chez les obèses [19, 33].

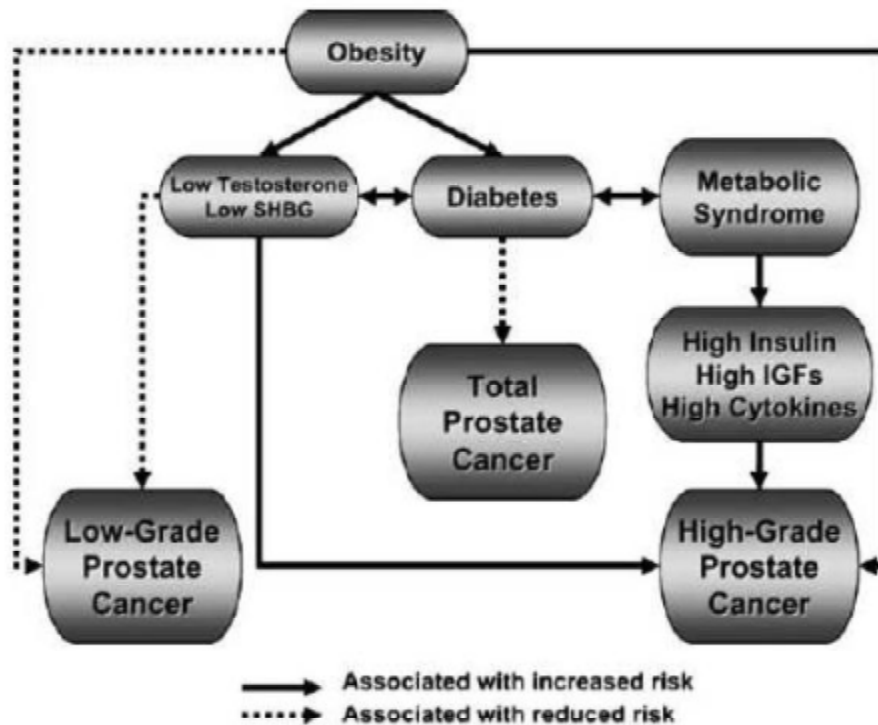


Figure 14: Hypothèses concernant les possibles interactions entre facteurs de risque métaboliques et cancer de la prostate d'après Hsing et al. [34]

Il semblerait que le syndrome métabolique, sur les mêmes bases que l'obésité, soit associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate. La plupart des études retrouvent une augmentation du risque variant de 50 à 90%. Cependant, d'autres montrent une diminution du risque associé à ce syndrome. Il est à noter que ces résultats divergents pourraient être en partie le fait de la multitude des critères définissant le syndrome et de leurs analyses partielles dans les études [18].

Enfin, le diabète serait associé dans la grande majorité des études, à une diminution du risque de cancer de la prostate, d'environ 20%. Ceci pourrait s'expliquer par la diminution des taux d'insuline à long terme dans le diabète et donc des taux d'IGF 1, mais la physiopathologie liant les deux maladies n'est pas claire [18, 35].

V. Diagnostic du cancer de la prostate :

1. Dépistage:

Le cancer de la prostate ne remplit qu'en partie les critères requis par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour instauration d'un dépistage actif de l'affection. De ce fait, le dépistage est resté un sujet de controverse actif depuis plus de 20 ans.

L'instauration d'un dépistage de masse est une décision politique dont le but essentiel est de diminuer la mortalité spécifique au cancer par le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate. Mais on doit prendre en considération la population saine qui pourrait pâtir de la stratégie de dépistage et enfin les autres maladies qui pourraient être prioritaires selon leur impact social [36].

Les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé :

Les critères pour la mise en œuvre d'un dépistage pertinent, établis par l'OMS en 1970 et réactualisés par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 2004 sont les suivants :

- ✓ La pathologie recherchée doit constituer un problème de santé publique (prévalence élevée, impact de la maladie sur la durée de vie ou la qualité de vie).
- ✓ Il doit exister un traitement curatif d'efficacité démontrée de la maladie.
- ✓ L'histoire naturelle de la maladie doit être connue notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
- ✓ La maladie doit être décelable précocement c'est-à-dire durant la phase de latence ou au début de la phase clinique. Un traitement précoce doit pouvoir améliorer l'histoire naturelle de la maladie.
- ✓ Un test ou un examen de diagnostic précoce doit être validé (sensibilité et spécificité élevées).
- ✓ Le test diagnostique doit être acceptable par la population.

- ✓ Les moyens de diagnostic et de traitement doivent être accessibles à la population générale.
- ✓ L'indication des traitements doit être régie par un consensus thérapeutique préétabli.
- ✓ Le coût du dépistage ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
- ✓ Le dépistage doit faire l'objet d'une stratégie continue de politique de santé sur une population ciblée.

Ce cancer représente la cinquième cause de tumeur masculine tous âges confondus dans le monde, et la 2^{ème} dans les pays industrialisés. L'incidence est passée en France de 8/100000 en 1950 à 480/100000 en 2000. Mais il est important de garder à l'esprit que la prévalence du cancer clinique est largement inférieure à celle des cancers autopsiques. En effet, les séries autopsiques parlent de la présence du cancer chez 55% des hommes dans leur 5^{ème} décennie et chez 64% dans leur 7^{ème} décennie [37].

L'histoire naturelle des cancers dépistés précocement n'est pas bien connue et peut nettement différer de celle des cancers cliniquement prononcés. Albertson a montré dans une étude de 223 patients porteurs de cancer, surveillés pendant 21 ans, que 91% étaient décédés, et mais seulement 16% des décès étaient dûs au cancer prostatique [38]. En plus, la faible valeur prédictive positive du PSA conduit à biopsier 8 fois sur 10 des patients qui ne sont pas porteurs du cancer.

La difficulté de prédire de façon fiable le pronostic de chaque patient rend difficile de se laisser à une politique de dépistage sans arguments clairs.

En effet, les études prospectives réalisées spécifiquement à ce sujet ont montré des résultats contradictoires : une baisse de la mortalité de 62% et 21% pour les études canadienne [39] et européenne [40] respectivement, contre une baisse non

significative dans l'étude américaine [41]. Cependant, toutes les études ont conclu que le dépistage entraîne une migration vers les stades localisés. En parallèle, ces études parlent aussi d'un taux considérable de surdiagnostic, c'est-à-dire un pourcentage de patients diagnostiqués pour cancer et traités mais qui présentaient en réalité des cancers à pronostic favorable voire indolents. Ce phénomène est responsable de la faible mortalité spécifique dans le groupe témoin [42] mais aussi du surtraitement d'un groupe considérable de patients qui souffriraient individuellement de dysfonction érectile et d'incontinence urinaire.

En général, la détection précoce des cancers reste la recommandation de sagesse. Toutefois, en l'absence de preuves formelles que les cancers dépistés et traités précocement évoluent mieux que les cancers non traités, un dépistage individuel paraît plus approprié. Ainsi, seuls les patients demandeurs ou symptomatiques doivent être dépistés sans prendre des risques avec la population asymptomatique ou qui ne demande rien, mais dans le cadre d'une information claire, loyale et équilibrée.

2. Diagnostic positif :

A- Toucher rectal :

Le diagnostic est évoqué généralement à partir des données du toucher rectal. Ce dernier est fait systématiquement dans le cadre du dépistage, le plus souvent devant une élévation du PSA ou plus rarement à l'occasion de signes locaux urinaires (pollakiurie, dysurie) ou sexuels (dysfonction érectile) ou devant une hémospemie ou une hématurie. Il peut aussi être réalisé lors d'un bilan d'une affection de voisinage (affection digestive, hernie inguinale) ou lors d'un bilan d'extension de métastases osseuses. Le cancer peut être découvert par une anomalie au toucher rectal.

En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de toucher rectal suspect. Néanmoins, le PSA peut être normal, ce qui n'élimine pas le diagnostic.

Un toucher rectal suspect conduit par conséquent à des biopsies prostatiques systématiquement quelle que soit la valeur du PSA.

B- Antigène spécifique de la prostate (PSA):

Le PSA est une protéase produite par les cellules épithéliales prostatiques normales. Le PSA est spécifique du tissu prostatique et non du cancer de la prostate. Son élévation est un indice important pouvant orienter vers un cancer prostatique. Deux préparations pour le dosage du PSA total sont les plus utilisées : le dosage radio-immunologique (test Tandem R) avec une valeur normale ≤ 4 ng/ml et le dosage immunoenzymatique (test Pros-Check) avec une valeur normale $\leq 2,5$ ng/ml. Le même test est à utiliser chez le même patient pour les contrôles successifs. Il a été admis de façon consensuelle que le taux normal de PSA est ≤ 4 ng/ml, le dosage radio-immunologique étant le test le plus répandu [43].

a- Facteurs influençant le taux sérique de PSA total :

Différents travaux ont mis en évidence la production de PSA par les cellules épithéliales du tissu normal, du tissu hyperplasique, des cancers prostatiques primitifs et des métastases du cancer prostatique. Le PSA total augmente de 0,35 ng/ml par gramme de tissu d'hyperplasie bénigne et de 3,5 ng/ml par gramme de cancer [43].

Poids de la prostate :

Le volume de l'hypertrophie prostatique bénigne retentit sur le taux de PSA. Il existe également des variations de seuil de normalité du PSA en fonction de l'âge, mais les plus grandes variations individuelles sont dûes au volume de l'hypertrophie bénigne prostatique[43].

Autres facteurs :

L'élévation du PSA suite à un toucher rectal est actuellement remise en question et le délai classique d'une semaine pour le dosage du PSA n'est plus à respecter. En revanche, la règle des 8 jours reste impérative après une échographie endorectale et elle est de 21 jours après une biopsie. Les autres causes d'élévation du PSA sont la prostatite aiguë, la rétention vésicale complète et l'éjaculation récente. Il n'y a pas de variation physiologique du taux de PSA. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase utilisés dans le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne entraînent une diminution d'environ 50 % du taux sérique du PSA total après un délai de 6 mois [43].

Cancer prostatique :

Le cancer prostatique a un pouvoir sécrétoire 12 fois supérieur à celui de la prostate normale. Les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés (grades 1 à 3 de Gleason) présentent un phénotype sécrétoire. Il existe une relation étroite entre le poids du tissu cancéreux et la quantité de PSA sécrétée par la tumeur et dans ce type de différenciation, le taux de PSA reflète la masse tumorale. Généralement, les tumeurs de haut grade produisent moins de PSA que les tumeurs de bas grade. D'autres types histologiques rares ne produisent pas de PAS (ex : les sarcomes). Environ 15 % à 30 % des cancers de la prostate ont un taux de PSA normal. Il s'agit soit de petits cancers de moins de 1 cm³, soit de lésions néoplasiques faiblement différenciées (beaucoup plus agressives) ne produisant pas ou peu de PSA. En l'état actuel des connaissances, les néoplasies intraépithéliales (PIN) n'entraîneraient pas de modification du taux de PSA car il n'y a pas de franchissement de la membrane basale. Pris isolément, le taux de PSA sérique total n'est pas un test suffisant pour distinguer un cancer de la prostate localisé d'une élévation due à une hypertrophie prostatique bénigne. Une valeur normale de PSA n'élimine pas la présence d'un cancer [43].

Toutes les éventualités d'extension du cancer de la prostate sont possibles.

Selon la valeur du PSA total, plusieurs attitudes se dégagent :

- Un taux isolé de PSA inférieur à 4 ng/ml ne justifie pas de biopsie (sauf en cas d'anomalies du rapport de PSA, du toucher rectal ou d'une imagerie éventuellement réalisée). Il est recommandé d'effectuer un nouveau bilan biologique et clinique à 1 an.
- Lorsque le taux est compris entre 2 et 3 ng/ml, ces risques sont respectivement de 2 et 0,5 %.
- Entre 3 et 4 ng/ml, le risque d'avoir un cancer localisé à un an est de l'ordre de 5 % et un cancer non localisé de 0,5 %.
- Un taux compris entre 4 à 10 ng/ml peut traduire la présence d'un cancer localisé intraprostatique ne dépassant pas la capsule et sans métastase ganglionnaire ou à distance.

Il s'agit d'un cancer à risque intermédiaire qui relève d'un traitement curateur.

Au seuil de 4 ng/ml, la sensibilité du taux de PSA total pour le diagnostic précoce de cancer varie de 43 à 81 %, la spécificité de 59 à 93 %, la valeur prédictive positive de 28 à 49 % et la valeur prédictive négative de 81 à 96 %. La valeur prédictive positive passe à 75 % pour un seuil à 10 ng/ml. Entre 4 à 10 ng/ml, l'indication des biopsies est justifiée pour certains uniquement en cas de toucher rectal et/ou échographie endorectale suspects et pour d'autres quel que soit le résultat des examens précédents, en s'aidant ou non du rapport de PSA, de la vélocité du PSA et en tenant compte de l'âge du patient.

- Un PSA entre 10 et 20 ng/ml, la probabilité d'extension extra-capsulaire est moins élevée (50 % des patients) mais un bilan d'extension est nécessaire. La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée, pour certains en présence d'un adénocarcinome prostatique avec un taux de PSA inférieur à 15 ng/ml [43].

- Un taux compris entre 20 et 50 ng/ml indique une probabilité élevée d'extension extra prostatique [43].
- Un taux supérieur à 50 ng/ml est un excellent indicateur d'une extension extra-capsulaire avec une probabilité élevée de métastases osseuses. A ce taux, 90 % des patients ont un envahissement des vésicules séminales, 78 % un franchissement capsulaire et 66 % un envahissement ganglionnaire.
- Si le taux de PSA est supérieur à 100 ng/ml, la valeur prédictive positive de trouver des métastases est de 100 % [43].

b- Autres types de dosage du PSA :

Pour augmenter la spécificité du PSA total, d'autres paramètres biologiques ont été développés.

Densité du PSA :

C'est un rapport entre le PSA total et le volume de la prostate pour scinder la part revenant à l'hyperplasie. Des études ont suggéré qu'une densité supérieure à 0,15 ng/ml indiquait un risque accru de présence d'un cancer [43].

Vélocité du PSA :

Elle évalue l'accroissement annuel du taux sérique du PSA total. Une augmentation de plus de 0,75 ng/ml/an serait associée à un risque accru de cancer. Son utilisation nécessite au moins trois dosages à intervalle d'un an. Ceci même si la valeur du PSA total reste dans les limites de la normale ≤ 4 ng/ml[43].

Rapport PSA libre/PSA total :

À l'état normal, 90 % du PSA produit par les cellules non tumorales est lié à une protéine plasmatique (alpha-1-antichymotripsine). Le rapport du PSA libre sur le PSA total permet de mieux scinder la part de PSA produite par l'hyperplasie. Il y a un risque élevé de cancer quand sa valeur est inférieure à 15 %. Il est aujourd'hui considéré

comme le paramètre le plus sensible. Il est utile, en particulier pour les PSA totaux allant de 4 à 10 ng/ml pour lesquels il y a un risque intermédiaire de cancer [43].

c- PSA complexé, BPSA et pro PSA :

Certaines études montrent que le PSA complexé, le BPSA («benign PSA ») et le pro-PSA (précurseur du PSA) sont également corrélés au risque de cancer de la prostate. La combinaison d'un ou de plusieurs de ces marqueurs au PSA total et au rapport PSA libre / PSA total permettrait d'optimiser la détection du cancer de la prostate et donc de réduire le taux de biopsies négatives [43]. Cependant, les dosages de ces isoformes du PSA ne sont pas recommandés actuellement car leur intérêt n'est pas encore établi [44].

d- Score PCA3:

Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. L'ARNm du PCA3 est dosé dans les urines après massage prostatique. Un score est établi en faisant le rapport de l'ARNm du PCA3 et du PSA urinaire.

Un score supérieur à 35 serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies. Des résultats prometteurs ont été rapportés pour la détection du cancer avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives : le score PCA3 serait supérieur aux autres marqueurs (PSAT, PSAL/T et PSAV) pour réduire le risque d'une seconde série de biopsie inutile. Ce bénéfice disparaissait à partir de deux séries de biopsies négatives. Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique courante, car il est coûteux, peu diffusé et son bénéfice clinique reste à définir [45].

C- Biopsie prostatique :**a- Indications :**

Le diagnostic de cancer de la prostate est établi par les biopsies prostatiques. L'objectif, les modalités et les risques des biopsies doivent être expliqués au patient. Des biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes qui ont une suspicion clinique et/ou biologique de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal, élévation du PSA. Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique et de la valeur du PSA [44].

b- Préparation :

Un lavement rectal est conseillé, et une antibio-prophylaxie est recommandée avant les biopsies pour limiter le risque de prostatite aiguë. L'antibio-prophylaxie peut se faire en une prise unique, une ciprofloxacine deux heures avant la réalisation des biopsies. Elle doit être prolongée sur plusieurs jours en cas de facteurs de risque infectieux : immunodépression, antécédent de prostatite ou de valvulopathie. L'examen cytbactériologique des urines n'est pas recommandé, sauf en cas d'antécédent de prostatite ou de signe clinique urinaire irritatif. Les examens de coagulation sanguine ne sont pas recommandés, sauf en cas de troubles de la coagulation ou de traitement anticoagulant [44].

c- Type d'anesthésie :

Une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1% est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen. L'injection se fait sous contrôle échographique dans l'espace péri-prostatique. Les biopsies peuvent également se faire sans anesthésie ou avec une anesthésie locale intrarectale par gel de lidocaïne. Enfin, une anesthésie générale peut être réalisée dans certains cas particuliers : patients stressés, canal anal étroit, antécédents de chirurgie ou de pathologie ano-rectale [44].



Figure 15: Matériel nécessaire pour une biopsie prostatique (photo prise au service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès)

d- **Nombre de prélèvements :**

En l'absence d'anomalie au toucher rectal (stade clinique T1), douze prélèvements écho-guidés sont recommandés. Pour chaque lobe, trois prélèvements périphériques (un à l'apex, un dans la zone médiane et un à la base) et trois prélèvements paramédians (un à l'apex, un dans la zone médiane et un à la base) sont réalisés. En cas d'anomalie au toucher rectal (stades cliniques T2 et T3) ou de nodule hypo-échogène de la zone périphérique, un prélèvement supplémentaire est recommandé dans la zone suspecte. Chaque site de prélèvement est inclus séparément avant d'être adressé au pathologiste. Lorsque le toucher rectal et le PSA sont très évocateurs d'un cancer localement très avancé (stade clinique T4), un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant (Figure: 19) [44].

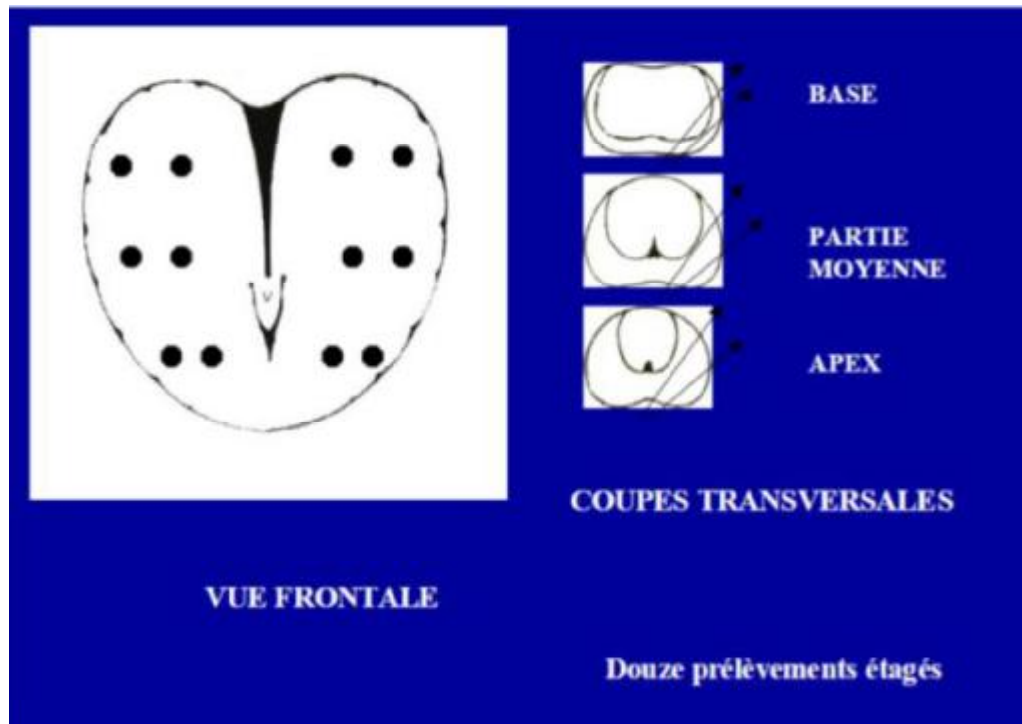


Figure 16: La prostate en coupe frontale et en coupe transversale

e- Biopsies de saturation :

Quelques études suggèrent que les biopsies de saturation (18 prélèvements ou plus) permettent d'optimiser la détection du cancer de la prostate. Les biopsies de saturation pourraient avoir un intérêt soit en première intention lorsque la prostate est volumineuse, soit en deuxième intention après une première série négative ou lorsque les biopsies standard ont révélé un cancer microfocal (< 1 mm) potentiellement non significatif [44].

f- Biopsies sous Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :

Pour certains auteurs, l'IRM endo-rectale permet de détecter et de localiser les foyers de cancer dans la glande prostatique. Il existe différentes techniques d'IRM, incluant l'IRM dynamique et la spectroscopie. La sensibilité de l'IRM varie entre 60 et 96% et des études sont en cours pour déterminer la faisabilité des biopsies prostatiques guidées par IRM. Cette technique de biopsies prostatiques n'est pas recommandée en routine [44].

g- Répétition des biopsies :

En cas d'atypie: Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) ou de doute quant à la présence de cellules cancéreuses sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée en suivant le protocole habituel de douze prélèvements. Cette deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois. Dans cette situation, le taux de détection de cancer par la deuxième série de biopsies est élevé, allant jusqu'à 50%. Le taux de cancer détecté est plus élevé lorsque les lésions d'ASAP sont associées à des lésions de PIN. En cas de lésions isolées de Néoplasie intra épithéliale (PIN), une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée à court terme, même s'il s'agit de PIN de haut grade. Cependant, une deuxième série peut être envisagée si la première série n'a pas été réalisée de façon optimale (nombre de prélèvements insuffisants). Le risque de cancer si la première série comprenait 6 prélèvements est de 21%, alors qu'il est de 13% si la première série comprenait 8 prélèvements ou plus. D'une manière générale, une deuxième série de biopsies prostatiques doit être considérée après une première série négative s'il existe une suspicion persistante de cancer de la prostate (vélocité du PSA supérieure à 0,75ng/l, chute du rapport PSA libre/PSA total) ou si la première série n'a pas été réalisée de façon optimale. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies [44].

D- Anatomopathologie:

Elle occupe une place essentielle pour le diagnostic du cancer de la prostate, la stadification, l'évaluation pronostique et la détermination des indications thérapeutiques. L'utilisation de nouveaux marqueurs issus de la connaissance des mécanismes moléculaires devrait encore accroître le champ de l'anatomopathologie. L'utilisation de ces marqueurs définit des « profils tumoraux » complémentaires des techniques microscopiques classiques (classification moléculaire des tumeurs). L'adénocarcinome prostatique est la forme habituelle de cancer de la prostate. Ne seront pas abordées ici, les autres tumeurs rares de la prostate telles que les sarcomes, les lymphomes ou les carcinomes transitionnels.

a- Néoplasie intraépithéliale (« prostatic intraepithelial neoplasia » ou PIN) :

La néoplasie intraépithéliale (PIN) est constituée d'acini ou de canaux prostatiques comportant des cellules avec des atypies cytonucléaires dans une architecture normale (Figure 17). Elle était auparavant appelée dysplasie intracanalair. Il en existe trois types : PIN de grade 1, 2, ou 3 correspondant aux dysplasies de faible grade, dysplasie moyenne ou sévère. La dénomination de PIN de haut grade regroupe les PIN de grade 2 et 3 alors que le PIN 1 correspond aux PIN de faible grade. Plusieurs arguments permettent de considérer les lésions de PIN de haut grade comme des lésions précancéreuses. Parmi eux, leur présence en cas de cancer de la prostate contrairement à la prostate normale, augmentation du nombre de foyers de PIN en cas de lésions cancéreuses multifocales, localisation préférentielle au niveau de la prostate périphérique, expression commune de différents marqueurs entre PIN et cancer de la prostate. Dans la pratique, l'existence de PIN de haut grade est rapportée dans 6 % des biopsies prostatiques en moyenne (0,7-20 %). Ce qui conduit à effectuer de nouvelles biopsies car le taux de cancers découverts sur ces biopsies ultérieures peut atteindre plus de 50 % (24-75 %) dans certaines séries. Les

lésions de PIN de haut grade constituent ainsi des lésions précancéreuses en particulier pour les cancers développés dans la prostate périphérique. Il existe néanmoins des cancers prostatiques sans lésions de PIN associées, comme ceux développés dans la zone de transition [46].

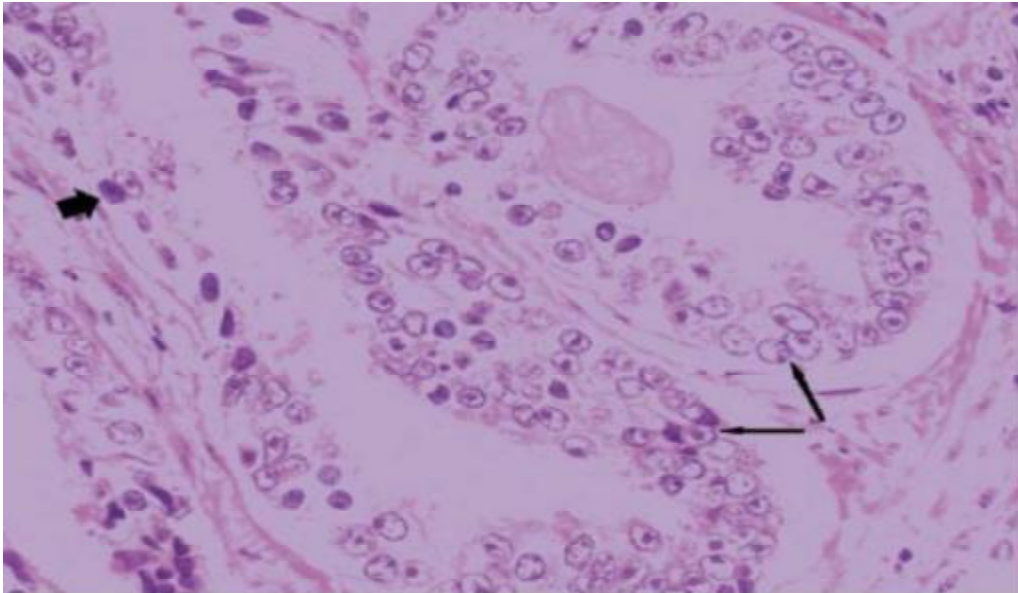
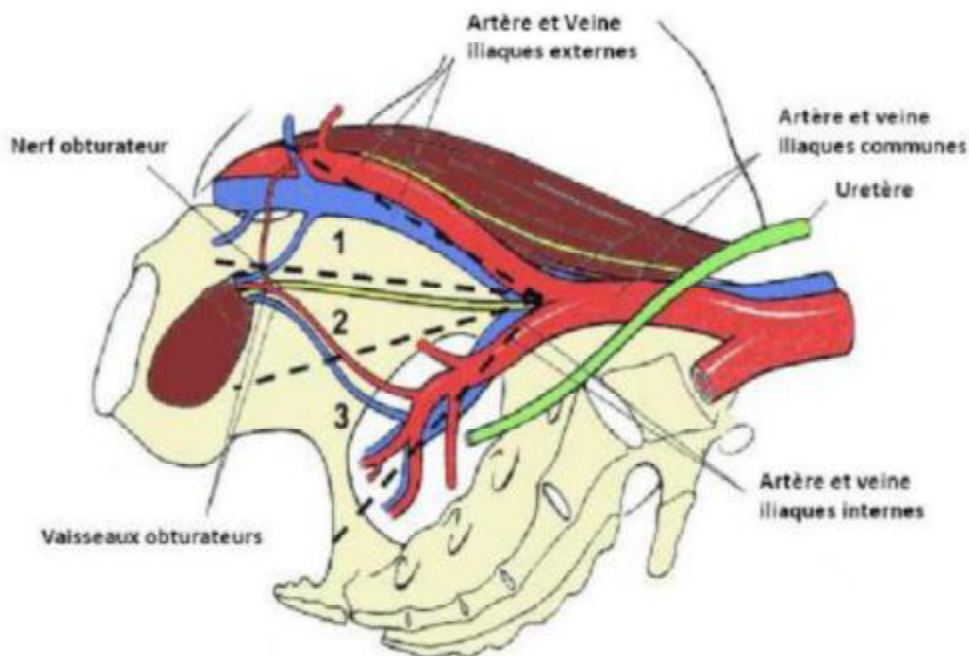


Figure 17: Néoplasie intraépithéliale de grade 3.

b- Adénocarcinome :

Soixante-dix pour cent des cancers siègent dans la zone périphérique de la prostate, accessible au toucher rectal à partir d'un certain volume et 5 % dans la zone centrale. Tandis que 25 % des cancers siègent dans la zone de transition (siège du développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) et sont souvent diagnostiqués fortuitement sur des copeaux de résection endoscopique ou pièce d'adénomectomie. Le diagnostic de cancer de la zone de transition est plus fréquent actuellement sur les pièces opératoires de prostatectomie du fait de la prédominance des cancers de stade T1c au diagnostic par rapport aux stades T2 (17 % de cancers de la zone de transition dans les T1c versus 0 % dans les T2). Ces cancers auraient un pronostic plus favorable que les autres localisations du fait d'altérations moléculaires différentes et/ou car, à volume égal, leur situation à distance des limites de la glande est responsable d'un

envahissement extraprostatique plus tardif et elles sont mieux différenciées. Par ailleurs une des caractéristiques du cancer de la prostate est la multifocalité des lésions au sein d'une même glande observée dans plus de 85 % des cas, au sein d'un même lobe ou bilatérales. La dissémination du cancer de la prostate se fait au début en extraprostatique en envahissant les tissus périprostatiques. Cette extension se fait en postérieur et en postérolatéral. La vésicule séminale est envahie directement et moins fréquemment par voie séminale. L'extension ganglionnaire se fait vers les ganglions de la chaîne ilio-obturatrice, iliaque externe et iliaque interne (Figure 18).



1 : chaîne iliaque externe 2 : chaîne ilio-obturatrice 3 : chaîne iliaque interne

Figure 18: Les voies d'extension ganglionnaire du cancer de la prostate

Les sites métastatiques du cancer de la prostate à distance les plus fréquents sont l'os et le poumon, moins fréquemment le foie et les glandes surrénales [46].

c- Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP):

L'ASAP est une croissance anormale de cellules glandulaires qui peut se transformer en cancer de la prostate. Chez les hommes qui présentent une ASAP, le risque de découvrir un cancer de la prostate au cours d'une biopsie est d'environ 40 à 50 % [47].

d- Formes particulières :

- ✓ L'adénocarcinome colloïde est une forme rare et agressive qui a en commun, avec la forme habituelle, la localisation osseuse des métastases et une ascension du PSA avec le volume tumoral.
- ✓ Le carcinome à petites cellules peut être isolé ou coexister avec un adénocarcinome habituel. Le pronostic est redoutable avec une survie inférieure à 1 an et une sécrétion hormonale est parfois observée (ACTH, ADH).
- ✓ L'adénocarcinome canalaire représente 0,4 à 0,8 % des cas. Le diagnostic est souvent fait plus tardivement et l'évolution est rapide.
- ✓ Le carcinome neuroendocrine qui est une entité rare. Sa fréquence est sous-estimée puisque son dépistage n'est pas fait de manière systématique.
- ✓ Enfin le carcinome épidermoïde primitif pur de la prostate est rare et a une évolution rapide, différente de la forme habituelle : métastases ostéolytiques, hormono-insensibilité. Il est à distinguer de la différenciation épidermoïde parfois associée à l'adénocarcinome [46].

3. Bilan d'extension :**A- IRM pelvienne :**

Son rôle essentiel est de diagnostiquer une extension extra capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries [48]. L'inflammation, l'hémorragie post biopsie et l'expérience de l'opérateur affectent négativement cette fiabilité. Alors que la

spectroscopie en améliore le rendement en combinant l'imagerie à l'étude du métabolisme tissulaire.

L'IRM possède une sensibilité variable de 13 à 95% pour l'extension extra capsulaire, et de 20 à 83% pour l'extension aux vésicules séminales. Elle a aussi une meilleure spécificité, de 49 à 97% pour l'envahissement extra prostatique et de 92 à 98% pour les vésicules séminales [46].

B- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP):

Elle est indiquée en cas de tumeur à haut risque, un score de Gleason élevé (8-10), PSA > 20ng/ml ou tumeur stade T3 ou T4 à l'examen clinique. Elle est utilisée pour rechercher les métastases ganglionnaires ou viscérales [49].

Un ganglion est suspect sur TDM dès qu'il dépasse 8 mm pour les ganglions pelviens et 10 mm pour les ganglions rétro péritonéaux, mais nécessite une confirmation histologique car il existe beaucoup de faux positifs. Le scanner est aussi utilisé pour repérage des lésions retrouvées sur scintigraphie [49].

C- Scintigraphie osseuse:

Le caractère ostéoblastique des métastases osseuses du cancer de la prostate facilite leur détection en scintigraphie. La forte incidence des adénocarcinomes de la prostate, l'impact économique de leur prise en charge et l'ostéophilie de ces tumeurs font que la place de la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension du cancer de la prostate a été largement étudiée. Du fait de la forte relation entre la probabilité de métastases osseuses et le taux du PSA, les indications de la scintigraphie osseuse sont pondérées en fonction de ce taux mais aussi de l'extension locale de la tumeur et de sa différenciation.

Dans les recommandations 2007 du Comité de Cancérologie de l'Association française d'urologie, les indications sont fonction du risque de progression métastatique et de décès spécifique. Ainsi, la scintigraphie osseuse n'est pas indiquée

à titre systématique dans le bilan d'extension initial des cancers de la prostate à faible risque selon D'Amico (Stade \leq T2a et PSA \leq 10 ng/ml et score de Gleason $<$ 7). Dans le groupe à risque intermédiaire (Stade T2b ou PSA entre 11 et 20 ng/ml ou score de Gleason = 7), la scintigraphie osseuse est recommandée pour les tumeurs palpables T2b avec un PSA $>$ 10 ng/ml ou un contingent de grade 4 sur les biopsies prostatiques. Dans le groupe à haut risque (Stade \geq T2c ou PSA $>$ 20 ng/ml ou score de Gleason \geq 8), la scintigraphie osseuse est indiquée dans tous les cas [50].

D- Classification TNM 2010:

T Tumeur primitive :

- TX : tumeur primitive non évaluée.
- T0 : tumeur primitive non retrouvée.
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie.
- T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason $<$ 7 ou absence de grade 4 ou 5.
- T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason $>$ 7 ou présence de grade 4 ou 5.
- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA.
- T2 : tumeur limitée à la prostate.
- T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins.
- T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes.
- T2c : tumeur atteignant les 2 lobes.
- T3 : extension au-delà de la capsule.
- T3a : extension extra capsulaire uni- ou bilatérale.
- T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale.

- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne).

N Ganglions régionaux :

- NX : ganglions régionaux non évalués.
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale.
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale.
- N1 mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel).

M Métastases à distance :

- MX : métastases à distance non évaluées.
- M0 : absence de métastase à distance.
- M1 : métastases à distance.
- M1a : atteinte des ganglions non régionaux.
- M1b : atteinte osseuse.
- M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse.

Classification pathologique (pTNM)* :

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.
- pT2 : tumeur limitée à la prostate.
- pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins.
- pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi- lobe, mais pas des 2 lobes.
- pT2c : tumeur bilatérale.
- pT3 : extension extraprostatique.
- pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical.
- pT3b : atteinte uni- ou bilatérale des vésicules séminales.

- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne).

R Reliquat tumoral postopératoire :

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée.
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique.
- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu).
- R2 : reliquat tumoral macroscopique.

* pas de classification pT pour le stade T1 [45].

VI. Traitement chirurgical du cancer localisé de la prostate:

1. Prostatectomie radicale :

La prostatectomie totale est un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie, est supérieure ou égale à 10 ans. Après 70 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaires, la prostatectomie totale peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra-capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée à d'autres modalités thérapeutiques [45].

Différentes voies d'abord sont possibles : voie ouverte rétropubienne ou périnéale, laparoscopique transpéritonéale ou extrapéritonéale, robot- assistée ou non [45].

A- Préservation nerveuse :

La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses peut être uni- ou bilatérale. Elle n'est pas recommandée en cas de suspicion d'atteinte extra- capsulaire. Même si la dissection intra-fasciale semble mieux préserver la fonction érectile que les

dissections inter- ou extra-fasciale, elle reste controversée en raison de son impact potentiel sur le taux des marges chirurgicales positives. La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections. Les taux d'érections sont meilleurs après préservation bilatérale qu'après préservation unilatérale (60/ vs 40 %). L'impact de la préservation vasculo-nerveuse sur le risque de marges chirurgicales positives reste controversé [45] (figure 19).

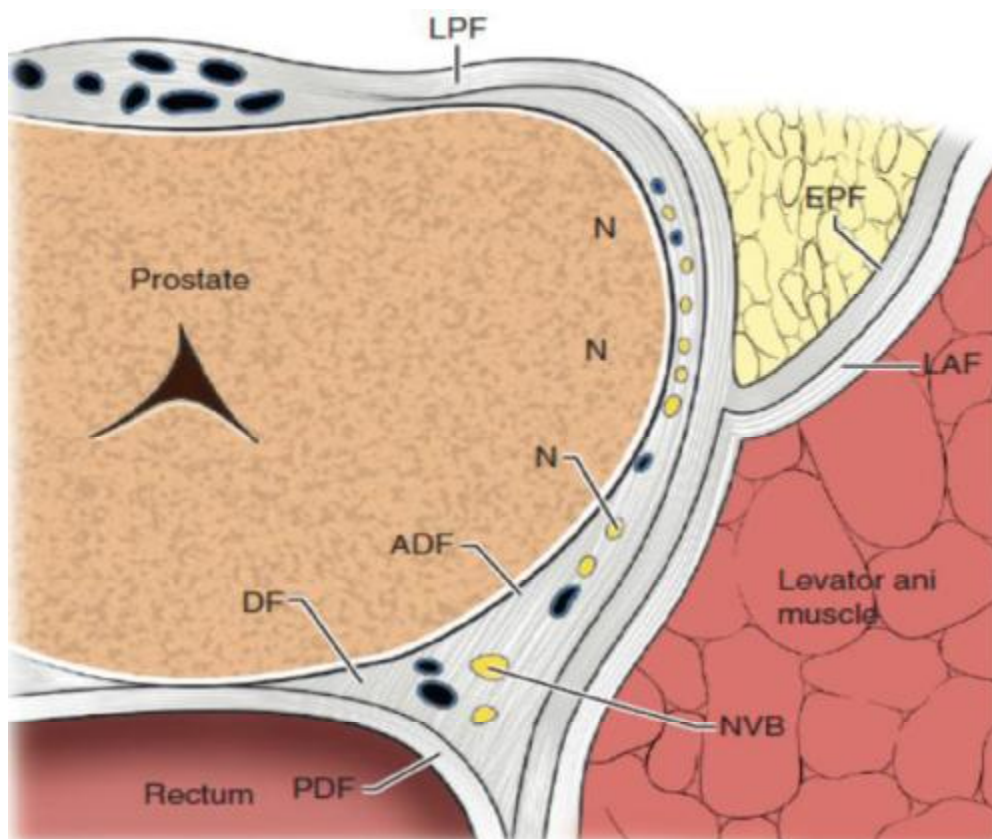


Figure 19: Coupe transversale de la prostate décrivant: l'aponévrose latérale de la prostate (LPF), le fascia endopelvien (EPF), le fascia releveur de l'anus (LAF), le fascia de Denonvilliers (DF), la lamina antérieure du fascia de Denonvilliers (ADF), la lamina postérieure du fascia de Denonvilliers, paquet vasculo-nerveux (NVB) et nerfs latéraux [1].

B- Curage lymphonodal :

Le curage lymphonodal du cancer de la prostate associe l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque. Un tel curage lymphonodal améliore le statut ganglionnaire pour les patients à risque intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque. Il augmente le taux des complications, jusqu'à 50 % selon les séries [45].

L'impact du curage lymphonodal sur les résultats carcinologiques reste discuté.

En cas de risque intermédiaire ou élevé, un curage lymphonodal est recommandé, si le choix d'une prostatectomie totale a été retenu. En cas de faible risque, le curage lymphonodal est optionnel [45].

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients traités pour cancer de la prostate par prostatectomie radicale (47 patients) à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) entre Mars 2002 et Janvier 2015, soit une période de 13 ans.

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques disponibles aux archives du Service d'Urologie et d'anatomie pathologique de l'HMMI.

Tableau 1: Nombre de prostatectomies radicales réalisées en fonction des années

Année	Nombre de prostatectomies radicales
2002	1
2003	2
2004	4
2005	2
2006	3
2007	2
2008	4
2009	3
2010	4
2011	4
2012	5
2013	6
2014	6
2015	1

Les données préopératoires (âge, PSA et score de Gleason de la biopsie de la prostate) et des données pathologiques (score de Gleason de la pièce de prostatectomie, le stade pathologique et le statut des marges chirurgicales) ont été recueillies de façon rétrospective pour l'analyse.

Le bilan paraclinique réalisé a été le suivant : PSA, des biopsies prostatiques écho-guidées, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, une IRM pelvienne et la scintigraphie osseuse.

L'échographie, quoique réalisée chez tous les patients en vue du guidage biopsique, ses données ne sont mentionnées que dans 54 % des cas. La TDM a été réalisée dans 50 %, l'IRM dans 47 % et la scintigraphie osseuse dans 60 % des cas.

Un bilan d'opérabilité standard avec une consultation préanesthésique ont été réalisés chez tous les patients, et il s'est avéré normal dans 100% des cas.

L'intervention réalisée a été une prostatectomie radicale par voie ouverte rétropubienne sauf pour le dernier patient chez qui une prostatectomie radicale a été réalisée par cœlioscopie extrapéritonéale.

Les patients ont ensuite été classés conformément à leur score de Gleason sur la biopsie prostatique et la pièce de prostatectomie en 3 groupes:

- Groupe bien différencié (Score de Gleason 2-4)
- Groupe moyennement différencié (Score de Gleason 5-7)
- Groupe peu différencié (Score de Gleason 8-10)

A partir des comparaisons entre les scores de Gleason biopsiques et ceux des pièces de prostatectomie, des tableaux et graphiques ont été créés pour déterminer le nombre et le pourcentage de patients ayant eu une sur-stadification ou une sous-stadification de groupe, et ceux dont le groupe est demeuré le même.

Analyse statistique

Les données ont été saisies sur Excel, l'analyse a été faite au laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès et le logiciel qui a été utilisé est SPSS version 20.

La sensibilité (SE), la spécificité (SP), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) ont été calculés pour des Gleason biopsiques de groupe bien différencié et moyennement différencié. Par ailleurs le groupe peu différencié a été exclu de ce calcul en raison du faible nombre de malades classés dans ce groupe (2 patients). Pour déterminer l'exactitude de chaque étude, nous avons comparé les biopsies et les pièces de prostatectomie en utilisant le test d'accord statistique de kappa proposé par Landis et Koch.

Nous avons défini :

- Une sur-stadification est une sur-estimation du score de Gleason à la biopsie.
- Une sous-stadification est une sous-estimation du score de Gleason à la biopsie.
- La sensibilité est la fréquence des tests positifs chez les malades.
- La spécificité est la fréquence des tests négatifs chez les non-malades
- La valeur prédictive positive est la probabilité qu'un sujet soit réellement malade lorsque le test est positif
- La valeur prédictive négative est la probabilité qu'un sujet soit vraiment non-malade quand le test est négatif.

Tableau 2: Calcul des tests de dépistage biologiques

	Malades	Bien Portants	Total tests	Valeur prédictive
Test positif	Vrais positifs (VP)	Faux Positifs (FP)	Total positifs (TP)	VPP = VP/TP
Test négatif	Faux négatifs (FN)	Vrais négatifs (VN)	Total négatifs (TN)	VPN= VN/TN
Total tests	Total malades (TM)	Total (TBP)		
	Sensibilité = VP / TM	Spécificité = VN/TBP		

FICHE D'EXPLOITATION

N° du dossier :

N° de téléphone :

Identité :

Nom :

Prénom :

Age :

ATCDS :

Symptomatologie :Pollakiurie : Oui Non Nycturie : Oui Non Rétention aiguë d'urine : Oui Non Dysurie : Oui Non Hématurie : Oui Non **Examen clinique :** Données du TR :

Fonction érectile du patient :

PSA :

PSA total : , Vitesse du PSA : , Densité PSA :

Echotomographie Urinaire:

Haut appareil urinaire :

Vessie :

Prostate : - Volume : - Homogène :

- Hétérogène :

Résidu post mictionnel :

Traitement antérieur : α 5 α réductases Anti-Cholinergique **Biopsie prostatique+++ :**

Nombre de carottes

Base :

Partie moyenne :

Apex :

Nombre de biopsie positive :

Pour chaque biopsie :

→ Longueur de biopsie :

→ Longueur de cancer :

Pourcentage (%)

→ Type histologique :

Score de Gleason :

Grade prédominant :

Extension extra Capsulaire

Oui Non

Infiltration périnerveuse

Oui Non

Invasion vasculaire

Oui Non

Présence de PIN haut grade

Oui Non

Présence d'ASAP

Oui Non

Etude IHC :

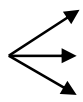
Bilan d'extension

TDM :

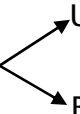
IRM pelvienne :

Scintigraphie osseuse :

Prostatectomie radicale rétro pubienne :

Curage ganglionnaire : 

- Nombre de ganglions par côté
- Nombre de ganglions envahis
- Densité ganglionnaire

Préservation des bandelettes neuro-vasculaires 

- Unilatérale Oui Non
- Bilatérale Oui Non

Score de Gleason :

Pourcentage de chaque grade

Stade TNM :

Extension extraprostatique : – Le siège :

– Longueur : mm

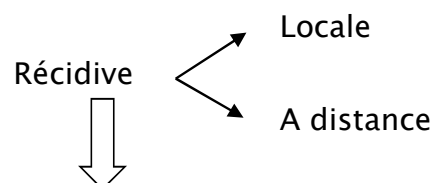
Infiltration périnerveuse Oui Non Invasion vasculaire Oui Non Marges chirurgicales : – Positive : Oui Non

– La localisation :

– Longueur : mm.

Suites post-opératoire :- Complications: Saignement Oui Non Immédiates : Thrombo-embolique Oui Non Lymphorée Oui Non - A long terme : Incontinence urinaire Oui Non Dysfonctionnement érectile Oui Non

→ PSA post opératoire : 1 mois

Récidive 

→ Si récidive :

→ Radiothérapie Oui Non → Hormonothérapie Oui Non

RESULTATS

I. Résultats cliniques

1. Age:

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 63 ans, avec des extrêmes allant de 52 à 78 ans et une médiane de 66 ans.

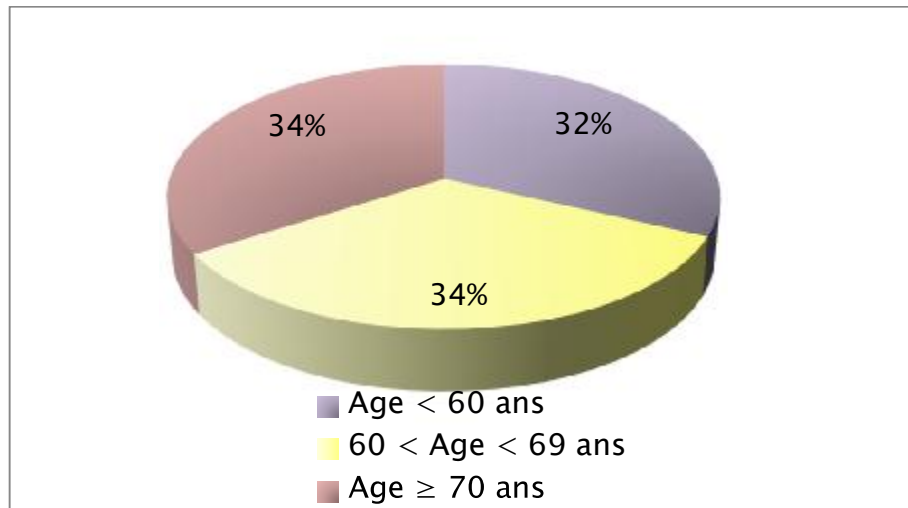


Figure 20: Distribution des patients en fonction de leur tranche d'âge.

2. Antécédents:

Les antécédents les plus fréquents ont été l'hypertension artérielle (HTA) chez 12.7%, le diabète chez 12.7% et la résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) chez 12.7% des patients.

Les antécédents retrouvés sont énumérés dans les tableaux suivants :

Tableau 3: Antécédents médicaux chez tous les patients

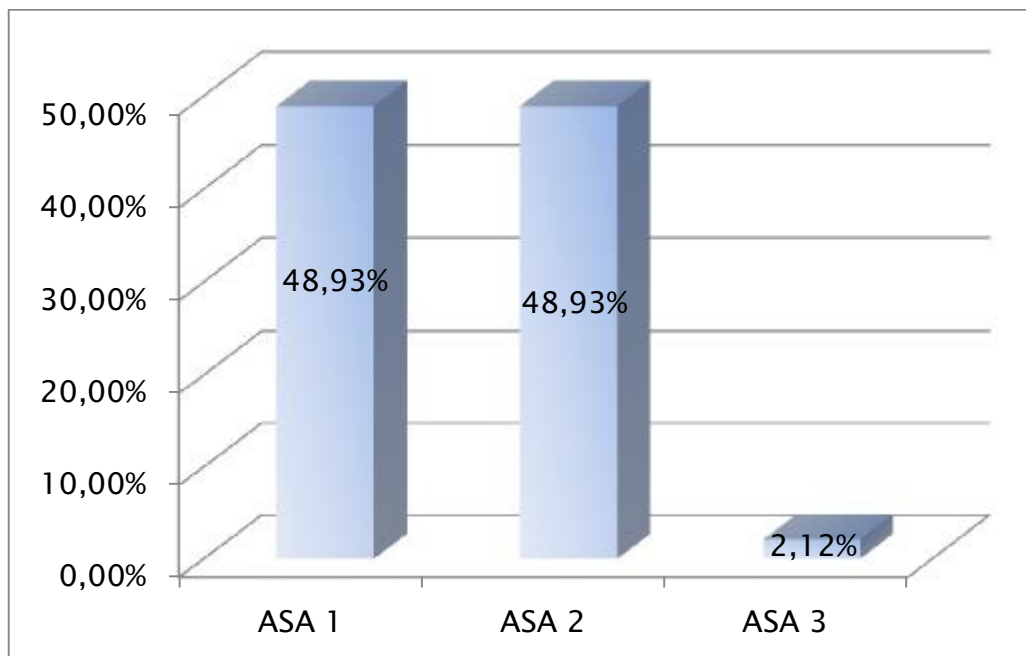
Antécédents médicaux	Nombre	Pourcentage %
Hypertension artérielle	6	12.7
Diabète	6	12.7
Tabagisme chronique	4	8.5
Syndrome dépressif	4	8.5
Tuberculose pulmonaire	2	4.25
Accident ischémique transitoire	1	2.12
Cardiopathie	1	2.12

Tableau 4: Antécédents chirurgicaux chez tous les patients.

Antécédents chirurgicaux	Nombre	Pourcentage (%)
RTUP	6	12.7
Taille vésicale	4	8.5
Cholécystectomie	3	6.38
Appendicectomie	3	6.38
Fistule anale	3	6.38
Kyste hydatique du poumon	1	2.12
Hernie discale	1	2.12
Lésion méniscale	1	2.12
Traumatisme du bassin	1	2.12

3. Le score ASA :

Un patient est classé ASA 3 ce qui correspond à 2.12% de l'échantillon étudié, 23 sont classés ASA 1 (48.93%) et 23 patient sont classés ASA 2 (48.93%).

**Figure 21 : Distribution des patients selon leur score ASA.**

4. La durée des symptômes:

Il s'agit du délai estimé entre le début des symptômes et l'hospitalisation en vue d'un traitement radical. Lorsque la découverte du cancer a été fortuite, ce délai a été compté à partir du 1er dosage de PSA. Cette durée a été très variable allant de 1 à 32 mois, avec une moyenne de 10 mois.

5. Le motif de consultation:

Les signes du bas appareil urinaire (SBAU) (dysurie, pollakiurie...) ont été le motif de consultation le plus fréquent et retrouvés chez 72% des cas, suivis de l'hématurie fréquente dans 10% des cas, diagnostic sur RTUP dans 9.5%. Par ailleurs, 8.5% des patients étaient asymptomatiques (PSA lors d'un dépistage individuel).

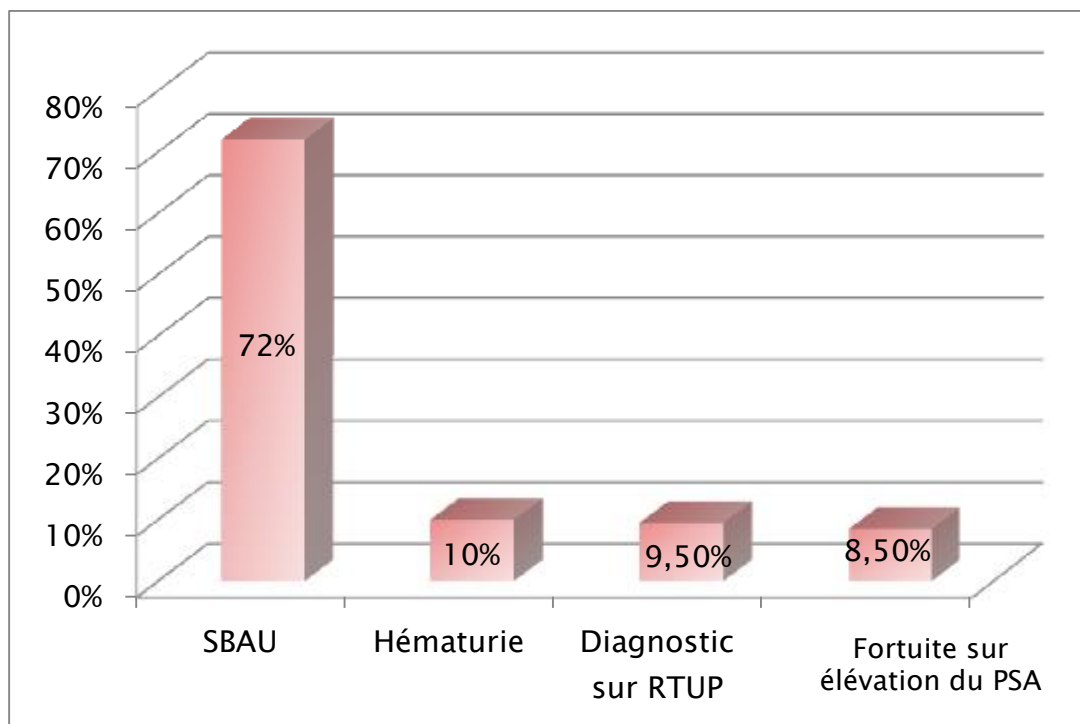


Figure 22: Distribution selon le motif de consultation.

6. Les symptômes :

La symptomatologie est essentiellement faite de pollakiurie et de dysurie, représentant 65% et 75% respectivement. L'hématurie et la nycturie ont été retrouvées chez 4 patients pour chacune, ce qui correspond à 8.51% des cas. Un seul patient a présenté une rétention aigue d'urines (RAU). Par ailleurs, aucun patient n'a rapporté de brûlures mictionnelles ni de dysfonction érectile (Figure: 23).

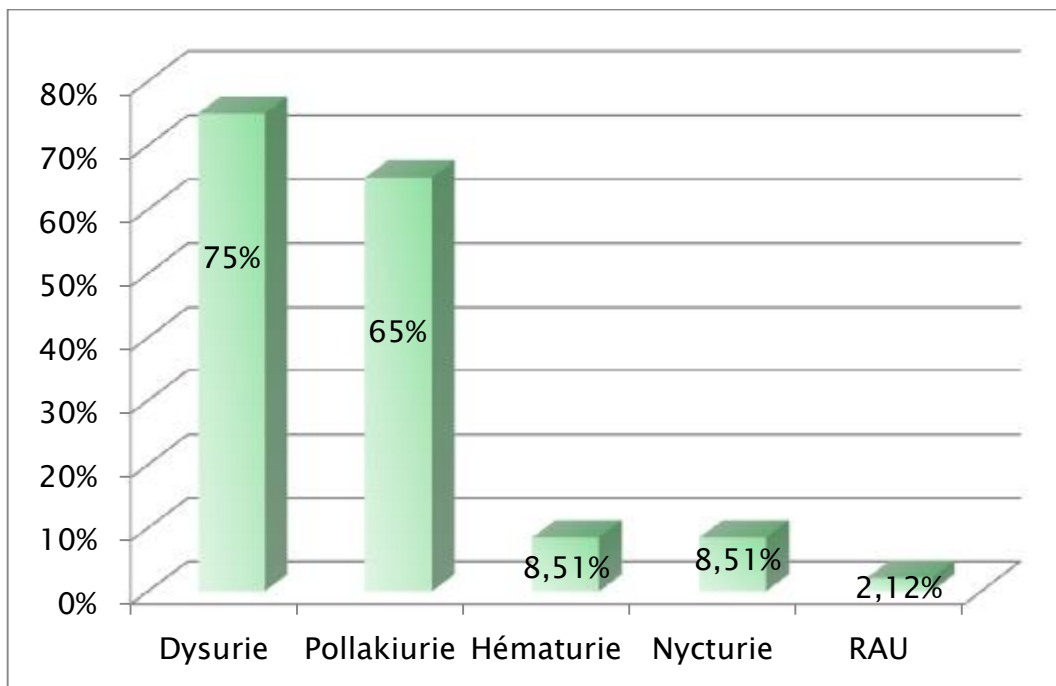


Figure 23: Fréquence des symptômes chez les patients.

7. L'examen clinique :

Le volume de la prostate au toucher rectal a varié entre 35 et 80g, avec une moyenne de 50.83g.

Le toucher rectal a noté la présence d'une prostate hétérogène dans 12.76% des cas et une hyperplasie bénigne chez 8.51% des patients.

Au terme du bilan, 70 % des tumeurs ont été classées inférieures ou égales à T1c, 25 % des tumeurs ont été classées T2b et 4.6% des tumeurs ont été classées supérieures à T2b selon la classification TNM du cancer de la prostate (Figure 24).

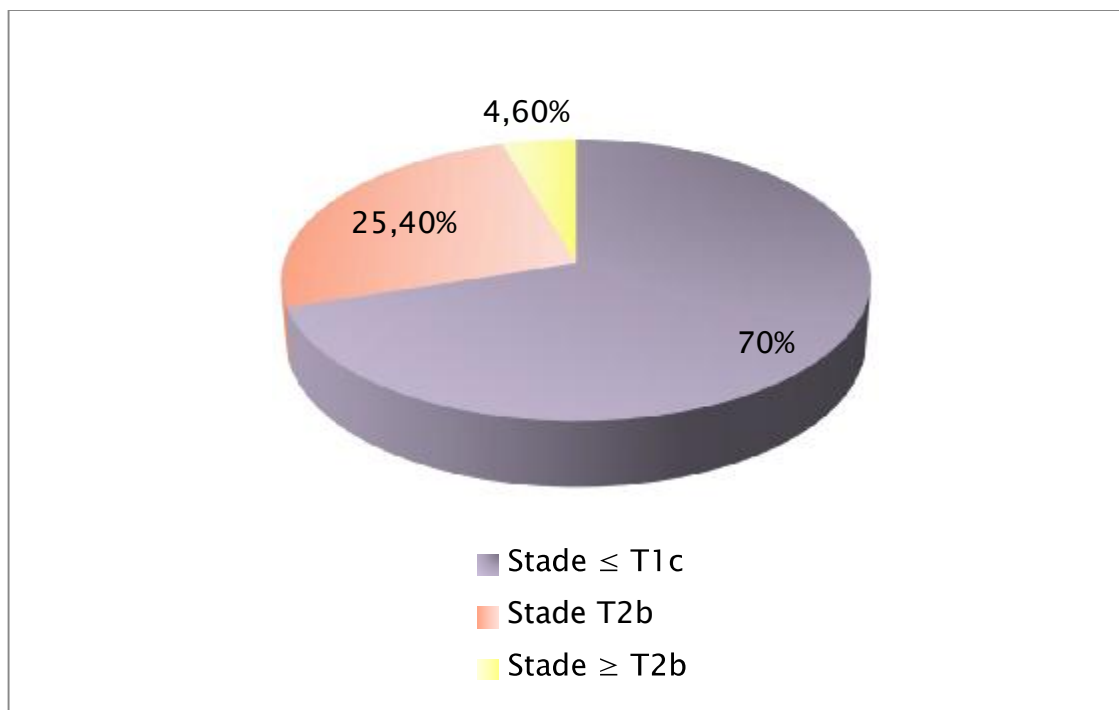


Figure 24: Répartition des patients selon leur stade clinique.

II. Résultats paracliniques :

1. Le taux du PSA :

Le taux du PSA a varié de 6ng/ml à 45ng/ml, avec une moyenne de 15.17ng/ml.

34 % des patients avaient un taux de PSA inférieur à 10ng/ml. 51 % des patients entre 10 et 20ng/ml et 15% des patients supérieur à 20ng/ml (Figure 25).

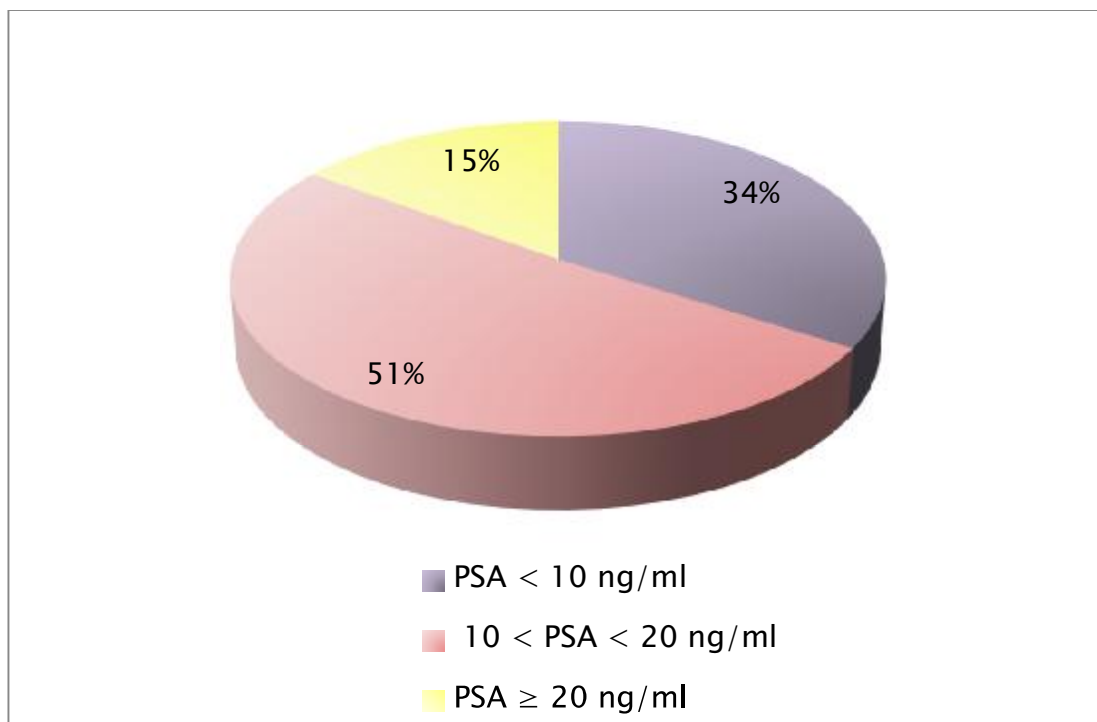


Figure 25: Répartition des patients selon leur PSA.

2. L'échographie :

Les données de l'échographie ont été mentionnées chez 16 patients, ce qui correspond à 34.04% de la population étudiée. Elle a montré une lithiase vésicale chez un seul patient et une hypertrophie prostatique chez 9 patients avec un volume prostatique allant de 35ml à 160ml correspondant à une moyenne de 57.56ml.

3. La biopsie :

Le diagnostic d'adénocarcinome a été posé chez tous les malades. Toutes les biopsies ont été écho-guidées. Le nombre de carottes prélevées pour chaque patient a été de 12.56 en moyenne variant de 10 à 18 carottes.

Le nombre de carottes positives variait de 1 à 11 carottes, avec une moyenne de 4.73.

Le pourcentage de carottes positives pour chaque patient variait de 8.33% à 84.61% avec une moyenne de 38.75%.

Les biopsies positives ont été localisées au niveau de la base prostatique chez 41% des patients, l'apex droit dans 17.5%, la partie moyenne droite dans 35% et l'apex gauche dans 12.5% des cas, au niveau de la partie moyenne gauche dans 9.5 % des cas et sur des zones suspectes en échographie chez 2% des patients. La localisation tumorale n'a pas été précisée chez 10% des patients.

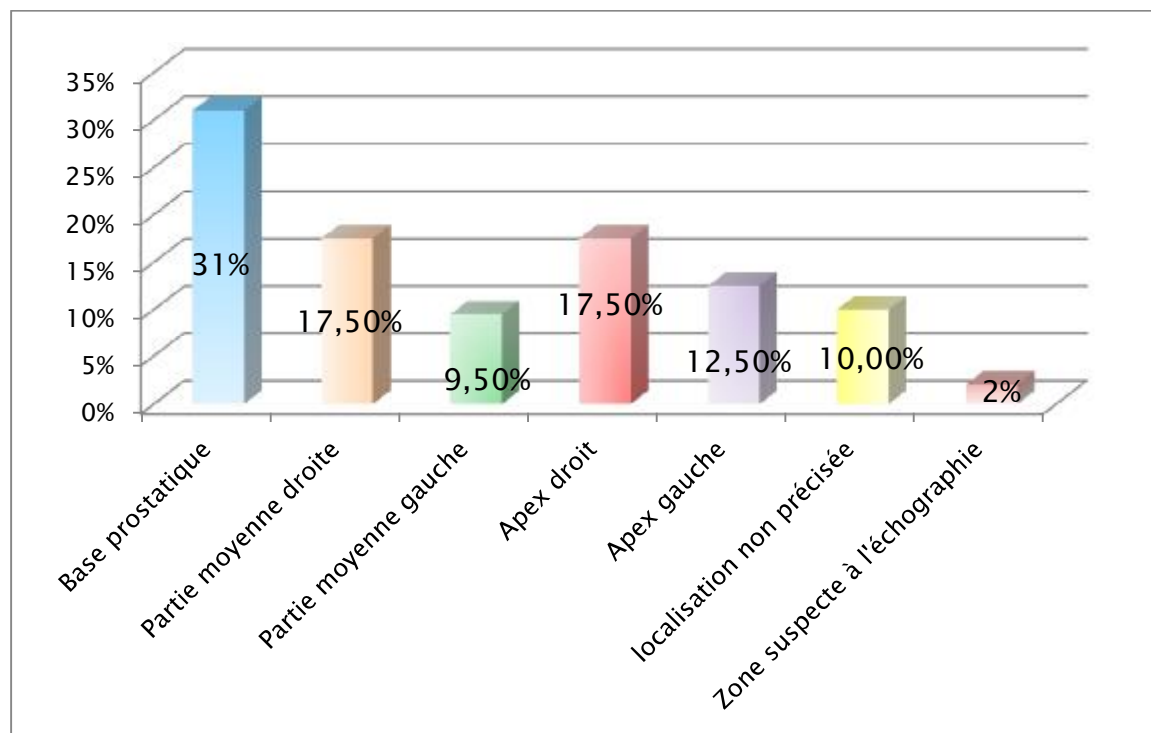


Figure 26: Répartition des patients selon la localisation tumorale.

La moyenne de longueur tumorale a été précisée chez 40% des patients, elle variait de 0 à 10 mm, la moyenne étant de 3.7 mm.

Le pourcentage d'envahissement des biopsies positives a été évalué aussi, il a varié de 5 à 100%, avec une moyenne de 46%.

L'infiltration périnerveuse a été présente chez 6 patients ce qui correspond à 12.67% de l'ensemble des patients. L'extension extra capsulaire a été présente chez 2 patients seulement (4.25%) et le PIN de haut grade était présent chez 3 patients (6.38%).

Les critères de malignité ont été insuffisants chez 3 patients et nécessitaient une étude immunohistochimique qui a montré : cytokératine 903 (-), AMCAR/p504S (+) et AMCAR/p63 (-).

Le reste du tissu prostatique correspondait à l'hyperplasie bénigne chez 12.76% de l'ensemble des patients.

4. Le score de Gleason :

Pour la répartition des patients selon leur score de Gleason, les résultats ont été les suivants : 17.02% des patients avaient un score entre 2 et 4, 78.72% un score entre 5 et 7 et 4.25% seulement, de l'échantillon étudié, avaient un score entre 8 et 10.

5. Résumé des données cliniques et paracliniques :

Tableau 5: Les moyennes des paramètres étudiés.

Nombre de patients		47
Age (ans)		63 (52–78)
PSA préopératoire moyenne (ng/ml)		15.17 (6–45)
Gleason biopsique moyen		6.04
Stade clinique	≤ T1c	33 (70%)
	T2b	12 (25.4%)
	≥ T2b	2 (4.6%)

III. Résultats du bilan d'extension :

1. L'imagerie par résonance magnétique :

L'aspect de la prostate a été en faveur d'une hyperplasie prostatique hétérogène évocateur de malignité dans 92% des cas. La mise en évidence d'un nodule prostatique a été possible dans 23.8% des cas. La taille des nodules variait entre 15 et 25mm avec une moyenne de 16.75mm.

L'extension extracapsulaire et l'invasion des vésicules séminales ont été notées chez 3 patients (6.38%).

Des adénopathies infracentimétriques étaient présentes chez 4 patients (8.51%) au niveau des localisations suivantes : la région postéro-latérale de la vessie, la chaîne obturatrice, la chaîne iliaque interne et iliaque externe.

2. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

Réalisée chez 23 patients (49%), cet examen a retrouvé des adénopathies inguinales infra centimétriques chez 12.7% des patients, une suspicion de localisation secondaire costale chez un seul patient (2.12%), une suspicion de localisation secondaire osseuse chez un seul patient (2.12%) et un tassement du plateau supérieur de L2 chez un seul patient aussi. Le reste de l'examen a été pratiquement normal chez tous les patients et ne révélait aucune anomalie en faveur d'une extension à distance de la tumeur.

3. La scintigraphie osseuse :

L'examen n'a pas été fait chez 28.2% des patients et il était normal dans 57.89% du reste des patients.

L'examen faisait suspecter une localisation secondaire, surtout au niveau costal chez 3 patients (6.38%) chez qui une biopsie scanno-guidée a été réalisée et qui n'était pas en faveur de métastases osseuses, au niveau dorsal chez un seul patient (2.12%) et au niveau de l'articulation coxo-fémoral chez 1 patient (2.12%). La TDM avec fenêtre osseuse réalisée chez Les ces deux derniers patients étaient en faveur de lésions arthrosiques.

Par ailleurs l'examen a objectivé des lésions d'allure arthrosique (Rachis lombaire, hanche et genou) chez 22.5% des cas.

4. La classification de D'Amico :

La classification de D'Amico est aussi recommandée en parallèle au stade TNM. Il s'agit de trois groupes de risque à pronostic différent. A noter qu'il suffit d'avoir un paramètre pour appartenir au groupe, et que les tumeurs à score de Gleason 4+3, à la différence de celles de 3+4, appartiennent au groupe à haut risque.

Tableau 6: Classification de D'Amico.

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c
Score de Gleason	≤ 6	= 7	≥ 8
PSA (ng/ml)	<10	10 ≤ ≤20	> 20

Au terme de cette classification, 31.91% des patients ont présenté un cancer à haut risque, 25.53% des patients ont présenté un cancer à faible risque et 42.55% des patients ont présenté un cancer à risque intermédiaire.

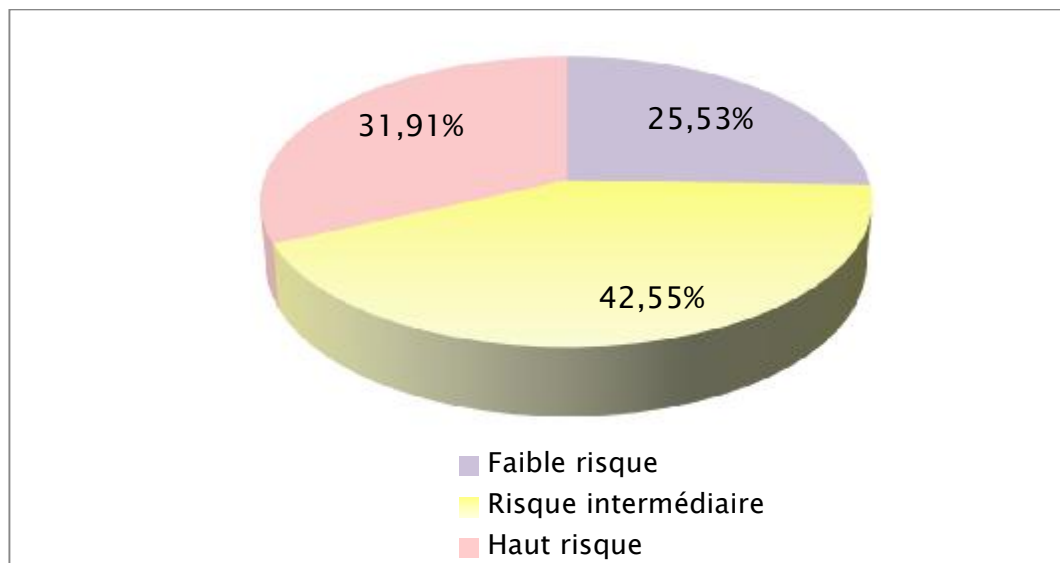


Figure 27: Répartition des patients selon la classification de D'Amico.

5. La classification TNM :

La classification TNM a été mentionnée chez seulement 43% de l'échantillon dont le stade le plus fréquent a été le stade T2c présent chez 71% des patients, suivi du stade T3c dans 21.42% des cas, ensuite les stades T1b et T3b présents chez un seul patient chacun et représentant 7.14% de l'échantillon étudié.

6. Le curage ganglionnaire :

Le nombre de ganglions prélevés a été précisé par l'anatomopathologiste dans 78.12% des cas. Ce nombre a varié entre 7 et 19 ganglions avec une moyenne de 14.04.

Cet examen s'est révélé pathologique chez un seul patient avec mise en évidence d'un ganglion positif sur 9 prélevés.

IV. Résultats anatomopathologiques :

Les pièces de prostatectomie radicale ont été analysées selon le protocole de Stanford.

Selon ce protocole, les prélèvements prostatiques sont faits comme suite :

- Base: tranche perpendiculaire au trajet de l'urètre, d'environ 5 mm d'épaisseur puis on recoupe cette tranche comme une conisation.

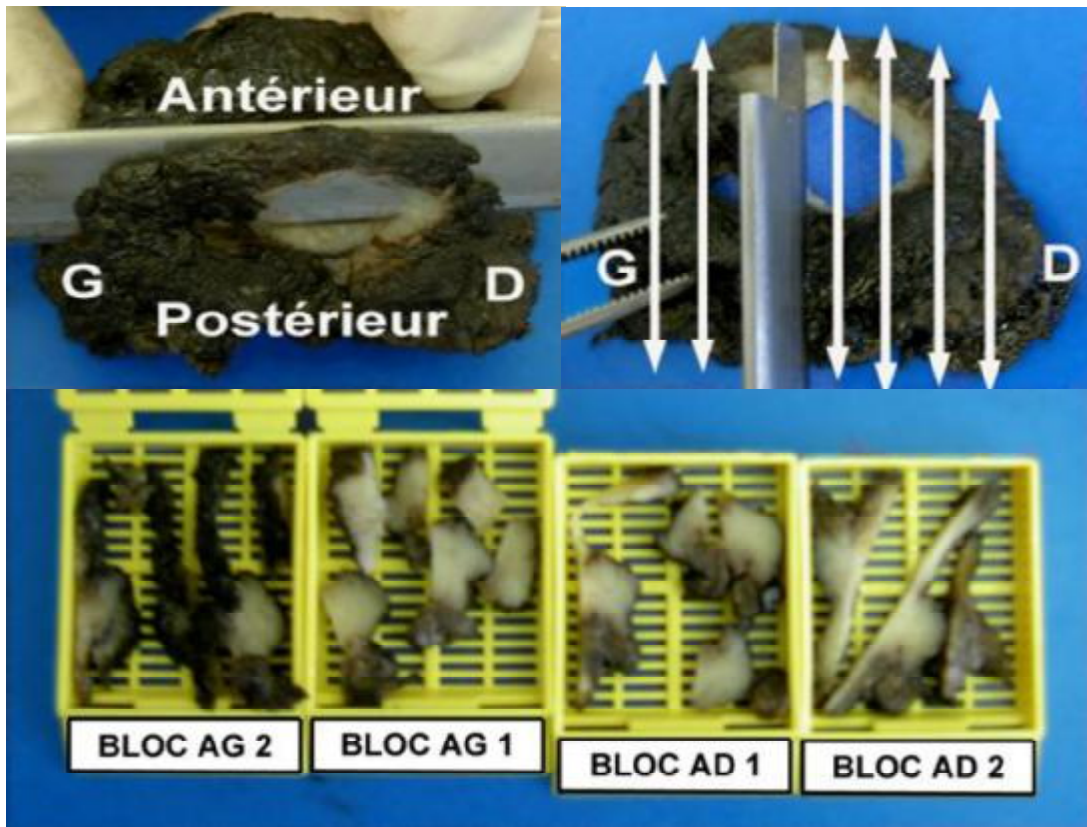


Figure 28: Prélèvement de la base.

- Apex: même procédé.

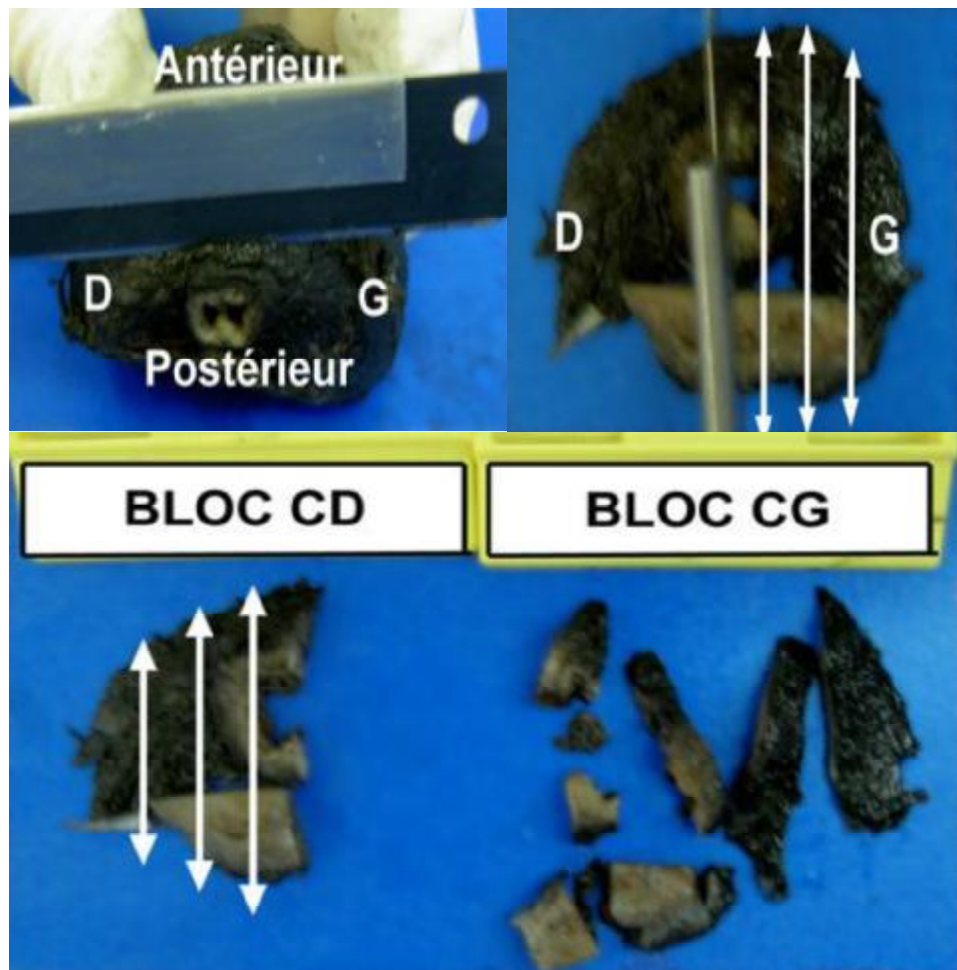


Figure 29 : Prélèvement de l'apex.

- Lobes prostatiques : on prélève chaque lobe de l'apex vers la base des vésicules séminales en faisant des tranches transversale d'environ 5 mm d'épaisseur perpendiculairement au plan postérieur, chaque lobe est inclus séparément.

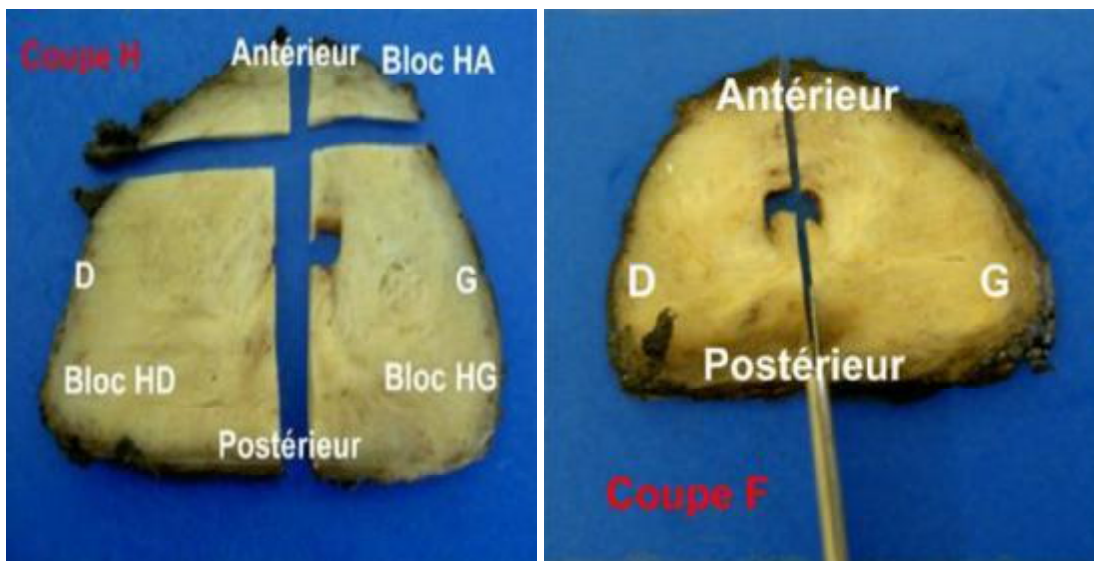


Figure 29: Coupes séparant côté droit du côté gauche.

- Vésicules séminales: coupées longitudinalement.

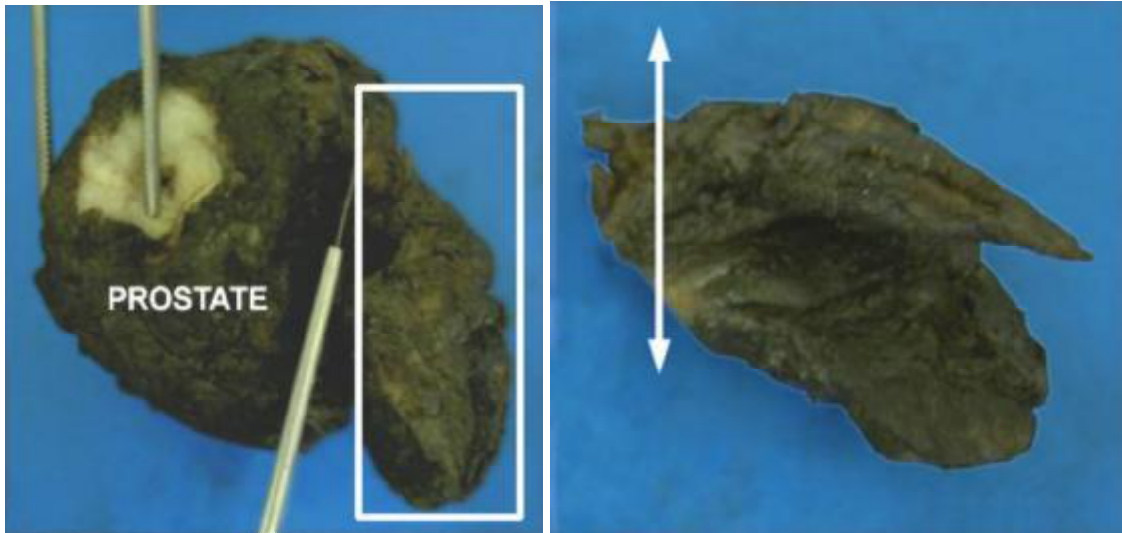


Figure 30: Séparation de la prostate et des vésicules séminales / canaux déférents.

- canaux déférents : coupe transversale de chaque canal.

Les données indispensables dans le compte rendu :

- Poids, taille, modalités d'inclusion, siège du ou des foyers tumoraux.

Évaluation du volume tumoral (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure du grand axe de chaque foyer).

- Score de Gleason (pour chaque foyer). Le score de Gleason sur les pièces de prostatectomie s'établit en additionnant les deux grades les plus représentés. En cas de haut grade (4 ou 5) minoritaire par rapport aux deux autres, le mentionner en tant que grade tertiaire, mais ne pas l'inclure dans le calcul du score. En cas de grade 2 ou 3 très minoritaire (< 5 %), on n'en tient pas compte dans le score.
- Stade pTNM (2010).
- En cas d'extension extraprostatique :
 - Préciser la (ou les) localisation(s).
 - Quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm).
- Préciser si :
 - Infiltration périnerveuse.
 - Invasion vasculaire
- Statut des limites d'exérèse [45].

Dans notre étude, il y avait un infiltrat périnerveux chez 21.27% des patients, une marge chirurgicale positive chez 8.51% des patients et une éfraction capsulaire chez un seul patient (2.12%).

Tableau 7: Lésions détectées à l'anatomo-pathologie de la pièce opératoire en fonction du nombre des patients.

Lésion détectée à l'anatomo-pathologie	Nombre de patients
Infiltrat périnerveux	10 (21.27%)
Marge chirurgicale positive	4 (8.51%)
Effraction capsulaire	1 (2.12%)
Envahissement des vésicules séminales	0

Il y'avait une concordance dans le score de Gleason dans 70%. Le score de Gleason était inférieur à celui de la pièce (sous-stadification) dans 26%. Par ailleurs, il était supérieur à celui de la pièce (sur-stadification) dans 4.25% seulement (Figure 32).

Tableau 8: Distribution des patients selon le score de Gleason de la biopsie et celui de la pièce de prostatectomie radicale

	Biopsies	Pièces opératoires
Score 2-4	8 (17.02%)	4 (8.51%)
Score 5-7	37 (78.72%)	41 (87.23%)
Score 8-10	2 (4.25%)	2 (4.25%)

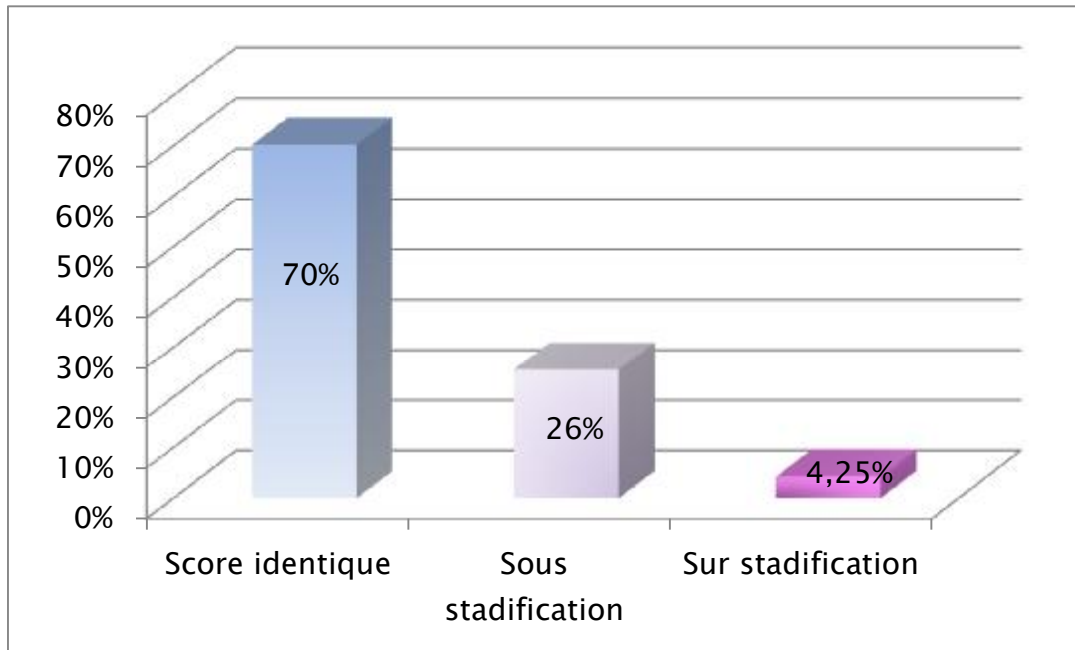


Figure 31 : Concordance entre le score de Gleason biopsie et celui de la pièce de prostatectomie.

Pour ce qui est des groupes de différenciation (Tableau 8) on a noté:

Tableau 9: Comparaison des scores de Gleason biopsiques et des pièces de prostatectomie radicale.

Effectif		Score de Gleason de la pièce opératoire							Total
		4	5	6	7	8	9	10	
Score de Gleason de la biopsie	4	4	3	1	0	0	0	0	8
	5	0	1	0	1	0	0	0	2
	6	0	0	17	5	0	0	0	22
	7	0	0	1	12	0	0	0	13
	8	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0	0	1
	10	0	0	0	0	0	1	0	1
Total		4	4	19	18	0	1	1	47

Tableau 10: Répartition des patients selon les groupes de différenciation à la biopsie et à la pièce de prostatectomie.

Score de Gleason sur la biopsie	Score de Gleason sur la pièce opératoire		
	Effectif de patient ne changeant pas de groupe	Effectif de patient qui changent de groupe	Total
<u>2-4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>8</u>
<u>5-7</u>	<u>37</u>	<u>0</u>	<u>37</u>
<u>8-10</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>2</u>
Total	<u>43 (91.48%)</u>	<u>4(8.51%)</u>	<u>47</u>

- Groupe bien différencié (Score de Gleason de 2 à 4): Huit patients étaient classés dans ce groupe à la biopsie. Quatre de ces patients (50%) sont restés dans ce même groupe à la pièce de prostatectomie. Par contre les quatre restants (50%) étaient sous-stadifiés et sont passés au groupe moyennement différencié.
- Groupe moyennement différencié (Score de Gleason de 5 à 7): Trente-sept patients appartenaient à ce groupe à la biopsie. Tous ces patients (100%) sont restés dans le même groupe à la pièce de prostatectomie.
- Groupe peu différencié (Score de Gleason 8 à 10): seulement deux ont été classés dans ce groupe et sont restés dans le même groupe.
- La concordance était de 50% dans le groupe bien différencié. Par contre, elle était de 100% dans le groupe moyennement différencié.
- La concordance de groupe était de 91.48% sur tout l'échantillon.

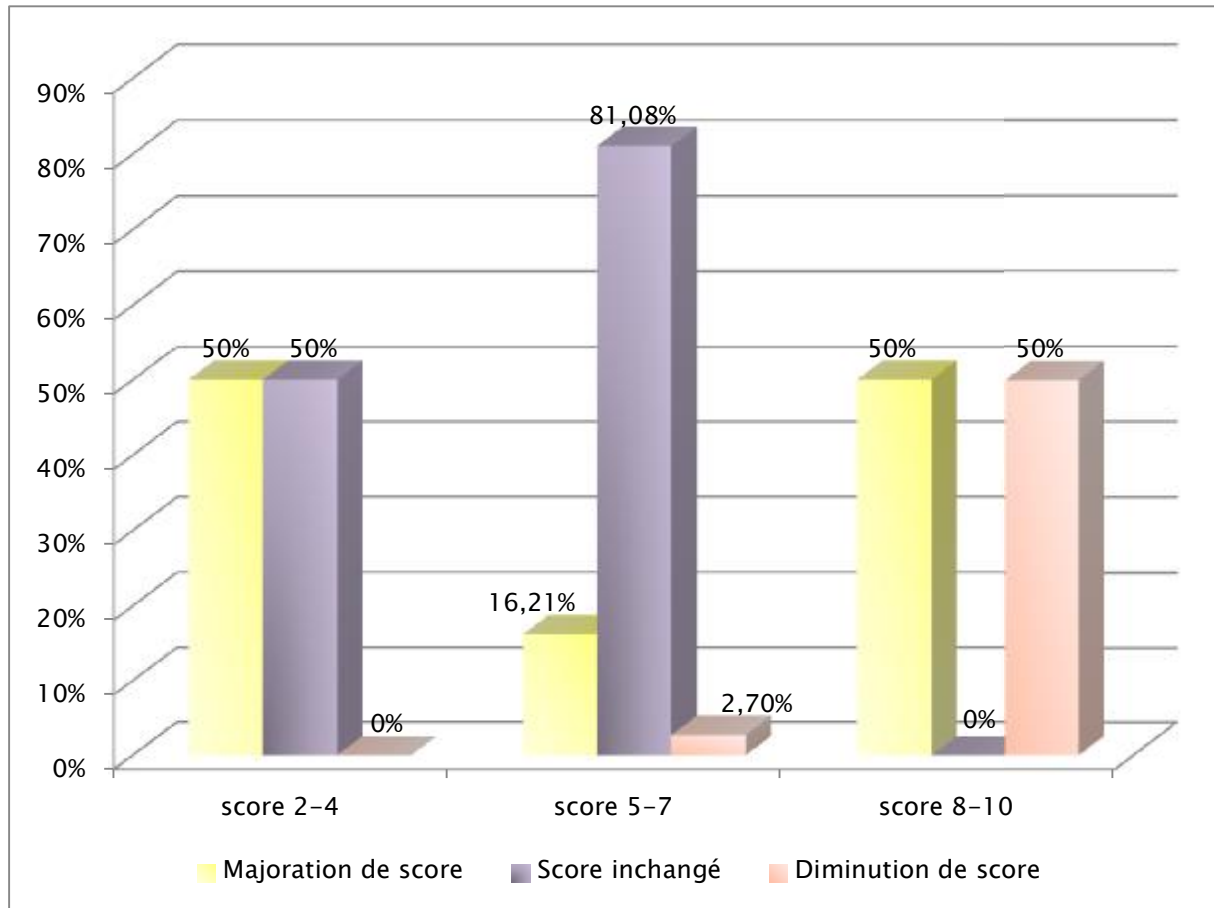


Figure 32: Grade de Gleason biopsique.

La majoration du score s'est produite dans 50% des biopsies du groupe bien différencié et dans 16.21% des biopsies du groupe moyennement différencié. La diminution du score a eu lieu dans 2.7% des biopsies du groupe moyennement différencié et dans 50% des biopsies du groupe peu différencié (Figure 33).

Le groupe peu différencié a été exclu du tableau vu qu'il ne comprend que 2 malades.

Tableau 11: Capacité diagnostique de la biopsie pour prédire le score de Gleason de la pièce de prostatectomie radicale.

Effectif		Groupe bien différencié à la pièce opératoire	Groupe moyennement différencié à la pièce opératoire	SE	SP	VPP	VPN
Groupe bien différencié à la biopsie	8	4	4	100%	90,2%	50%	100%
Groupe moyennement différencié à la biopsie	37	0	37	90,2%	100%	100%	50%
Total		4	41				

On constate que la sensibilité diminue lorsque le grade de Gleason biopsique augmente, alors que la spécificité croît lors de l'augmentation de ce dernier (Tableau 10).

La valeur prédictive positive (VPP) pour le groupe bien différencié était de 55% et de 100% pour le groupe moyennement différencié.

Le coefficient Kappa, proposé par Landis et Koch était de 0,368 avec un degré d'accord faible.

DISCUSSION

L'âge moyen dans notre étude a été de 63 ans. Ce chiffre reste comparable à celui des autres séries de prostatectomie, dont on cite deux études marocaines, la première est celle de Qarro et al.[51] faite à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès et la deuxième qui était faite au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès, avec un âge moyen de 62.8 ans pour la première et de 65.2 ans pour la deuxième, la série de Boccon-Gibod [52] (63.8 ans), l'étude Seong Cheol et al. [53] (64.4 ans), la série de Khiari et al. [54] (67 ans) et celle de Peko et al. [55] (69 ans).

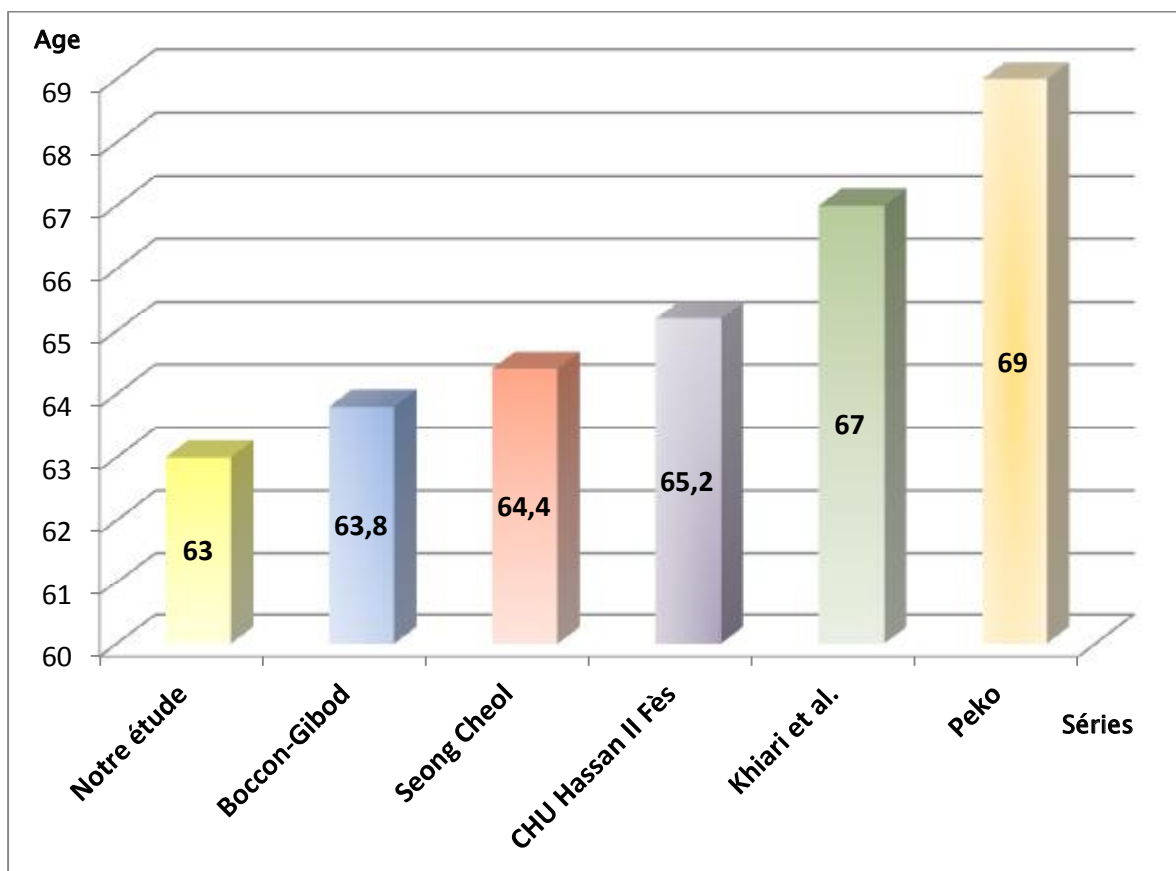


Figure 33: Age moyen au moment du diagnostic comparé à d'autres séries.

Le tabagisme chronique est retrouvé dans les antécédents de 4 patients ce qui représente 8.5% des malades. Sur ces 4 patients, 50% présentait une tumeur peu différenciée. Nos résultats concordent avec l'étude de Roberts et al. [56] qui a retrouvé

une augmentation du risque des marges positives et des scores de Gleason 7 chez des patients tabagiques pendant les 10 ans précédents la chirurgie.

Le score ASA est parfaitement corrélé à la mortalité postopératoire à court et à long terme, elle est moins de 0.2% pour les scores 1 et 2 [57], 2.2 % pour les scores 3. De même, dans une autre étude réalisée chez 17201 patients [58], la survenue de complications cardiaques à type de trouble du rythme ou d'hypotension est de 4.5% chez les patients classés ASA 3. Ce taux très proche de celui de notre étude arrivant à 2.12%, quoique l'effectif de patients dans notre étude soit très faible pour pouvoir comparer les pourcentages.

L'utilisation de dépistage par dosage de PSA permet de poser le diagnostic du cancer prostatique précocement, des mois et parfois des années avant l'apparition des premiers signes cliniques. De ce fait, La plupart des études contemporaines n'évaluent plus les signes cliniques des patients atteints de cancer prostatique. Mais il est admis que les signes du bas appareil urinaire viennent au premier rang. La découverte du cancer a été fortuite lors d'un dépistage individuel chez 8.5% de nos patients. Ce taux ne dépasse pas 6% dans l'étude d'Amégbor et al. [59], et atteint 15% dans l'étude de Filella et al.[60].

Le toucher rectal a été anormal dans 21.27% des cas. Ce taux est de 8.9% dans l'étude de Filella et al.[60]. Cette large différence est due à la forte utilisation du dépistage dans les pays occidentaux permettant ainsi de sélectionner les cancers au stade localisé. Au terme du toucher rectal, 70 % des tumeurs ont été classées inférieures ou égales à T1c, 25 % des tumeurs ont été classées T2b et 4.6% des tumeurs ont été classées supérieures à T2b. Ces résultats sont différents de ceux de l'étude de Barry et al. [61] où 53% des tumeurs sont classées T1c et 47% classées T2c.

La moyenne du PSA dans notre étude a été de 15.17ng/ml. Elle est comparable à celle de la série Turpin et al. [62] 15.1 ng/ml. 51% des patients avaient un taux de

PSA entre 10ng/ml et 20ng/ml, cette catégorie représenterait 62% dans l'étude de Seong cheol et al. [53], et 46.1% dans l'étude de Turpin et al. [62].



Figure 34: Donald Gleason.

L'évaluation du score de Gleason sur les biopsies prostatiques est un élément déterminant dans la discussion des options thérapeutiques. Compte tenu de l'échantillonnage tumoral réalisé lors des procédures biopsiques, il y a toutefois un risque intrinsèque de sous-estimer le grade. Les définitions du score de Gleason ont donc été adaptées de façon à limiter ce risque et s'appliquent différemment sur les biopsies et les pièces de prostatectomie radicale. Elles ont été précisées lors d'une conférence de consensus de l'ISUP (International Society of Uro pathology) en 2005 [63].

Tout d'abord, la présence d'un grade élevé (observé à l'objectif X10) sur une biopsie doit toujours être incluse dans le score de Gleason, quel que soit le

pourcentage observé. En effet, la présence de ce contingent sur la biopsie témoigne le plus souvent d'une tumeur prostatique significative. Lorsque les trois grades 3, 4 et 5 sont présents sur la même biopsie en proportions variées, le score doit comprendre le grade le plus représenté et le grade le plus élevé. Il s'agit d'une modification importante par rapport à la définition initiale du score de Gleason basée sur la somme des deux grades les plus représentés.

En comparant l'évolution des patients traités par prostatectomie, il a en effet été bien montré que les patients avec des biopsies comportant des contingents principaux de grades 3 et 4 et un contingent minoritaire de grade 5, évoluaient comme les patients avec des biopsies de score de Gleason 8 à 10. Ainsi, à titre d'exemple, les tumeurs sur biopsies avec un contingent principal de grade 3, un deuxième contingent de grade 4 et un contingent minoritaire de grade 5 doivent être rapportées comme des tumeurs de score de Gleason 8(3+5). À la différence des biopsies, lorsqu'il y a sur une pièce de prostatectomie, un contingent de grade 5 minoritaire par rapport aux contingents de grade 3 et 4 (par définition, moins de 5 % du volume total), ce contingent de grade 5 n'est pas intégré dans le score de Gleason mais doit être mentionné sous forme d'un grade tertiaire (par exemple score de Gleason 7(4+3) avec grade tertiaire 5 sous forme de quelques cellules isolées.

À l'inverse, en présence d'un grade élevé sur une biopsie, on doit ignorer les aspects de bas grade s'ils occupent moins de 5 % de la surface tumorale. Par exemple, une carotte biopsique avec une tumeur comportant 98 % de grade de Gleason 4 et 2 % de grade 3 doit être rapportée comme une tumeur de score de Gleason 8(4+4). Cette règle est également une modification significative par rapport à la classification initiale de Gleason qui aurait proposé dans ce cas un score de Gleason 7(4+3).

Dans le contexte d'une série de biopsies réalisées chez un patient, une autre question importante concerne l'évaluation du score quand des grades différents sont

présents d'une biopsie à l'autre. La recommandation est de fournir le score pour chaque biopsie. Il a en effet été montré que c'est le pire score de Gleason d'une série de biopsies prostatiques qui est le mieux corrélé au score de Gleason et au stade observés au final sur la pièce de prostatectomie, plutôt que le score moyen qui combinerait les grades des différentes biopsies. Il n'y a pas de consensus pour savoir s'il faut fournir un score global en plus des scores par biopsie. Toutefois, les urologues tendent à retenir comme score global le score le plus élevé et il peut être conseillé de le faire apparaître en clair dans la conclusion. Dans le cas numero 8, les deux biopsies ont des scores différents, mais c'est le score le plus élevé 9 (4+5) qui doit être retenu comme score global, même si le contingent de grade 5 est globalement minoritaire. Des difficultés peuvent toutefois apparaître lorsqu'une seule biopsie comporte un foyer tumoral de score élevé et de petite taille, alors que toutes les autres biopsies envahies comportent des foyers tumoraux de score plus faible. Dans ces cas particuliers, on peut se demander si le score moyen de l'ensemble des biopsies ne serait pas plus pertinent. La difficulté tient à l'intégrité incertaine des biopsies qui peut conduire à des scores erronés. Sous réserve que les biopsies restent intactes, certains pathologistes préconisent toutefois de fournir des scores pour chaque biopsie. Quand on n'est pas sûr de l'intégrité des biopsies, il faut seulement donner un score global pour le pot en raison du risque d'erreur si les biopsies sont fragmentées [63].

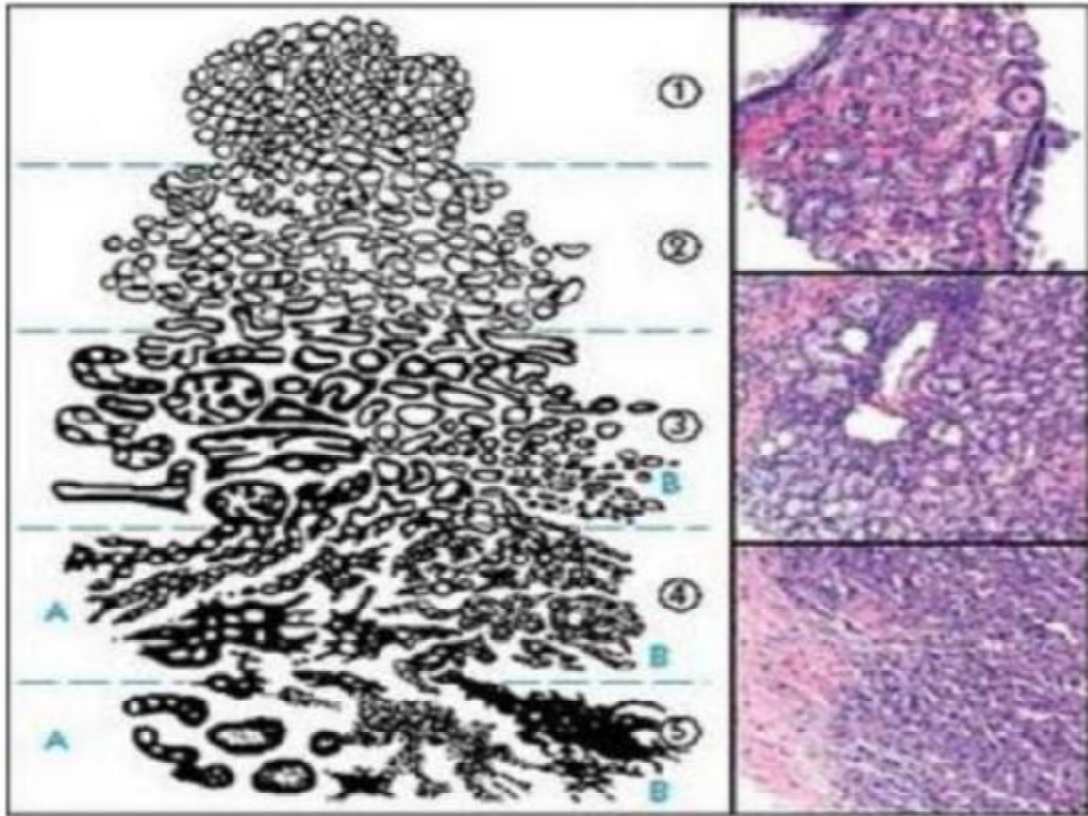


Figure 35: Grades de Gleason.

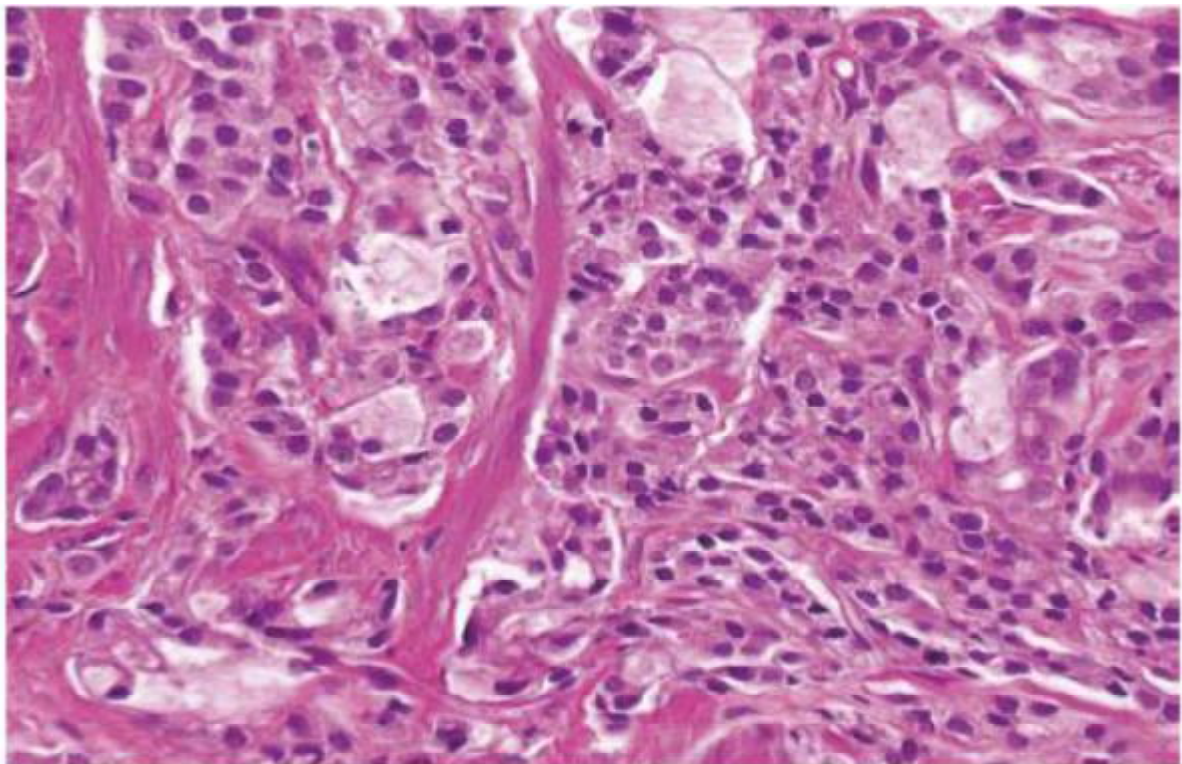


Figure 36: Adénocarcinome prostatique de grade 4 prédominant.

Le score de Gleason de la pièce de prostatectomie radicale est un facteur pronostique important chez les patients atteints de cancer de la prostate. Toutefois, l'algorithme thérapeutique basé partiellement sur le grade biopsique dépend en grande partie de la corrélation entre l'histologie de la biopsie et celle de la pièce de prostatectomie radicale. Cette étude a été conçue pour évaluer la relation entre le score de Gleason de la biopsie et celui de la pièce opératoire.

Les résultats de notre étude ont démontré que bien qu'il y ait une bonne concordance, plusieurs difficultés sont confrontées lorsque la décision thérapeutique est guidée par le score de Gleason biopsique.

Cette étude démontre que les cancers bien et moyennement différenciés à la biopsie n'ont pas le même degré de précision en terme de prédiction des résultats de la pièce opératoire. Dans cette comparaison, la valeur prédictive positive des cancers bien et moyennement différenciés était respectivement 50% et 100%.

Sur la base de la sensibilité, le score de Gleason biopsique a prédit le score de la pièce opératoire de façon meilleure dans le groupe bien différencié que dans le groupe moyennement différencié soit 100% pour le premier groupe et 90.2% pour le deuxième.

Les différentes moyennes de score biopsique et pièce opératoire de notre série étaient proches de celles de Prost qui avait trouvé respectivement 5,6 et 6,1 [64]. Dans notre série comme dans celle de Prost, la différence du score de un point était supérieure à celle d'au moins deux points [64].

La concordance dans notre série était de 70.21%, une sous-stadification de 25.53% et une sur-stadification de 4.25% avec un coefficient de concordance Kappa de 0.36. La moins bonne corrélation notée était celle du groupe bien différencié avec une concordance de 50% et une sous stadification de 50%.

En effet, des résultats similaires ont été précédemment décrits dans la littérature. Néanmoins, d'autres études ont rapporté des résultats différents :

En Angleterre, Bott et al. ont trouvé sur une série de 628 patients une concordance de 60%, une sous-stadification de 29%, une sur-stadification de 11% et un coefficient de concordance Kappa de 0.40 [65].

Lattouf et al. ont mis en évidence sur une série plus large de 393 patients une concordance de 69 % avec 21 % de sous-stadification, 10% de sur-stadification et un coefficient de concordance Kappa de 0.30 [66].

Mian et al. ont démontré sur une série de 426 patients une corrélation de 67% avec 25% de sous-stadification, 8% de sur-stadification et un coefficient de concordance Kappa de 0.43 [67].

Une étude faite par San Francisco et al., sur une série de 466 patients, a objectivé une concordance de 74% : une sous-stadification dans 17% des cas, une sur-stadification dans 9% des cas et un coefficient de concordance Kappa de 0.43 [68].

Chun et al. ont rapporté, sur une série de 4789 patients, une corrélation de 66% avec 6% de sous-stadification, 28% de sur-stadification et un coefficient de concordance Kappa de 0.60 [69].

Au Japon, Tomioka et al. ont objectivé sur une série de 223 patients une concordance de 61%, une sous-stadification de 21%, une sur-stadification de 17% et un coefficient Kappa de 0.37 [70].

Tableau 12: Précision du grade de Gleason biopsique

Auteur	Année de publication	Lieu	Nombre de patients	Score Identique	Sous-stadification	Sur-stadification	Kappa
Lattouf	2002	Monreal QC, CN	393	69%	21%	10%	0.30
San Francisco	2003	BI Deaconness, MA	466	74%	17%	9%	0.34
Bott	2005	London, UK	628	60%	29%	11%	0.40
Chun	2006	Italie, Allemagne, Texas	4789	66%	6%	28%	0.40
Mian	2006	Albanie, NY	426	67%	25%	8%	0.43
Tanioka	2006	Asahi, Japon	223	61%	21%	17%	0.37
Notre étude	2015	Meknès, Maroc	47	70%	26%	4.25%	0.36

La corrélation parfaite entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce opératoire dans notre travail était presque identique à celle de Lattouf et Mian, supérieure à celle de Chun et inférieure à celle de San Francisco. Le coefficient de concordance Kappa, dans la majorité des études précédemment citées, correspond à une valeur faible.

Il existe de nombreuses raisons pour lesquelles le score de Gleason varie entre la biopsie et la pièce de prostatectomie :

En premier lieu, la quantité de tissu prélevé par la biopsie est faible. Une carotte de 20mm prélevée par une aiguille 18 gauge ne représente que 0,04% du volume

d'une prostate de 40 ml. Bostwick a rapporté que le score de Gleason à la biopsie de prostate par une aiguille 18 gauge réalisée chez 316 patients était identique à celui de la pièce de prostatectomie seulement dans 35% des cas [71]. La revue de la littérature montre par ailleurs 2 périodes distinctes. La première, qui correspond à l'utilisation des aiguilles 14 gauge, se caractérise dans diverses séries par une concordance satisfaisante entre les deux scores de Gleason. La deuxième période, celle de l'utilisation des aiguilles 18 gauge pour les biopsies échoguidées, se distingue par la diminution du volume du prélèvement de 50%, ce qui explique une moins bonne concordance. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre l'erreur dans le score à la biopsie et le volume de la prostate, son poids, le taux de PSA [71–73] ou le nombre de carottes. Des modèles de biopsie de saturation ont été évalués pour voir si la concordance de Gleason entre la biopsie et la pièce de prostatectomie pouvait être améliorée avec l'augmentation du nombre de carottes. La plus grande étude [69], comprenant 4789 patients n'a trouvé aucune différence dans la précision du Gleason concernant la stadification des patients sur la base du nombre de carottes à la biopsie (≤ 10 biopsies).

Par ailleurs, on note aussi l'inexactitude de la technique de biopsie transrectale écho-guidée [74, 75], le caractère multifocal des tumeurs prostatiques mal représenté sur l'échographie et leur hétérogénéité (90% d'entre elles ont plus de 3 grades, 15% plus de 4 grades) qui peuvent influencer la précision du score de Gleason.

Une autre explication de la majoration du grade est la maturation du cancer dans la période préopératoire à partir de la biopsie jusqu'au moment de l'exérèse chirurgicale. Cependant, Freedland et al. [76] ont montré que le retard entre la biopsie et la chirurgie n'était pas associé à une majoration du grade de la maladie. En revanche, la diminution significative du grade de la biopsie à la pièce de prostatectomie est difficile à conceptualiser. Est-ce une tumeur de haut grade

naturellement transformée en tumeur de bas grade ? Il y a là, une rare possibilité que la biopsie ait excisé le cancer de haut grade, laissant le patient avec seulement la maladie de bas grade.

Une autre explication plausible de la majoration, ou de la diminution du grade concerne la note «tertiaire» du Gleason. Un motif tertiaire représentant moins de 5% du tissu peut être présent, mais non inclus dans le score de Gleason standard. Certains ont proposé que, si un motif tertiaire de 4 ou 5 est présent, il doit être signalé comme un nombre tertiaire sur le score de Gleason biopsique, même quand il représente moins de 5% de la tumeur [77]. Les mêmes auteurs ont trouvé que ce nombre supérieur a une signification pronostique à corrélérer avec une maladie de stade élevé, en particulier dans les tumeurs de bas grade. Cependant, dans notre série, nous n'avons pas enregistré de grade de Gleason tertiaire. Un modèle supérieur à la biopsie peut s'avérer être un motif primaire ou secondaire sur la pièce de prostatectomie et peut donc compter pour la majoration du grade. Alternativement, le concept du grade de Gleason supérieur peut aussi expliquer la diminution du grade. Les rapports actuels de biopsie fournissent le score de Gleason et le pourcentage d'envahissement tumoral pour chaque carotte de biopsie, ce qui peut conduire pour un patient à plusieurs scores de Gleason.

En analysant les résultats selon le groupe de différenciation, l'absence de concordance observée entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce opératoire peut être la conséquence d'un changement de groupe de score. En effet, le changement du score de Gleason entre les biopsies et la pièce opératoire peut faire passer le même patient dans un groupe de score supérieur ou inférieur. Malgré tout, une sous-évaluation par les biopsies du score de deux points et plus ne devrait pas avoir de répercussion sur le protocole thérapeutique, pourvu que le patient ne change pas de groupe de score. En revanche, dans certains cas, le changement de seulement

un point du score de Gleason peut faire changer le groupe de score et par conséquent modifier le protocole thérapeutique. Le classement des patients en trois groupes distincts (tumeur bien différenciée, moyennement et peu différenciée) permet une amplitude plus importante dans la prédiction du Gleason et est compatible avec l'interprétation clinique. Cette classification améliore la prédiction du score de Gleason définitif par les biopsies prostatiques [64, 78, 79]. Avec ce critère de différenciation, le degré de précision était passé de 37% à 72% dans l'étude de Prost [64].

Enfin, la reproductibilité du score de Gleason est mauvaise lors d'analyses itératives par le même ou par d'autres anatomopathologistes. Elle peut être améliorée par l'examen pathologique centralisé dans un centre tertiaire [64, 73]. Gleason lui-même rapporte une reproductibilité intra observateur uniquement de 50% en cas de relecture des lames. La reproductibilité inter observateur varie de 22 à 37% [80, 81]. Fernandes a montré qu'une tumeur bien différenciée sur la biopsie prostatique est un facteur prédictif faible d'une tumeur bien différenciée ou d'une tumeur localisée à la prostate après prostatectomie radicale. En revanche un cancer avec un score de Gleason élevé sur la biopsie prostatique est le plus souvent associé à une maladie extra-prostatique et à une tumeur peu différenciée sur la pièce de prostatectomie radicale [82].

Actuellement, plusieurs options de thérapie locale existent pour le cancer de la prostate (Radiothérapie, brachythérapie et Ablatherm). Nous croyons que l'inexactitude du score de Gleason biopsique à prédire le Gleason de la pièce de prostatectomie rend plutôt arbitraire le choix entre les multiples formes de radiothérapie sur la base d'un algorithme qui utilise le score de Gleason de la biopsie.

Cette étude démontre le manque global de précision de la biopsie prostatique dans la stadification du cancer de la prostate. Les limites du système actuel doivent

être bien comprises par les médecins et les patients pour rendre possible, les décisions thérapeutiques éclairées. En outre, il est important de quantifier rigoureusement les limites du système de stadification pour le cancer de la prostate afin que les techniques futures du diagnostic puissent être comparées précisément avec la norme actuelle. Espérons que l'utilisation d'une meilleure imagerie pour un guidage précis des biopsies prostatiques et l'incorporation de futurs biomarqueurs du cancer de la prostate, mèneront à un système de stadification plus précis pour le cancer de la prostate.

CONCLUSION

Le score de Gleason est un score histopronostique du cancer de la prostate. L'évaluation de ce dernier sur les biopsies prostatiques est un élément déterminant dans la discussion des options thérapeutiques. Cette évaluation ne permet pas de prédire l'évolution du cancer de la prostate. Ce système de classification a des limites significatives pour prédire avec précision le score de Gleason de la pièce de prostatectomie radicale.

Certes, notre étude a des limites qui sont : la taille de l'échantillonnage et l'hétérogénéité des malades et des anatomopathologistes. Cependant, nos résultats, proches de ceux de la littérature, suggèrent que le score de Gleason de la biopsie ne reflète qu'imparfaitement celui de la pièce opératoire.

Ces limites doivent être bien comprises lors de la détermination des stratégies thérapeutiques.

Dans l'espoir que des recherches futures améliorent les techniques de stadification actuellement reconnues, les médecins et les patients doivent prendre conscience de l'appréciation non définitive du score de Gleason biopsique à prédire l'agressivité de la tumeur prostatique dans le but d'une meilleure prise en charge.

RESUME

RESUME

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme. Sa prise en charge devient un enjeu de santé publique en raison du vieillissement de la population. Cette prise en charge dépend de plusieurs facteurs entre autres le score de Gleason dont la corrélation entre la biopsie et la pièce de prostatectomie n'est pas toujours garantie.

Nous avons fait une étude rétrospective concernant 47 patients traités pour cancer de la prostate par prostatectomie radicale entre Mars 2002 et Janvier 2015. Le recueil des données a été fait à partir des archives du service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès. Il nous a permis de faire une comparaison entre les scores de Gleason des biopsies et ceux des pièces des prostatectomies radicales. D'autres paramètres ont été évalués comme l'âge, le taux de PSA et la concordance des groupes de différenciation (bien, moyennement et peu différencié).

Dans notre série, le score de Gleason biopsique avait une précision globale de 70%, une sous-stadification de 25.5%, une sur-stadification de 4.2% et un coefficient de concordance Kappa de 0.36 avec une meilleure concordance constatée dans le groupe moyennement différencié.

Cette étude a démonté, comme dans la littérature, que le score de Gleason ne reflète qu'imparfaitement celui de la pièce opératoire. La présence d'une majoration ou diminution du score de Gleason témoigne du manque de précision de ce système de classification, d'où la nécessité d'une amélioration des techniques de stadification des tumeurs prostatiques à la biopsie.

ABSTRACT

Prostate cancer is the second leading cause of men's cancer mortality. Its management becomes a public health issue because of population's aging. This support depends on several factors including Gleason score which the correlation between biopsy and prostatectomy specimen is not always guaranteed.

Our retrospective study included 47 patients treated for prostate cancer with radical prostatectomy between March 2002 and January 2015. Data collection has been taken from the archives of Urologic Department of Military Hospital Moulay Ismail Meknes, has allowed comparing Gleason scores of needle biopsy to those of radical prostatectomy specimens. Other parameters were evaluated as age, PSA and correlation between differentiation groups (well, moderately and poorly differentiated).

In our study, biopsy Gleason score had an overall accuracy of 70%, sub-staging of 25%, on-staging of 4.25% and a Kappa coefficient of 0.36 with best concordance observed in the moderately differentiated group.

This study demonstrated, as in literature, that the biopsy Gleason score imperfectly reflects the one of radical prostatectomy specimens. The increase or decrease of the Gleason score shows the lack of precision in this classification system hence the need of improving the technical staging of prostate tumors on biopsy.

ملخص

يعد سرطان الموثة السبب الرئيسي الثاني للوفيات بالسرطان عند الرجال. يعتمد علاجه على عدة عوامل من ضمنها درجة غليسون حيث أن مقارنتها بين الخزعة وعينة استئصال الموثة أوضحت تفاوتاً بينهما.

لقد قمنا بدراسة رجعية حول 47 مريضاً خضعوا لاستئصال جذري للموثة بين مارس 2002

و يناير 2015.

مكننا جمع البيانات من أرشيف مصلحة أمراض المسالك البولية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل من مقارنة درجات غليسون الخزعات وعينات استئصال الموثة ومن تقييم العمر و معدل المستضد المحدد للموثة وكذا ارتباط مجموعات التباين (حسن، معتدل أو قليل التباين).

في دراستنا، كان هناك دقة شاملة بمعدل 70%، تحت التدرج بمعدل 25%، فوق التدرج

بمعدل 4.25% ومعدل كبا 0.36 مع ملاحظة أحسن انسجام في المجموعة معتدلة التباين.

لقد أظهرت دراستنا، كما الدراسات السابقة، أن درجة غليسون لا تعكس بشكل دقيق درجة

العينة المستأصلة، فإن ارتفاع أو انخفاض هاته الدرجة يعكس مدى نقص الدقة في نظام تدرج

غليسون. ومن هنا وجب تحسين التقنيات المستعملة في الخزعة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Campbell–Walsh Urology. – 10th edition 2012.
- [2]. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.. Cancer Statistics Review SEER, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). SEER Fact Sheets: Prostate. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. 2012–2013.
- [3]. Rebillard X, Grosclaude P, Leuret T, Patard JJ, Pfister C, Richaud P, et al. Incidence et mortalité projetées des cancers urologiques en 2010. Prog Urol. 2010; 20 Suppl 4: S211–4.
- [4]. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow–up study. J Natl Cancer Inst. 2010;102:950–8.
- [5]. Incidence des cancers à Rabat. 2006–2008. Edition 2012.
- [6]. Rouhi S. Registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires du service d’anatomie pathologique CHU Hassan 2 Fès, doctorat en médecine, Fès, Faculté de médecine et pharmacie, 2009, p 235.
- [7]. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. BJU Int 2002;90:162–73.
- [8]. Evans HS, Moller H. Recent trends in prostate cancer: incidence and mortality in Southeast England. Eur Urol 2003 ; 43 : 337–41
- [9]. Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A. Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie. Prog Urol 2005; 15: 255–9.
- [10]. Richard F, Botto H. Cancer de la prostate. EMC – Urologie 1993:1–0 [Article 18–560–A–10].
- [11]. Killer A, Devonec M. Anatomie de la prostate. EMC – Urologie 1993:1– 0 [Article 18–500–A–10].

- [12]. Seisan T, Rouprêt M, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Progrès en urologie*. 2012; 22 : S2-S6.
- [13]. Debre B. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé. n° 318 Senat, n° 1582 Assemblée Nationale. *Prog Urol* 2000; 10: 857-95.
- [14]. Cussenot O, Tassin G. Le point sur la prédisposition génétique pour le cancer de la prostate. *Cancer* 2015; 102: 53-56
- [15]. Tassin G, Latil A, Valeri A et al. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe.. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001 Fev; 9(2): 135-142.
- [16]. Lamy PJ. Cancer de la prostate : les niveaux de preuve des biomarqueurs de la détection précoce. *Médecine nucléaire*. P. 14-17 – février 2014.
- [17]. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009 Mai; 73(5 Suppl): S4-10.
- [18]. Hsing AW, Sakoda LC, Chua SJ. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep 1; 86(3): 843S-857.
- [19]. Chang IH, Ahn SH, Han JH et al. The clinical significance in healthy men of the association between obesity related plasma hemodilution and tumor marker concentration. *J. Urol*. 2009 Fev; 181(2): 567-572; discussion 572-573.
- [20]. Eléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate ANAES., Document à l'usage des professionnels de santé, Recommandations. 2004 Sep.
- [21]. Eisinger F, Tassin G, Azzouzi A, Gravis G, Rossi D, Cussenot O. Pharmacoprévention et nutri-prévention des cancers de la prostate. *Bulletin du cancer*. P. 497-507 – 2013.

- [22]. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA.. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56: 4108- 10.
- [23]. Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2038-44.
- [24]. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *UrolClin North Am* 2003; 30: 209-17.
- [25]. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells . *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1881.
- [26]. Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase *Cancer Res* 1999; 59: 2115-20.
- [27]. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 553-7.
- [28]. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 391-8.
- [29]. Miller EC, Giovannucci E, Erdman Jr JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk *Urol Clin North Am* 2002; 29: 83-93.
- [30]. Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 67- 70.

- [31]. Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen years follow-up of the prospective Basel study. *Prostate* 1999; 38: 189–98.
- [32]. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 440–6.
- [33]. Rundle A, Neugut AI. Obesity and screening PSA levels among men undergoing an annual physical exam. *The Prostate*. 2008 3; 68(4): 373–380.
- [34]. Hsing AW, Chu LW, Stanczyk FZ. Androgen and Prostate Cancer: Is the Hypothesis Dead? *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2008 Oct; 17(10): 2525– 2530.
- [35]. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, et al.. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2009 Avr 15;169(8): 937– 945.
- [36]. Perrin.P. Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre ». EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie. 18–560–A–21, 2006.
- [37]. Boccon–Gibod L. Cancer de la prostate: stratégie diagnostique et thérapeutique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris) ; AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5–0692, 1998, 7p.
- [38]. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry Mj. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280: 975–80.

- [39]. Labrie F, Canola B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 1999; 3:83–91.
- [40]. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.. Prostate–Cancer Mortality at 11 Years of Follow–up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981– 990.
- [41]. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL. Mortality Results from a Randomized Prostate–Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310–1319.
- [42]. Maréchal J.M. La prostatectomie radicale : Historique. *Prog Urol*, 1994; 4,5 : 739– 739.
- [43]. Roy C. Cancer de la prostate : forme commune Feuillet de Radiologie, 2005, 45, n° 5, 323–344 © Masson, Paris 2005
- [44] Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, et al.. Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* (2007), 17, 1159– 1230
- [45] Salomona L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, Mongiat–Artus P, Peyromaure M, Ploussard G, Renard–Penna.R, Rozet F, Azriac D, Coloby P, Molinié V, Ravery V, Rebillard X, Richaud.P, Villersb.A, Soulié.M et les membres du CCAFU. Recommandations en onco–urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate *Progrès en Urologie* (2013), Suppl. 2 S69–S102.
- [46] Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. *Annales d’urologie* 38 (2004) ; 187–206
- [47] Etats précancéreux de la prostate. Société canadienne du cancer www.cancer.ca (en ligne. Disponible sur <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/precancerous-conditions/?region=qc>) page consultée le 09/03/2015

- [48]. Younes P, Descazead A. Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie. *Annales d'urologie* 2007 ; 41 : 59–63.
- [49]. Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al.. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. 2010 ; 20 : 217– 252.
- [50] Vilain D, Haweg A, Tainturier C. Le point sur la scintigraphie osseuse dans les cancers urologiques de l'adulte. *Progrès en Urologie* (2008), Suppl. 7, S202–S207.
- [51] Qarro A, Ghoundale O, Bazine K, Asseban M, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, Beddouch A, Lezrek M, Alami M. Score de Gleason des biopsies prostatiques et celui des pièces de prostatectomies: Quelle corrélation?. *African Journal of Urology* (2012) 18, 183–188.
- [52] Boccon-Gibod LM, Dumonceau O, Toublanc M, Ravery V, Boccon-Gibod LA. Micro focal prostate cancer: a comparison of biopsy and radical prostatectomy specimen features. *Eur Urol.* 2005; 48: 895–899.
- [53] Kim SC, Jeong I, Song C, Hong JH, Kim CS. Biochemical Recurrence-Free and Cancer-Specific Survival after Radical Prostatectomy at a Single Institution. *Korean J Urol.* 2010 ; 5 :836–42.
- [54] Khiari R, Ghobel J, Dridi M, Maarouf J, Bnerais N, Ghozzis. Résultats carcinologiques et fonctionnels de 50 prostatectomies radicales consécutives. *La tunisie médicale.* 2011; 89 :703–708.
- [55] Peko JF, Odzebe AWS, NSonde-Mlanda J, Bambara A T, Ngolet A. Cancer de la prostate : corrélation des scores de Gleason entre les biopsies et les pièces opératoires. *Prog Urol,* 2011, 21, 9, 615–618.
- [56] Roberts WW, Platz EA, Walsh PC. Association of cigarette smoking with extraprostatic prostate cancer in young men. *J Urol.* 2003 Feb; 169 (2): 512–6.

- [57] Davenport.D.L, Boxe.E.A, Henderson.W.G, Khuri.S.F, Mentzer.R.M. Jr. National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) Risk Factor can be used to Validate American Society Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA PS) levels. *Ann Surg.* 2006; 243: 636–644.
- [58] Forrest.J.B, Rehder.K, Cahalan.M.K, Goldsmith.C.H. Multicenter study of general anesthesia. 3. Predictors of severe perioperative adverse outcomes. *Anesthesiology.* 1992; 76(1): 3–15.
- [59] Amégbor K, Yao Seddoha T, Tenguéb K, Songne–Gnamkoulambab B, Napo–Kouraa G, Jamesc K. Epidémiologie et histopronostic du cancer de la prostate auTogo : à propos de 202 cas diagnostiqués au laboratoire d’anatomie pathologique du CHU Tokoin de Lomé. *Prog Urol.* 2009; 19 : 112–115.
- [60] Filella X, Molina R, Ballesta AM, Gil MG, Allepuz C, Rioja LA, et al.. Value of PSA in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms. Results of a multicentre study. *Eur J of cancer.* 1996; 32: 1125–1128.
- [61] DelongChamps NB, Peyremaure M, Kpatcha F, Beuvon F, Legrand G, Zerbib M. Cancer de la prostate de stade pT3N0 traité par prostatectomie radicale en monothérapie : résultats carcinologiques et facteurs prédictifs de récurrence. *Prog Urol.* 2012 ; 22 : 100–105.
- [62] Turpin–Wendling F, Sahnoun A, Pariente A, Pariente JL, Ferriere JM, Le Guillou M. Résultats carcinologiques de 117 prostatectomies radicales consécutives. *Prog Urol.* 2005; 15: 30–35.
- [63]. Yves Allory. Difficultés d’interprétation des biopsies Prostatiques *Annales de pathologie* (2012) 32, 141—144
- [64] Prost J, Gros N, Bastide C, Bladou F, Serment G, Rossi D. Corrélation entre le score de Gleason des biopsies prostatiques et celui de la pièce de prostatectomie radicale. *Prog Urol* 2001; 11:45—8.

- [65] Bott SR, Freeman AA, Stenning S, Cohen J, Parkinson MC. Radical prostatectomy: pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time. *BJU Int* 2005; 95: 34–9.
- [66]. Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology?. *BJU Int* 2002; 90: 694–8.
- [67]. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006; 67: 379–83.
- [68]. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169: 136–40.
- [69]. Chun FK, Briganti A, Shariat SF, et al. Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation. *BJU Int* 2006; 98: 329–34.
- [70] Tomioka S, Nakatsu H, Suzuki N, Murakami S, Matsuzaki O, Shimazaki J.. Comparison of Gleason grade and score between preoperative biopsy and prostatectomy specimens in prostate cancer *Int J Urol* 2006; 13: 555–9.
- [71]. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Path* 1994; 18: 796–803.
- [72]. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al.. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995–1000.
- [73] Tsivian M, Sun L, Mouraviev V, Madden JF, Mayes JM, Moul JW, et al.. Gleason score grading and their effect in predicting outcome after radical prostatectomy. *Urology* 2009; 74: 1090–3.

- [74]. Douglas TH, McLeod DG, Mostofi FK, Mooneyhan R, Connelly R, Moul JW, et al.. Prostate-specific antigen-detected prostate cancer (stage T1c): an analysis of whole-mount prostatectomy specimens. *Prostate* 1997; 32: 59-64.
- [75]. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001; 87: 66-9.
- [76]. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Presti Jr JC, Terris MK. Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 1298-302.
- [77]. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 394-8.
- [78]. Bulbul M, El-Hout Y, Haddad M, Tawil A, Houjaj A, Bou Diab N, et al. Pathological correlation between needle biopsy and radical prostatectomy specimen in patients with localized prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2007; 1: 264-6.
- [79]. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Sebo TJ, et al.. The impact of discordance between biopsy and pathological Gleason scores on survival after radical prostatectomy *J Urol* 2009, 18: 95-104.
- [80] Gleason DF, Mellinger GT. The veterans administration cooperative urological research group: prediction of prognosis for prostatic carcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 2002, 167(2 Pt 2): 953-8.
- [81]. Newell KJ, Amrhein JF, Desai RJ, Middlebrook PF, Webster TM, Sawka BW, et al.. Prostate gland biopsies and prostatectomies: an Ontario community hospital experience *Can Urol Assoc J* 2008; 2: 518-23.

- [82]. Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate? Br J Urol 1997; 79: 615-7.