

Abréviations :

AEG	: Altération de l'état général.
CAM	: Molécule d'adhésion cellulaire
CaP	: Cancer de la prostate
CPmRC	: Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration
CPRC	: Cancer de la prostate résistant à la castration
EAU	: European Association of Urology
ECOG score	: Eastern Cooperative Oncology Group score.
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
HAS	: Haute autorité de santé
HMMI	: Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
IGF	: Insuline growth factor
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LH-RH	: Luteinizing hormone- releasing hormone
MEC	: Matrice extra-cellulaire
PSA	: Prostate specific antigen
PSADT	: Temps de doublement du PSA
PSAV	: Vitesse du PSA
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCRC	: Registre des cancers de la région de Casablanca
RECIST	: Response evaluation criteria in solid tumors
RR	: Risque relatif
RTUP	: Résection transurétrale de la prostate
SERM	: Selective receptor modulator
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TR	: Toucher rectal
UV	: Ultraviolet

Liste des figures

Figure 1 : Situation de la glande prostatique. (Prog Urol, 2012 , 22 , S2- S6 , suppl. 1)

Figure 2 : Morphologie de la prostate d'après Netter. (Netter F.H, M.D. *Atlas d'Anatomie Humaine*. Masson, édition 2004.)

Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal.

Figure 4 : Rapports de la prostate. (Atlas d'anatomie Humaine : Planche 358)

Figure 5 : Vascularisation artérielle de la prostate face et profil. (Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 374)

Figure 6 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme. (Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 375)

Figure 7 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (d'après Gil Vernet).

Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique.
(Gilles Furelaud, Bernard Calvino, *Cybernétique et physiologie*).

Figure 9 : Diagramme d'incidence des différents cancers dans le monde.
(GLOBOCAN 2012).

Figure 10 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (statistiques année 2000) (<http://www.dep.iarc.fr>).

Figure 11 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate (d'après Cussenot).

Figure 12 : Limites anatomiques du curage ganglionnaire (Curage ganglionnaire du cancer de la prostate : Association française d'urologie).

Figure 13 : Acteurs moléculaires impliqués dans le processus métastatique osseux du CaP. Adapté de (Roodman GD, et al., 2004 - Morrissey C, Vessella RL, 2007).

Figure 14 : Histoire naturelle du cancer de la prostate

(Oudard Congrès de la Société Française de Cancérologie Privée 2012)

Figure 15 : Vue sagittale du bassin montrant la position intra-rectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Vessie (Ve).

Figure 16 : Schéma de 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement.

Figure 17 : IRM corps entier et métastases osseuses. Segments rachidien (A) et pelvien (B) de l'acquisition corps entier (les autres segments ne sont pas montrés). Multiples foyers secondaires (flèches) détectés sur le rachis et le promontoire à la fois sur la séquence en diffusion et sur la séquence en T1.

Figure 18 : Cellule prostatique normale.

Figure 19 : Aspect histologique du CaP de grade de Gleason 1 à 5.

Figure 20 : Stades TNM du cancer de la prostate.

Figure 21 : Action des différents traitements antihormonaux

(PIERRE-OLIVIER BOSSET, ALEXANDRE DE LA TAILLE : TUMEURS DE LA PROSTATE).

Figure 22 : Distribution des patients en fonction de leur tranche d'âge.

Figure 23 : Distribution des patients en fonction du toucher rectal.

Figure 24 : Répartition des patients selon la symptomatologie.

Figure 25 : Fréquence des symptômes urinaires chez les patients.

Figure 26 : Distribution des patients en fonction du score d'ECOG.

Figure 27 : Répartition des patients en fonction du taux du PSA.

Figure 28 : Répartition des patients selon le score de Gleason.

Figure 29 : Scintigraphie osseuse montrant des localisations secondaires.

Figure 30 : Répartition des patients en fonction du traitement reçu.

Figure 31 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge (données SEER [Surveillance, Epidemiology and End Results Program] et NCI [National Cancer Institute]).

Figure 32 : Âge moyen.

Figure 33 : Pourcentage des patients ayant plus de 70 ans.

Figure 34 : Comparaison des résultats du TR selon les différentes études.

Figure 35 : Comparaison de la fréquence de réalisation de l'IRM pelvienne selon les différentes études.

Figure 36 : Extension extra-prostatique postéro-latérale droite.

Figure 37 : Comparaison de la fréquence de réalisation de la TDM TAP selon les différentes études.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Incidence du cancer de la prostate chez l'homme, RCRC, 2005 – 2007.

Tableau 2 : Performances du toucher rectal et du dosage de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate.

Tableau 3 : Indications des biopsies prostatiques en fonction des taux de PSA-T et PSA du rapport L/T (Toucher rectal non suspect).

Tableau 4 : Classification histologique de Gleason.

Tableau 5 : Traitement du cancer métastatique au stade homono-naïf.

Tableau 6 : Traitement du cancer métastatique au stade de résistance à la castration.

Tableau 7 : Répartition des patients en fonction de la classification TNM.

Tableau 8 : Répartition des patients selon le type d'hormonothérapie reçu et leur pourcentage.

Tableau 9 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte du cancer de la prostate.

Tableau 10 : Comparaison du taux moyen de PSA selon les différentes études.

Tableau 11 : Comparaison du score de Gleason moyen et pourcentage de Gleason \geq 7 selon les séries.

Tableau 12 : Le pourcentage des métastases osseuses du cancer prostatique selon les séries.

Tableau 13 : Comparaison du pourcentage de la classification TNM selon les séries.

Tableau 14 : Répartition des patients selon le score d'ECOG dans les différentes séries.

Tableau 15 : Répartition des patients en fonction du traitement reçu selon les séries.

Tableau 16 : Pourcentage des traitements par chimiothérapie et radiothérapie associés à l'hormonothérapie selon les séries.

SOMMAIRE

I- Introduction.....	12
II- Rappels.....	13
A- Rappel anatomique et physiologique.....	13
1- Anatomie de la prostate.....	14
a- Situation	14
b- Morphologie et configuration externe.....	15
c- Configuration interne.....	17
2- Anatomie zonale de la glande prostatique.....	17
3- Rapports de la prostate.....	19
4- Vascularisation	22
a- Vascularisation artérielle	22
b- Retour veineux.....	24
c- Drainage lymphatique	24
5- Innervation	26
B-Physiologie de la prostate.....	28
III- Cancer de la prostate :	31
A- Epidémiologie :	31
1- Prévalence	31
2- Incidence.....	32
3- Mortalité.....	33
B- Facteurs de risque :	35
1- Âge	35
2- Origine ethno-géographique	35
3- Facteurs familiaux et hérédité.....	35
4- Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance.....	37
5- Facteurs environnementaux, alimentaires et autres facteurs.....	38

a- Aliments à risque	38
b- Aliments protecteurs	39
b.1- Polyphénols du thé vert	39
b.2- Phyto-estrogènes	39
b.3- Lycopène	39
b.4- Sélénium	40
b.5- Vitamine E	40
C- Histoire naturelle du cancer de la prostate :	41
1- La phase de cancer occulte	42
2- La phase de cancer localisé	42
3- Le cancer métastatique :	44
a- Métastases ganglionnaires	44
b- Métastases hématologiques (osseuses)	45
D- Moyens diagnostiques :	48
1- Dépistage et détection précoce	48
2- Diagnostic clinique :	50
a- Signes fonctionnelles	50
b- Toucher rectal	50
c- Examen physique	51
3- Diagnostic biologique	52
a- Dosage PSA total sérique	52
b- Densité PSA	52
c- Cinétique du PSA : Vitesse et temps de doublement	52
d- Rapport PSA libre/ PSA total	53
e- Autres marqueurs : proPSA/PhiPSA, PCA3	53
4- Biopsie de la prostate :	54

a- Indications	54
b- Modalités de réalisation	55
c- Technique.....	56
d- Premières biopsies	57
e- Biopsies itératives	57
5- Diagnostic de certitude :	58
6- Imagerie	58
a- Echographie.....	58
a.1- Echographie sus-pubienne	58
a.2- Echographie endorectale.....	58
b- IRM pelvienne :	58
c- TDM TAP.....	59
d- Scintigraphie osseuse.....	59
e- IRM corps entier.....	60
f- "Pet scan	62
7- Stade TNM et grade histopronostiques :	62
a- Score de Gleason	62
b- Stade TNM	65
b.1- Classification clinique.....	65
b.2- Classification anatomopathologique	69
E- Principes thérapeutiques du cancer métastatique de la prostate hormono-naïf.	70
1- But	70
2- Moyens.....	70
a- Hormonothérapie.....	70
b- Hormono-chimiothérapie.....	72
c- Radiothérapie externe	73

d- Traitement des métastases osseuses dans le cancer de la prostate	73
e- Soins palliatifs et soins de supports.....	74
3- Indications :.....	75
IV- Matériel et méthodes :.....	76
A- Type d'étude :.....	76
B- Critères d'inclusion et d'exclusion	77
1- Critères d'inclusion :.....	77
2- Critères d'exclusion	77
3- Population retenue :.....	77
C- Recueil des données :.....	77
D- Analyse statistiques :.....	77
V- Résultats :.....	78
A- Caractéristiques démographiques :.....	78
B- Caractéristiques cliniques :.....	79
1- Toucher rectal	79
2- Circonstances de découverte.....	80
C- Caractéristiques pronostiques :	82
1- Etat général : Performance status	82
2- Le taux du PSA.....	83
3- Score de Gleason	84
4- Résultats du bilan d'extension :	84
a- L'imagerie par résonance magnétique :	84
b- La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne	85
c- La scintigraphie osseuse	85
d- Stade TNM	86
D- Traitements reçus :.....	87

E- Résumé des résultats :.....	88
VI- Discussion et comparaison avec la littérature :.....	89
A- Âge :	89
B- Les facteurs cliniques	92
1- Le toucher rectal.....	92
2- Circonstances de découverte.....	93
C- Les facteurs pronostiques :.....	96
1- PSA.....	96
2- Score de Gleason	98
D- Bilan d'extension :.....	100
1- IRM pelvienne	100
2- TDM TAP	102
3- Scintigraphie osseuse	103
E- Le Stade TNM	104
F- Score ECOG : Performance status	106
G- Traitements reçus :.....	106
1- Hormonothérapie exclusive.....	106
2- Hormono-chimiothérapie.....	107
3- Hormonothérapie-radiothérapie	108
VII- Conclusion.....	109
Résumé.....	110
Annexes.....	115
Bibliographie	119

I-Introduction

Le cancer prostatique (CaP) constitue un problème de santé publique dans le monde. Les registres du cancer des villes de Rabat (2006-2008) et de Casablanca (2004-2007) ont révélé que le CaP était la deuxième malignité la plus courante chez l'homme marocain (10,5-15,5%) après le cancer du poumon (19,1-22,1%). [1]

Les taux d'incidence standardisé selon l'âge et le taux de mortalité standardisé selon l'âge du CaP au Maroc (18,5 pour 100 000 et 12,9 pour 100 000, respectivement, selon les données de GLOBOCAN 2012 [2]) ont constamment augmenté au cours de la dernière décennie et sont parmi les plus élevées au Moyen-Orient et en Afrique du Nord.

La vulgarisation de l'usage du dosage du taux de PSA et du toucher rectal (TR) pour le dépistage du CaP dans les pays occidentaux a permis de diagnostiquer cette maladie le plus souvent à un stade précoce où un traitement curatif est possible et encore efficace [3]. Contrairement au Maroc, où le diagnostic du CaP est fréquemment fait à un stade avancé voire métastatique dans 50 à 75% des cas [4-5].

C'est à travers une analyse rétrospective des données cliniques et pronostiques de 52 patients ayant subi une biopsie de la prostate, diagnostiqués et traités par hormonothérapie au service d'urologie et d'oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI), que nous allons établir le profil clinique et pronostique du cancer métastatique de la prostate au moment du diagnostic chez l'homme marocain afin de réaliser un « audit » de la stratégie de dépistage du CaP dans notre pays.

II- Rappels

A. Rappel anatomique et physiologique

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires. Elle mesure environ 3 cm en longueur et 4 cm en largeur pour une épaisseur de 2,5 cm et pèse entre 15 et 25 grammes à l'âge adulte, lorsqu'elle est saine [6].

Avec les vésicules séminales, la prostate joue un rôle essentiel dans la synthèse et l'émission du liquide spermatique. Elle contribue plus indirectement au cycle miction-contenance par sa composante musculaire lisse, ses rapports étroits avec l'urètre qui la traverse, le col vésical, le sphincter urétral intrinsèque et les structures de maintien de la vessie (ligaments pubo-vésicaux et aponévrose pelvienne) [7].

La prostate est entourée par des pédicules vasculonerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artères pudendales accessoires et plexus veineux de Santorini).

Avec le vieillissement, les modifications anatomiques de la glande prostatique sont parfois à l'origine de troubles urinaires et de dysfonctions sexuelles responsables d'une diminution de la qualité de vie [8,9].

L'organisation, la topographie et les rapports anatomiques de la prostate sont des éléments importants pour comprendre son rôle combiné tant dans la sphère génitale que dans la sphère urinaire. Ceci est inéluctable pour les étapes diagnostiques et thérapeutiques qui constituent le quotidien du clinicien.

1. Anatomie descriptive :

a. Situation : (figure 1)

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal :

- au-dessous de la vessie
- au-dessus du plancher périnéal
- en avant du rectum entre les muscles élévateurs de l'anus de chaque côté en arrière de la symphyse pubienne.

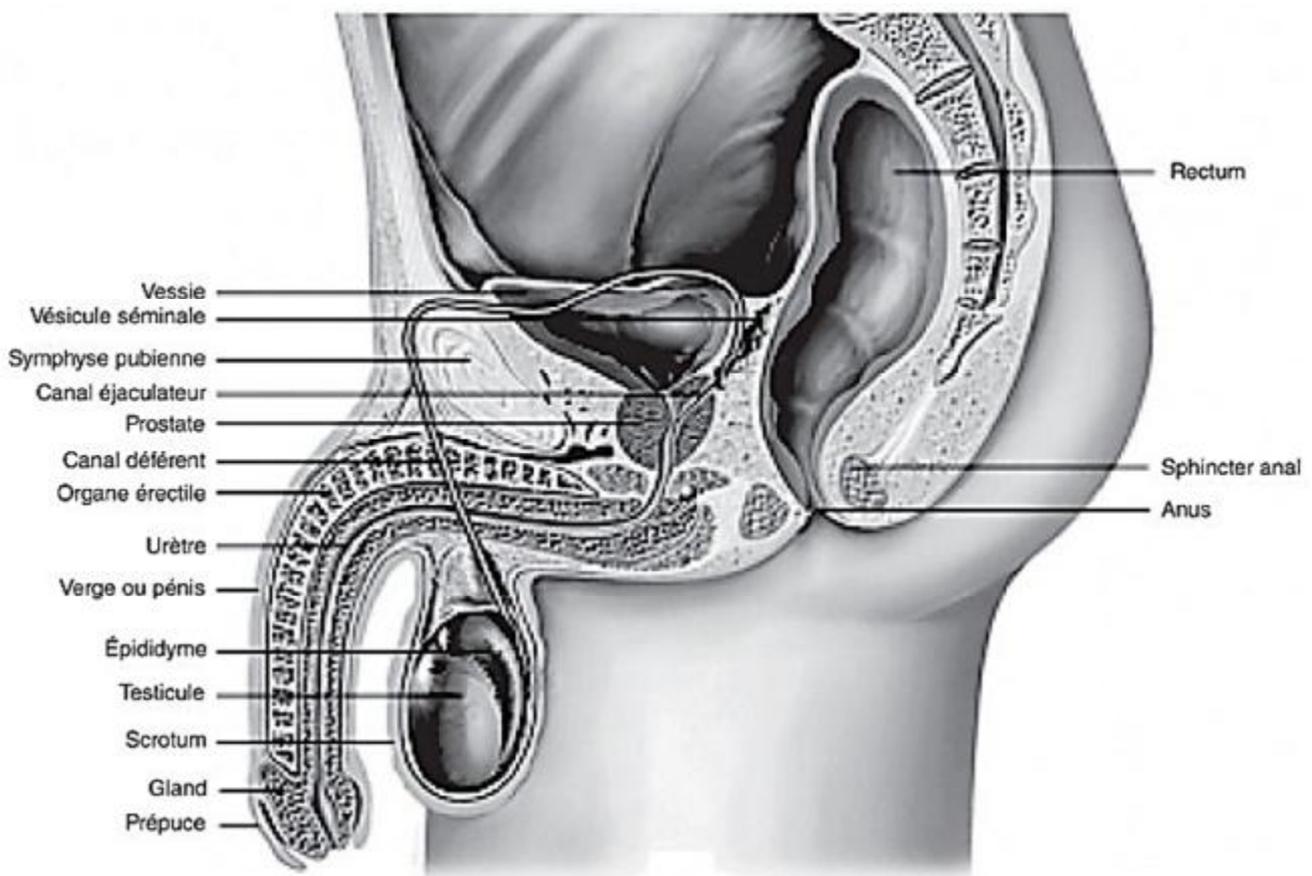


Figure 1 : Situation de la glande prostatique.

(Prog Urol, 2012 , 22 , S2- S6 , suppl. 1)

b. Morphologie et configuration externe : (Figure 2)

Elle a une forme d'une châtaigne ou d'un cône aplati d'avant en arrière, à sommet inférieur, son axe est oblique en bas et en avant.

Sa couleur varie en fonction de son activité du gris blanchâtre au rose pâle voir, rouge.

On lui décrit 4 faces, une base et un sommet.

- les faces se distinguent en :

- ü Face antérieure : aplatie et verticale

- ü Face postérieure : plus oblique et plus convexe, avec une compression médiane la divisant en 2 lobes latéraux. Elle répond au rectum par l'intermédiaire du fascia de Denonvilliers. Le TR permet alors d'apprécier la morphologie de cette face.

- ü 2 Faces latéraux : Grandes et arrondies.

- Base : Supérieure traversée par un sillon transversal qui divise la glande en 2 portions :

- ü Ventrale : versant vésical

- ü Dorsale : versant séminal (répondant aux canaux différents et aux vésicules séminales)

- Sommet ou bec : Inférieur d'où émerge l'urètre, il est au contact du diaphragme uro-génital et recouvert du sphincter de l'urètre.

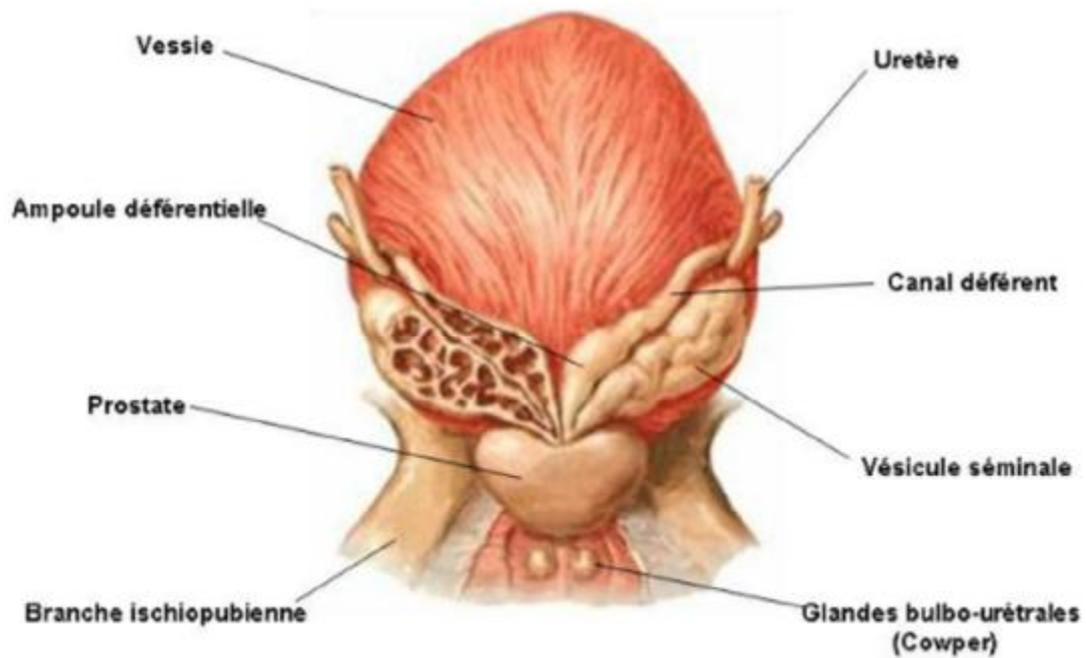


Figure 2 : Morphologie de la prostate d'après Netter

(Netter F.H, M.D. *Atlas d'Anatomie Humaine*. Masson, édition 2004.)

c. Configuration interne :

La prostate est entièrement enveloppée d'une capsule conjonctive, mince et adhérente qui envoie en profondeur de nombreuses cloisons entre les lobules qui se rassemblent en un certain nombre de masses glandulaires formant « les lobes prostatiques ». Plusieurs canaux la traversent tels que l'urètre et les canaux éjaculateurs.

Les lobes se différencient de façon classique en :

- 1 lobe antérieur, pré-urétral : il est réduit.
- 2 lobes latéraux : en arrière de l'urètre, en arrière des voies spermatiques.
- 1 lobe médian : ou pré-spermatique, situé en avant des canaux éjaculateurs.

Les lobes glandulaires sont formés par 30 à 40 glandes prostatiques.

2. Anatomie zonale de la glande prostatique : (Figure 3)

Selon le modèle anatomique de Mc Neal 1968 [10,11,12], la prostate est répartie en quatre zones :

- la zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal 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.
- La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, 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.
- La zone périphérique, 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.

- La dernière zone est le stroma fibre-musculaire antérieur 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.

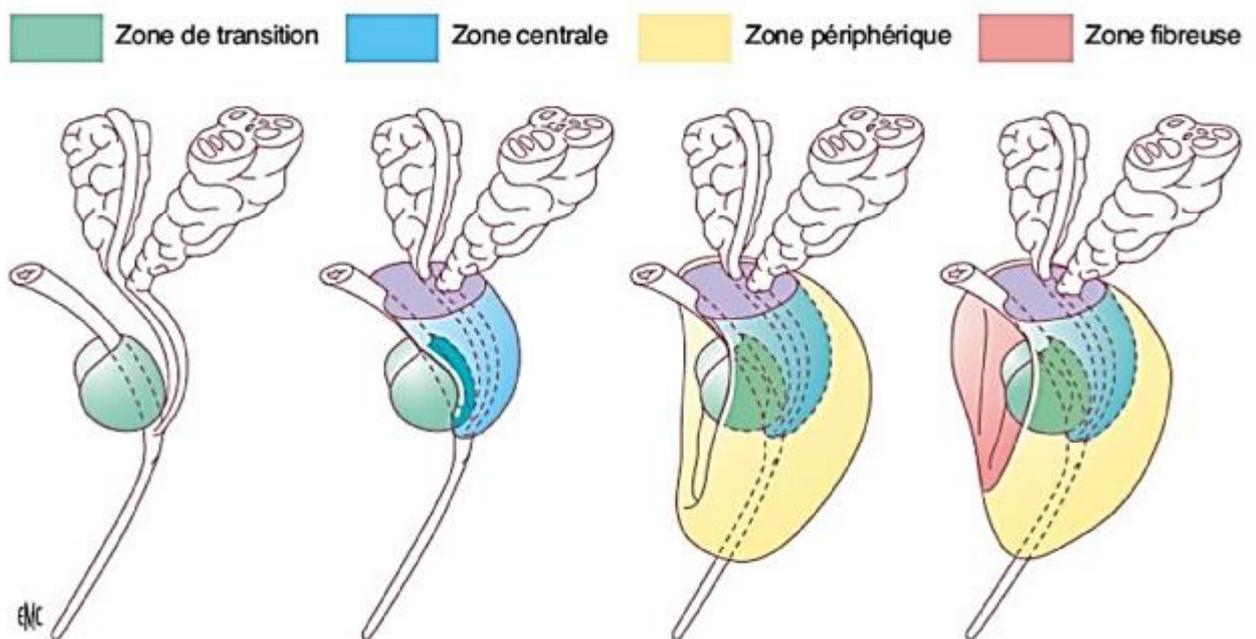


Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal.

3. Rapports de la prostate : (figure 4)

Les rapports de la prostate doivent être étudiés à l'intérieur et à l'extérieur de la loge.

- La loge de la prostate :

La prostate est contenue dans une loge dont les parois cellulo-fibreuses sont constituées par :

- ü En avant : le fascia pré-prostatique qui se termine en haut dans les ligaments pubo-prostatiques.

- ü En bas : le ligament transverse du pelvis.

- ü En arrière : l'aponévrose recto-vésicale la sépare du rectum et se soude latéralement aux lames sacro-pubiennes.

- ü Latéralement : la partie basse des lames sacro-pubiennes qui descendent jusqu'à l'aponévrose moyenne du périnée et remonte en haut sur les flancs de la vessie.

- ü En haut : la vessie et par le tissu conjonctif fibreux qui unit cet organe à la base de la prostate.

- ü En bas : le plan moyen du périnée.

- Rapports de la prostate à l'intérieur de la loge prostatique :

La prostate entre en rapport avec :

- ü La portion prostatique de l'urètre

- ü Le muscle sphincter lisse de l'urètre.

- ü La partie supérieure péri-prostatique du muscle sphincter, strié de l'urètre.

- ü Les éléments veineux péri-prostatiques représentés par la convergence des veines vésicales antérieure et dorsale de la verge.

Cette convergence forme le plexus de Santorini

- Par l'intermédiaire de la loge prostatique, la prostate entre en rapport avec

ü En avant :

- ✓ La partie inférieure de la symphyse pubienne
- ✓ Une vessie rétro-symphysaire
- ✓ Une ou 2 veines graisseuses
- ✓ Des artères graisseuses et rétro-symphysaire (branches collatérales de l'artère honteuse interne)
- ✓ Le plexus de Santorini
- ✓ Le muscle sphincter de l'urètre
- ✓ Quelques veines pré-prostatiques

ü Latéralement : Le muscle releveur de l'anus.

ü En arrière : le rectum, les vésicules séminales, la terminaison des déférents et les pédicules vasculo-nerveux.

ü En haut : la vessie, la terminaison des voies spermatiques (vésicules séminales et ampoules déférentielles).

ü En bas : Le plan moyen du périnée, le coude du rectum.

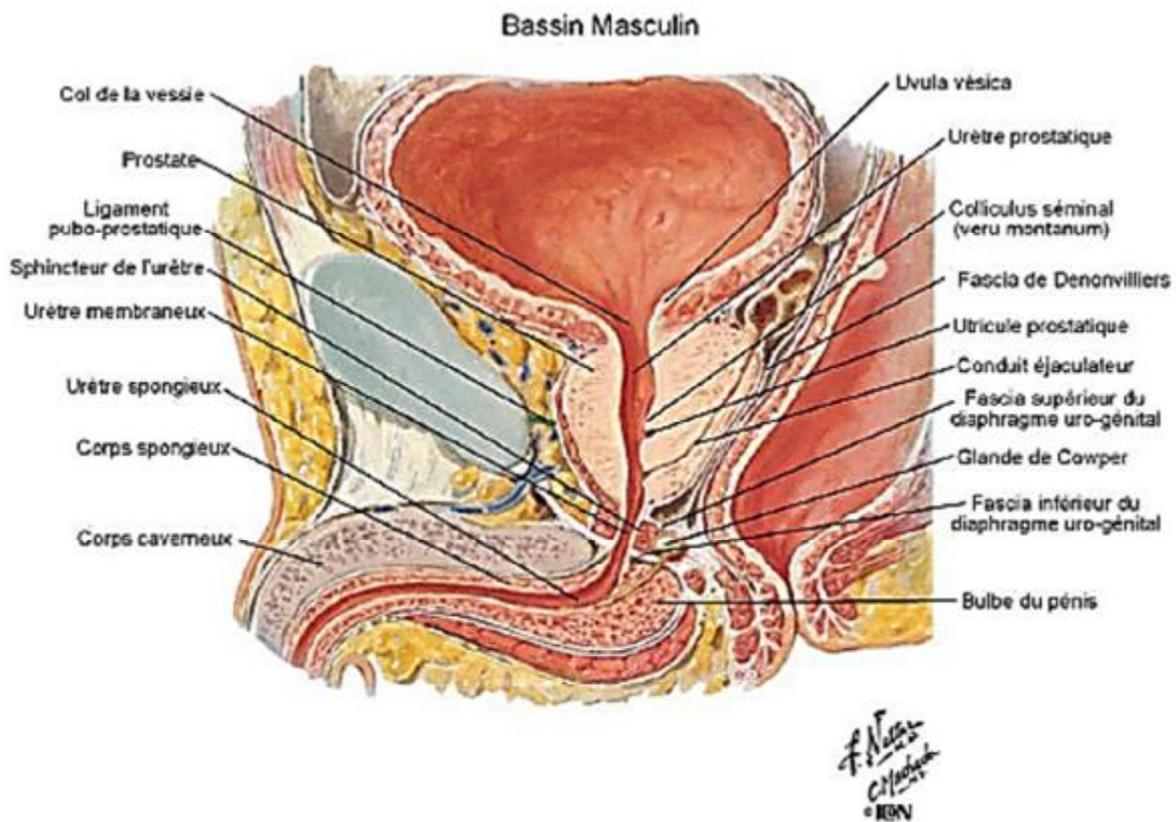


Figure 4 : Rapports de la prostate
(Atlas d'anatomie Humaine : Planche 358)

4. Vascularisation :

a. Vascularisation artérielle : (Figure 5)

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 [12].

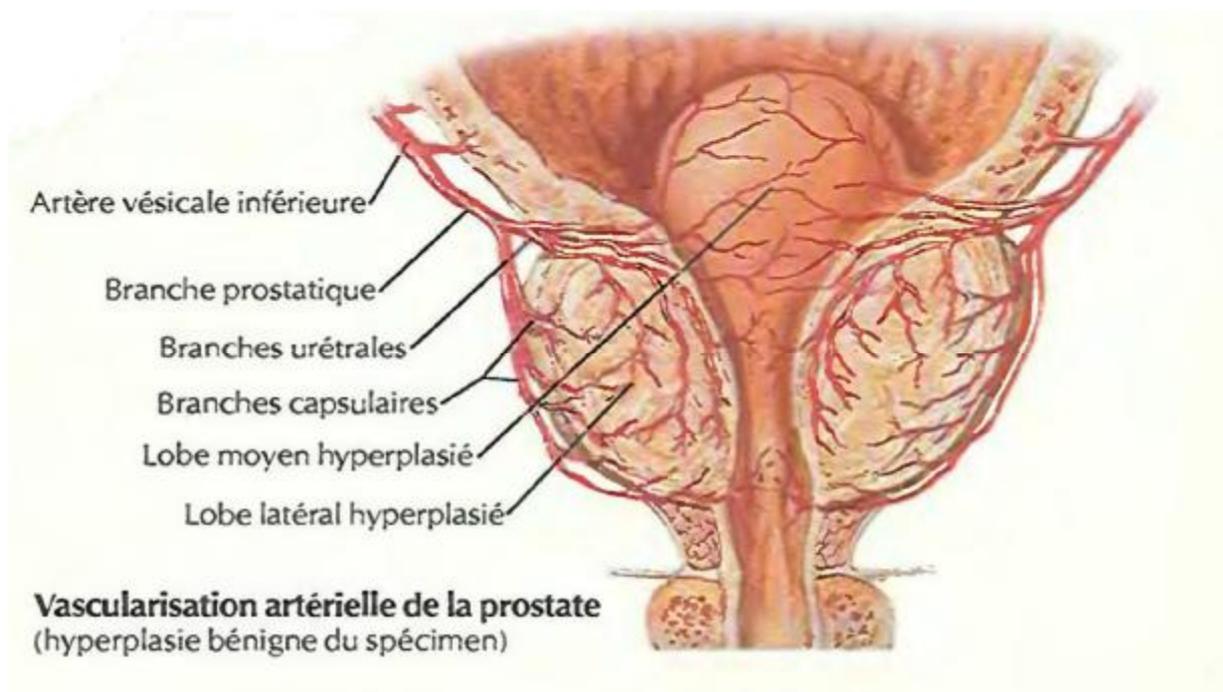


Figure 5 : Vascularisation artérielle de la prostate.

(Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 374)

b. Retour veineux :

Le retour veineux prostatique se jette dans le plexus de Santorini. Il se compose de trois groupes distincts :

Un groupe superficiel antérieur qui chemine à la face antérieure de la prostate. Deux groupes latéraux, intimement en relation avec le groupe antérieur grâce à de nombreuses veines communicantes qui traversent le fascia endopelvien. Ils ont également des ramifications avec les plexus obturateurs.

L'ensemble du réseau veineux forme une sorte de maillage autour de la prostate, se réunissant en formant les veines vésicales inférieures qui se jettent dans la veine iliaque interne.

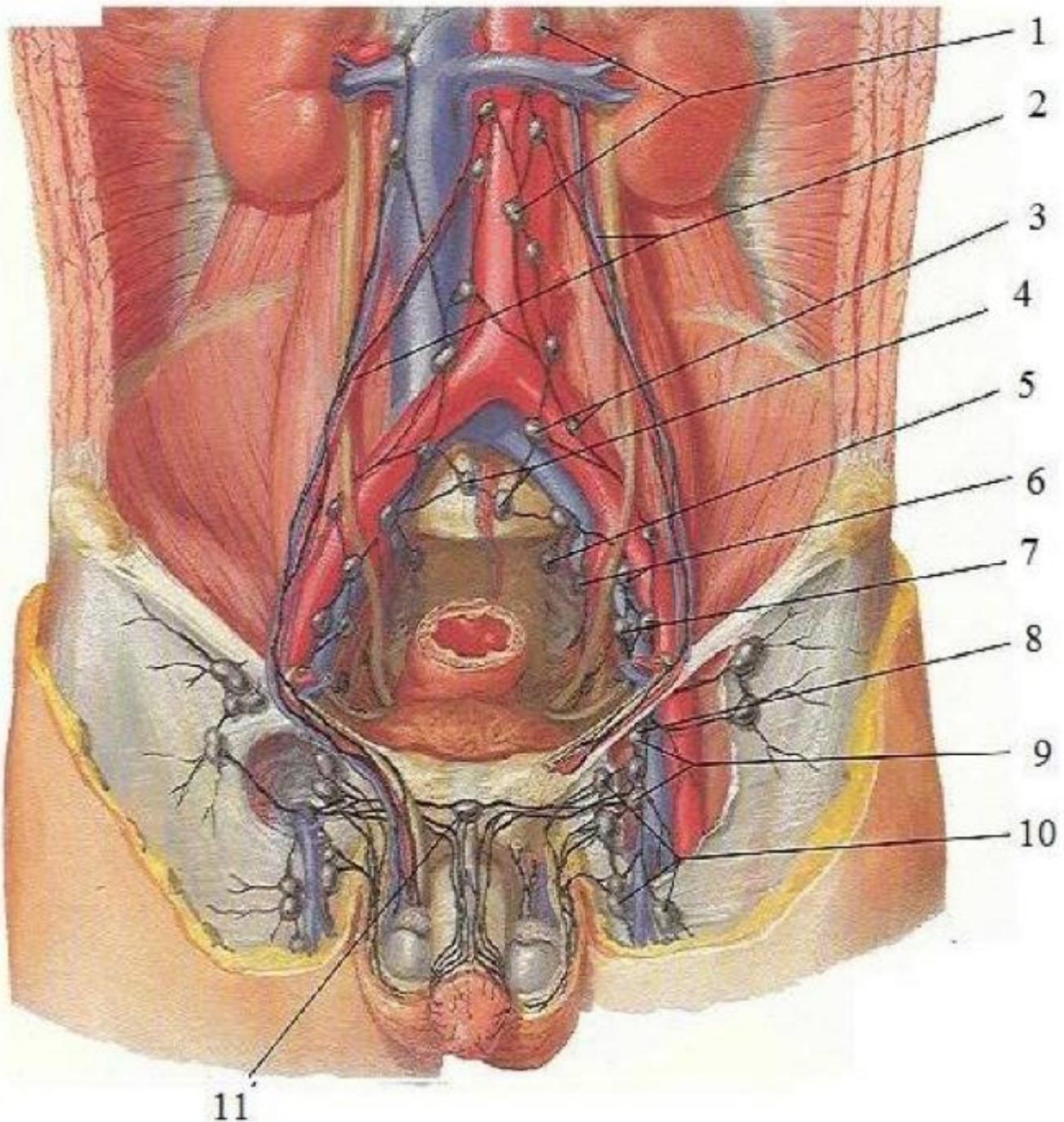
c. Drainage lymphatique [14] : (Figure 6)

Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les angles postéro latéraux de la prostate principalement. Le drainage de la base prostatique se fait vers les lymphonœuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonœuds artérioveineux de la même chaîne.

Le drainage de la partie moyenne de la glande s'effectue vers les lymphonœuds ombilical, vésicoprostatique et rectal, dans l'émergence des branches à leur origine sur l'artère iliaque interne.

L'apex prostatique se draine par des collecteurs qui longent le muscle élévateur de l'anus dans l'axe des lames sacro pubiennes puis vers les lymphonœuds sacraux latéraux du groupe iliaque interne ou vers les lymphonœuds présacraux du promontoire de la chaîne iliaque commune.

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lymphonœuds pudental situé sous le ligament sacroépineux.



- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Nœuds pré-aortiques | 7. Nœuds iliaques externes |
| 2. Trajets depuis les testicules | 8. Nœud inguinal profond suprême |
| 3. Nœuds iliaques communs | 9. Nœuds inguinaux profonds |
| 4. Nœuds du promontoire | 10. Nœuds inguinaux superficielles |
| 5. Nœud sacral | 11. Nœud pré-symphysaire |
| 6. Nœuds iliaques internes | |

Figure 6 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme.

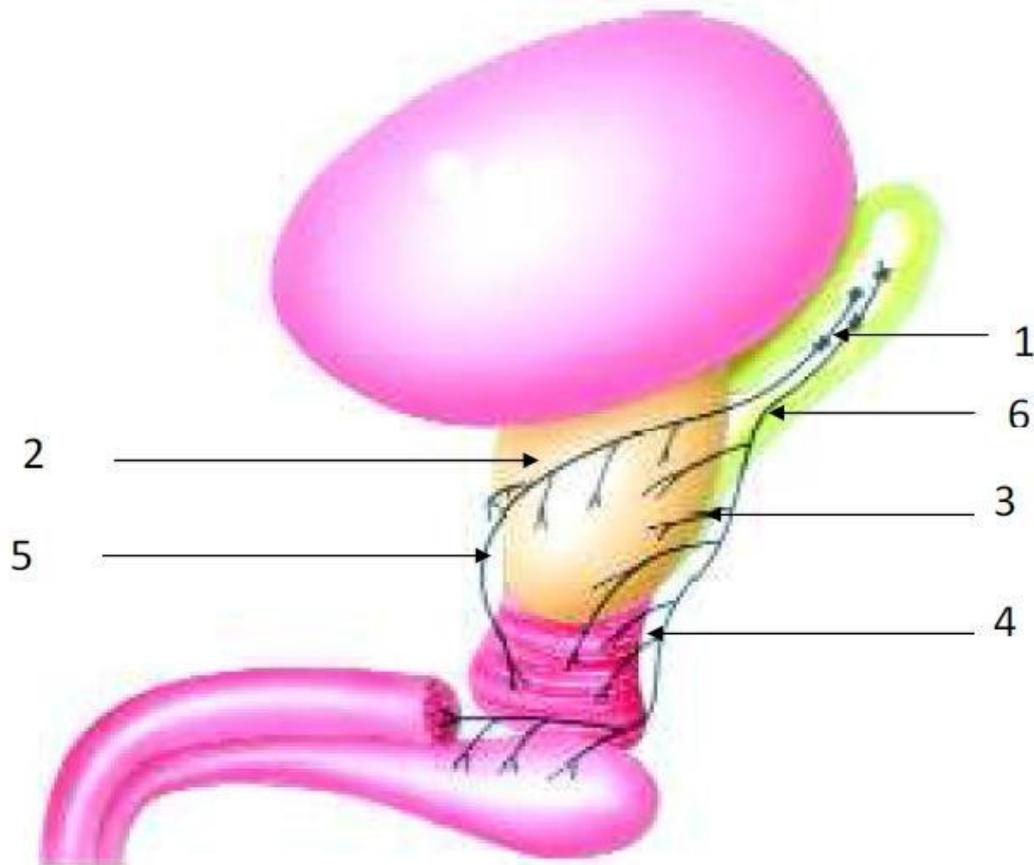
(Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 375)

5. Innervation : (Figure 7)

Le plexus sympathique prostatique est constitué par les filets nerveux situés sur les faces latérales de la prostate. Ces nerfs proviennent du plexus hypogastrique.

L'innervation parasympathique est assurée par les nerfs viscéraux provenant du plexus sacré (S3 et S4). Ces nerfs stimulent la sécrétion de liquide séminal alcalin diluant le sperme, ils assurent aussi la contraction des fibres musculaires permettant le transport de ce liquide jusqu'à l'urètre [15].

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 érectile du pénis issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs cheminent dans ce qu'il est convenu d'appeler « les bandelettes neuro-vasculaires », mais plus précisément 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 [16]. 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 [17].



1 : Plexus hypogastrique inférieur,

4 : Nerf caverneux,

2 : Colonne horizontale,

5 : Nerf prostatique,

3 : Colonne verticale,

6 : Fascia recto-vésical.

Figure 7 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (d'après Gil Vernet).

B. Physiologie de la prostate :

La glande prostatique située au carrefour des voies urinaires et génitales joue un rôle double, elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction, et elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone) [18].

Le fonctionnement normal de la prostate repose sur les interactions entre épithélium et stroma, sous l'influence des androgènes (et dans une moindre mesure des œstrogènes) qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que l'action des facteurs de croissance et des vitamines. [19]

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants [20] :

- des facteurs endocrines : qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse...) arrivant à la prostate par la circulation sanguine (testostérone, œstradiol, LH, FSH, prolactine, insuline)
- des signaux neuroendocrines : provenant d'une stimulation neuronale comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et autres neuropeptides
- des facteurs paracrines ou des facteurs de croissance (b-FGF, EGF, IGF...) produits localement par la prostate, diffusent localement vers les cellules adjacentes via la matrice extracellulaire [20] et stimulent ou inhibent la croissance.
- des facteurs autocrines ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et qui reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la fonction
- des facteurs intracrines : à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il ne peut s'agir de produit issu du métabolisme de la testostérone

- des interactions épithélium-membrane, polarisant la cellule, mettent en jeu des facteurs de la matrice extracellulaire qui établissent des contacts directs en s'attachant par des intégrines à la membrane basale et à des composants de la matrice extracellulaire
- des interactions cellule-cellule de l'épithélium et du stroma par des jonctions avec des protéines intra-membranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM (par exemple, l'ovomoruline) qui couplent les cellules voisines.

Au-delà de l'effet des androgènes et des œstrogènes, les vitamines (Principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique [18].

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes, et elle est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation, voir l'apoptose [21,22].

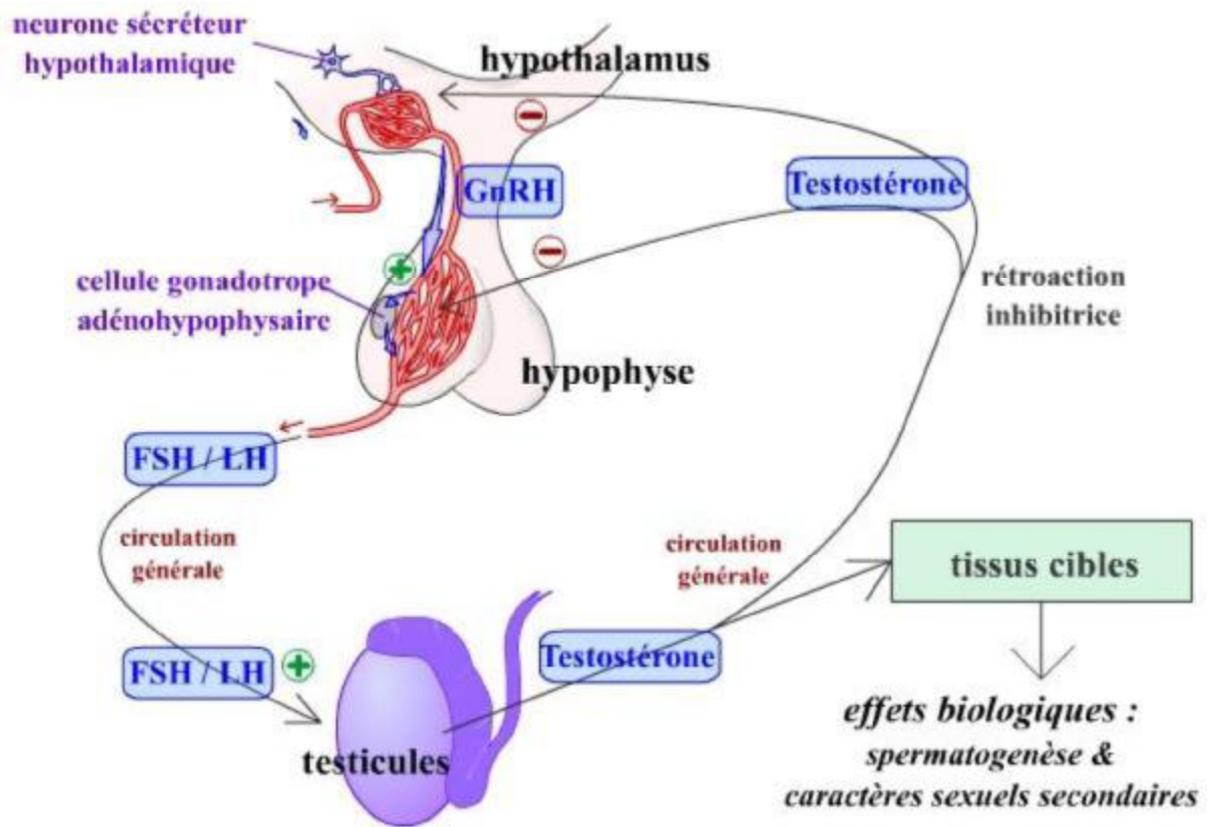


Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique

(Gilles Furelaud, Bernard Calvino, Cybernétique et physiologie)

III. Le cancer de la prostate :

A.Épidémiologie :

1. Prévalence :

Dans le monde, près de 680 000 cancers prostatiques ont été diagnostiqués en 2002 [23]. Il s'agit du deuxième cancer masculin. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 25,3/100 000. Les Etats-Unis et l'Europe du Nord ont le plus fort taux d'incidence. Aux Etats-Unis, plus de 230 000 nouveaux cas de cancer prostatique ont été diagnostiqués en 2004 [24].

Une étude américaine a suggéré qu'un homme de 50 ans avait un risque de 42% de présenter un CaP histologique, un risque de 9,5% de développer un cancer prostatique clinique et un risque de 2,9% de mourir de ce cancer [25].

Avec le vieillissement de la population, le nombre de cancers prostatiques aux Etats-Unis devrait être multiplié par quatre en 2030 [23].

Dans l'Union européenne, environ 2,3 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués en 2006 et plus de 1,1 millions de décès par cancer ont été enregistrés [26].

2. Incidence :

Chez l'homme, le cancer prostatique est le plus fréquent. Il représente la troisième cause de décès par cancer, avec plus de 10% de l'ensemble des décès par cancer.

L'Asie a le plus faible taux de cancer prostatique. Néanmoins, peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant l'incidence du cancer prostatique sur ce continent, où le dépistage est rarement utilisé.

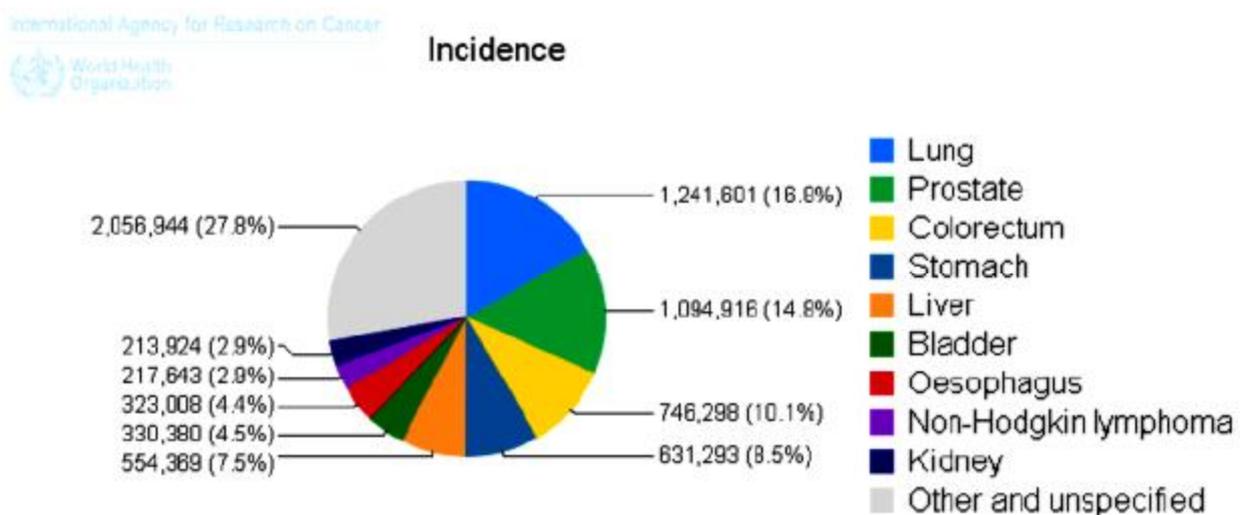


Figure 9 : Diagramme d'incidence des différents cancers dans le monde.

(GLOBOCAN 2012)

Au Maroc, l'incidence du CaP est estimée à 2,332 cas par an. Ce qui le place en deuxième position derrière le cancer pulmonaire qui compte lui 3,497 cas par an [27].

Selon le rapport de 2012 du RCRC (Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca), l'incidence du cancer de la prostate a augmenté sur la période s'étalant de l'année 2005 à 2007, passant de 169 cas en 2005 pour une incidence brute de 9.4, à 207 en 2007 pour une incidence brute de 11.2. (Tableau. 1)

Tableau 1 : Incidence du cancer de la prostate chez l'homme, RCRC, 2005 – 2007.

Nombre de cas	169	172	207	548
Incidence brute	9.4	9.4	11.2	10
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	1.46	1.58	2.19	1.74
Incidence standardisée sur la population marocaine	9.5	9.8	11.6	10.3
Incidence standardisée sur la population mondiale.	12.7	12.3	15.6	13.5
Pourcentage par rapport au total des cancers	10.1	9.6	9.9	9.9
Pourcentage par rapport au total des cancers (peau exclue)	10.6	10.3	10.7	10.5

3. Mortalité :

Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Figure 10).

Aux États Unis, 3 % des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du cancer de la prostate. En 20 ans la mortalité a augmenté aux États-Unis de 3,1 % par an entre 1987 et 1991 puis a diminué de 1,9 % par an jusqu'en 1995. [28,29]

Le nombre de décès est passé de 37 400 en 1999 à 31 900 en 2000, et une baisse de 25 % a été observée depuis le début des années 1990. L'évolution est similaire entre les Caucasiens et les Afro-Américains, même si le taux de mortalité est plus de deux fois plus élevé chez ces derniers. L'âge moyen du décès était respectivement de 78 ans et 76 ans pour les deux populations pour la période 1990-1995.

En Europe, la tendance varie selon les pays depuis 1985, avec une légère augmentation dans l'ensemble, une baisse de la mortalité à la fin des années 1990 en France, et une augmentation persistante dans d'autres pays.

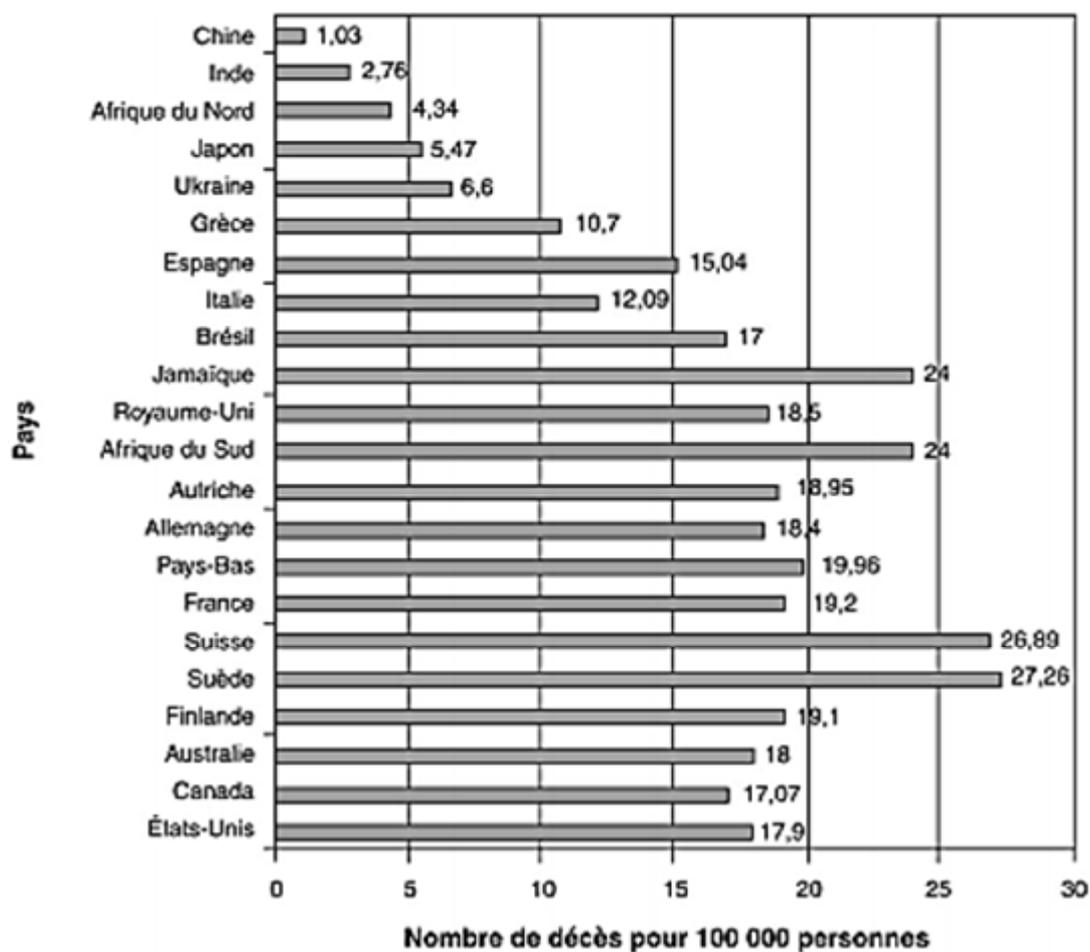


Figure 10 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (statistiques année 2000) (<http://wwwdep.iarc.fr>).

B. Facteurs de risque :

Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein et l'origine ethnique (population de souche africaine comme les Afro-Américains ou les populations des Caraïbes). D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement :

1. Âge :

L'incidence du CaP augmente avec l'âge à partir de 50 ans voire 45 ans, ainsi que sa prévalence histologique. Ainsi, certains considèrent que l'âge est un facteur de risque de cancer de la prostate [30]

2. Origine éthno-géographique [31,32] :

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 RR de 1,6 par rapport à la population générale.

En France, sont considérés à risque les hommes d'origines africaine ou antillaise.

3. Facteurs familiaux et hérédité : [33,34,35]]

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif (RR) aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints. Ainsi, le RR de développer un cancer prostatique est estimé à 2 pour les hommes dont un apparenté au 1er degré est porteur d'un cancer de même nature. Il est de 1,7 pour les hommes ayant un apparenté au 2ème degré porteur d'un cancer prostatique et de 8,8 lorsqu'il existe simultanément un apparenté au 1er et au 2ème degré.

Par ailleurs, le risque pour un individu est d'autant plus élevé que le cancer est survenu à un jeune âge chez l'apparenté atteint. Ainsi, le frère ou le père d'un sujet

atteint d'un cancer prostatique diagnostiqué avant 50 ans, et dont un parent du 1er degré est également atteint, a un risque 7 fois plus élevé que le frère ou le père d'un sujet sans antécédent familial et dont le cancer a été diagnostiqué à 70 ans. Le RR de CaP est estimé à 4, 2,7 ou 0,8 si un parent du 1er degré est atteint d'un cancer de prostate respectivement avant 65 ans, entre 65 et 74 ans ou après 74 ans.

Critères de reconnaissance des formes héréditaires Au sein des formes familiales :
(Figure 11)

- trois cas chez des apparentés du 1er ou du 2ème degré
- ou deux cas diagnostiqués avant l'âge de 55 ans.

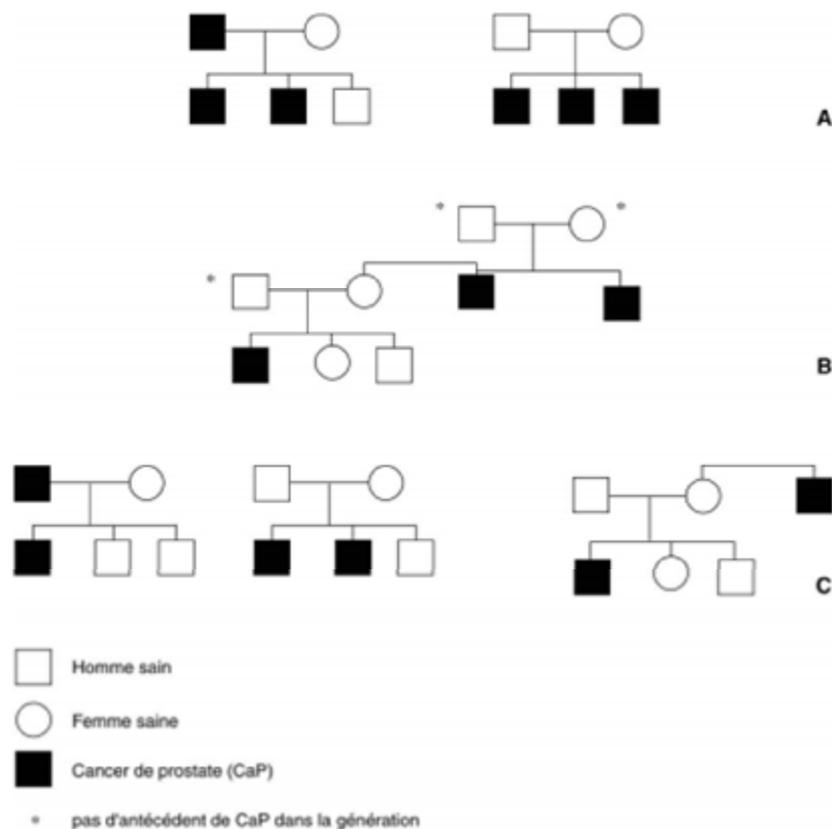


Figure 11 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate (d'après Cussenot). [36]

- Au moins trois parents du 1er degré atteints.
- Au moins trois cas en tenant compte de la transmission liée à l'X.
- Deux parents du 1er degré, diagnostic avant 55 ans

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 œstrogène et l'augmentation du rapport ostéogène/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 génétoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), sous l'action du 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 des ligands régulant négativement le récepteur des androgènes et est à l'origine d'essai de prévention des cancers de la prostate par du Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) comme la 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'Insulines Growth Factor (IGF-1). L'activité d'IGF-1 au niveau de la prostate est régulée par des protéines de liaisons 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 vit 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 [37-38]

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 [39,40]

a. Aliments à risque :

- La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température. [41]
- L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (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 le 5-alpha-réductase-de type 2. [39]
- De même, la consommation de calcium et de produits laitiers est associée à un risque plus élevé de cancer.

b. 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.

b.1 Polyphénols du thé vert :

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (epigallocatechin-3-gallate - EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement, [40] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate. Le thé vert ainsi que le difluorométhyl ornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

b.2 Phyto-estrogènes :

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. 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. [41] 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. [42]

b.3 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. [43-44]

b.4 Sélénium :

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. [45] Une prévention aux doses étudiées (200 µg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer.

b.5 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 [46-47].

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 »), dont les résultats sont attendus en 2013, 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. [48]

C.Histoire naturelle du cancer de la prostate :

La prostate est embryologiquement formée de deux parties [49] :

- Une partie craniale (ou antérieure ou centrale), riche en glandes et en tissu collagène qui donneront naissance dans la zone de transition à l'adénome prostatique.
- Une partie caudale (ou postérieure ou périphérique) qui est le siège de prédilection du cancer prostatique.

Un ou plusieurs foyers de cellules cancéreuses (adénocarcinome) vont proliférer sans qu'encore aujourd'hui on ne connaisse le mécanisme intime de déclenchement. Les cellules prostatiques vont se diviser au fil du temps jusqu'à atteindre un volume de 0,5ml, qui constitue le seuil du cancer prostatique potentiellement évolutif.

Les cellules malignes vont se développer en périphéries vers la capsule prostatique, le long des gaines des filets nerveux qui pénètrent dans la prostate. C'est donc le plus souvent un développement et une invasion par contiguïté vers les espaces péri-prostatiques, mais aussi vers les vésicules séminales situées à la base de la prostate.

Dans quelques cas, on a décrit un envahissement sans continuité entre un foyer initial et des foyers secondaires surtout vers les vésicules séminales. Enfin, on reconnaît également des cas de développement cancéreux vers le centre de la prostate sans extension à la capsule, avec un volume important de cancer souvent non palpable au toucher rectal et responsable d'une élévation importante du taux de PSA (stadeT1c) [49].

Une fois la capsule prostatique ou les vésicules séminales atteintes par le cancer, les cellules malignes vont se développer dans l'espace péri-prostatique ou vers le sommet des vésicules séminales où elles vont atteindre des vaisseaux sanguins d'une part, mais aussi des canaux lymphatiques d'autre part. Ces deux atteintes vont

être le point de départ de la dissémination métastatique des cellules cancéreuses vers les ganglions du petit bassin ou vers les organes et plus particulièrement vers les os [49].

1. La phase de cancer occulte

Une première phase, appelée CANCER OCCULTE ou LATENT, où les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal ou en imagerie (échographie ou IRM) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin du PSA.

A cette phase, le cancer est microscopique. Il n'est pas détectable par les outils morphologiques et biologiques actuels du dépistage. Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé (résection de la prostate transitionnelle) lors du traitement des troubles mictionnels (difficultés pour uriner) entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate) [50].

2. La phase de cancer localisé

Les cellules prostatiques malignes vont proliférer localement à la fois vers l'intérieur de la prostate pour atteindre l'urètre et le col vésical mais aussi vers les espaces péri-prostatique en arrière (vers le rectum) et en haut (vers la base de la vessie appelée trigone) l'extension en dedans vers l'urètre et le col vésical va être responsable de troubles mictionnels, parfois une hématurie. L'extension en arrière vers le rectum est palpable et explique dans les cas très évolués les troubles de compressions rectales à l'émission des selles [49]. Plus fréquent, est l'envahissement de la base de la vessie ou arrivent les deux uretères. L'envahissement du trigone est souvent asymétrique avec un engainement tumoral du bas uretère responsable d'une dilatation urétérale unilatérale (urétéro-hydronephrose) hautement évocatrice d'un

processus cancéreux local. Parfois d'emblée ou avec le temps, l'envahissement des deux méats urétéraux, responsable d'une anurie par obstruction [49].

Sa détection à un stade précoce est possible par des biopsies prostatiques réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement $> 4\text{ng/ml}$), soit parce que le toucher rectal révèle une induration nodulaire de la prostate. Le cancer, par sa situation, a priori, exclusivement intra-prostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical [49].

3. Cancer métastatique :

a. Les métastases ganglionnaires :

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie du bilan d'extension du CaP avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate [49].

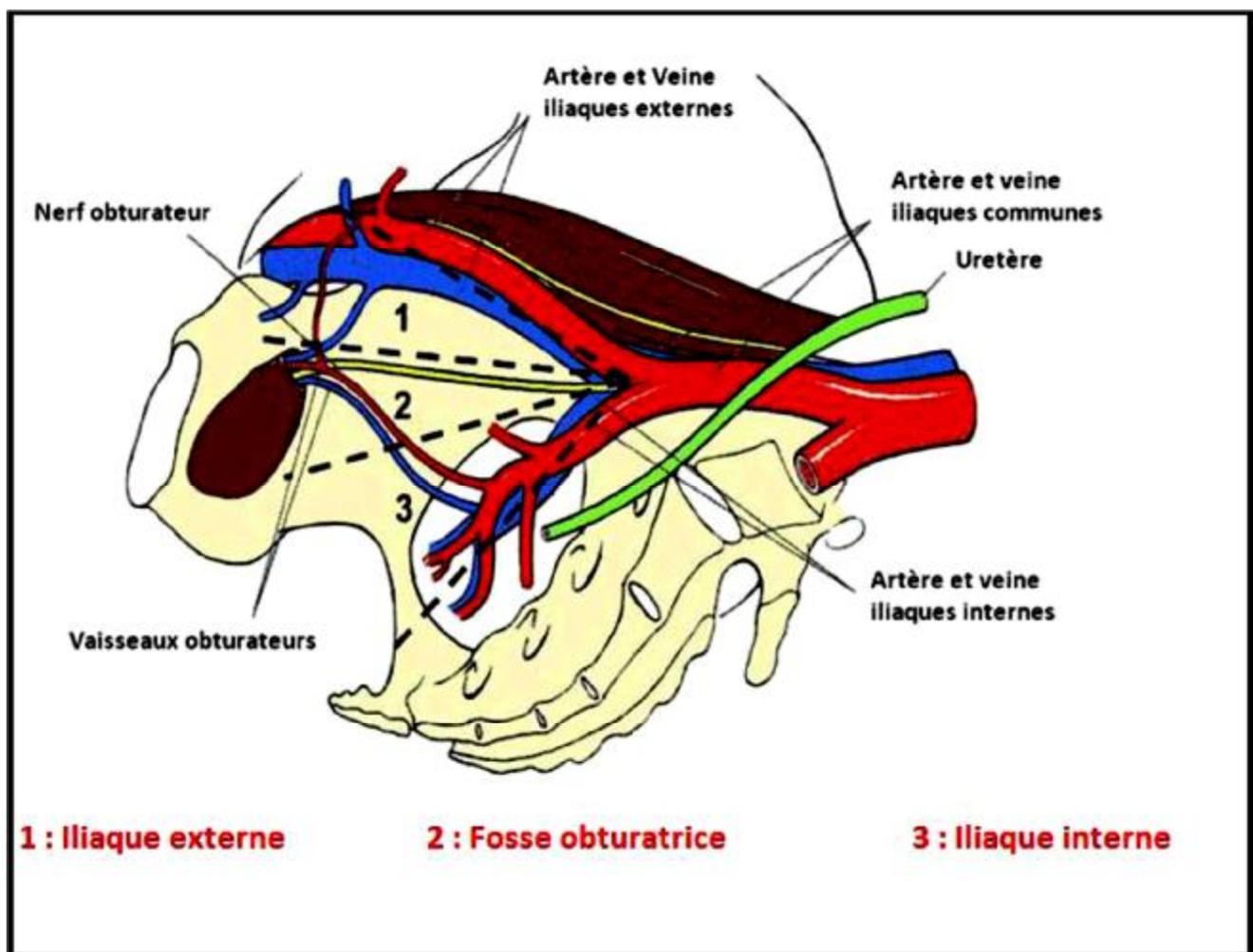


Figure 12 : Limites anatomiques du curage ganglionnaire (Curage ganglionnaire du cancer de la prostate : Association française d'urologie)

b. Les métastases hématologiques (osseuses) :

Dans le CaP, Les métastases osseuses représentent plus de 90 % des métastases à distance. Des métastases ont été également retrouvées dans les poumons, le foie et les glandes surrénales, de manière régulière mais très peu fréquente. D'autres localisations sont beaucoup plus rares et font l'objet de publications sous forme de cas cliniques, comme par exemple les métastases cérébrales [51].

Les métastases osseuses sont détectées approximativement chez 70% des patients qui meurent d'un CaP et leur présence correspond volontiers à un stade avancé de CaP.

Les métastases osseuses sont incurables et responsables de la mortalité due au CaP [52]. En effet, leur apparition affecte le pronostic vital et détériore la qualité de la vie du fait des complications provoquées comme les douleurs, les fractures, les compressions médullaires ou les anémies, etc...

Les sites métastatiques osseux préférentiels du CaP sont les os du bassin, les vertèbres et le sternum.

Il existe deux catégories de métastases osseuses : les métastases ostéoblastiques et ostéolytiques. Les métastases ostéoblastiques sont caractérisées par une augmentation de l'activité des ostéoblastes, ce qui entraîne une augmentation de la densité osseuse. Dans le cas des lésions ostéolytiques, l'augmentation de l'activité des ostéoclastes entraîne la résorption de l'os.

Contrairement à ce que l'on observe dans le cancer du sein où les métastases sont majoritairement ostéolytiques, les métastases du CaP sont le plus souvent ostéoblastiques ou mixtes. La formation de métastases osseuses associe des mécanismes communs à toute dissémination métastatique (chimiotactisme, invasion tumorale) et des mécanismes spécifiques au tissu osseux (adressage des cellules tumorales à l'os, stimulation de la résorption ou de la formation osseuse).

La dissémination métastatique est un processus complexe multi-étapes constitué d'une suite d'événements et d'interactions entre la cellule tumorale et son

environnement. Toutes les cellules tumorales ne possèdent pas la capacité de métastaser. Seules 1 à 2% des cellules qui se détachent de la tumeur primaire possèdent le potentiel de survivre et de se nicher dans d'autres organes.

Les étapes précoces du processus métastatique à l'os nécessitent le développement d'un réseau vasculaire autour de la tumeur, la perte des propriétés d'adhésion et l'acquisition de propriétés invasives. Quand les cellules tumorales passent dans la circulation sanguine, l'installation sélective dans l'os nécessite un chimiotactisme spécifique du microenvironnement osseux, une adhérence sélective au niveau de la moelle osseuse, l'expression de facteurs de croissance et une matrice extracellulaire (MEC) appropriée [53]. Ces interactions entre la moelle osseuse et les cellules cancéreuses ont été évoquées pour la première fois par Paget qui a décrit la théorie de la bonne graine et de la bonne terre [54].

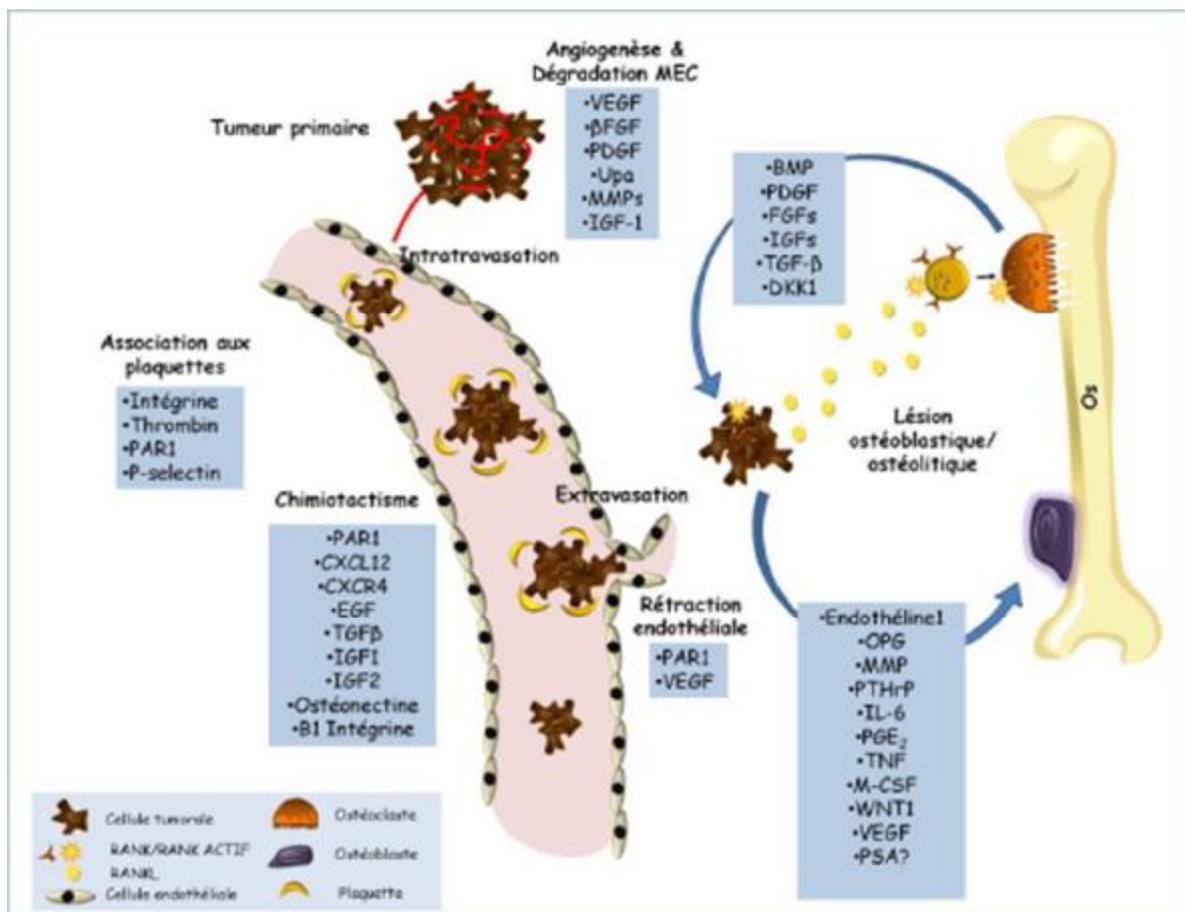


Figure 13 : Acteurs moléculaires impliqués dans le processus métastatique osseux du CaP. Adapté de (Roodman GD, et al, 2004 - Morrissey C, Vessella RL, 2007)

Le cancer de la prostate constitue une entité très hétérogène, avec des pronostics radicalement différents entre les maladies localisées et métastatiques, et des profils évolutifs très variables au sein des maladies disséminées, allant de l'indolence à la grande agressivité.

Au stade métastatique, les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate sont étroitement liées à la réponse et à l'échappement aux divers traitements.

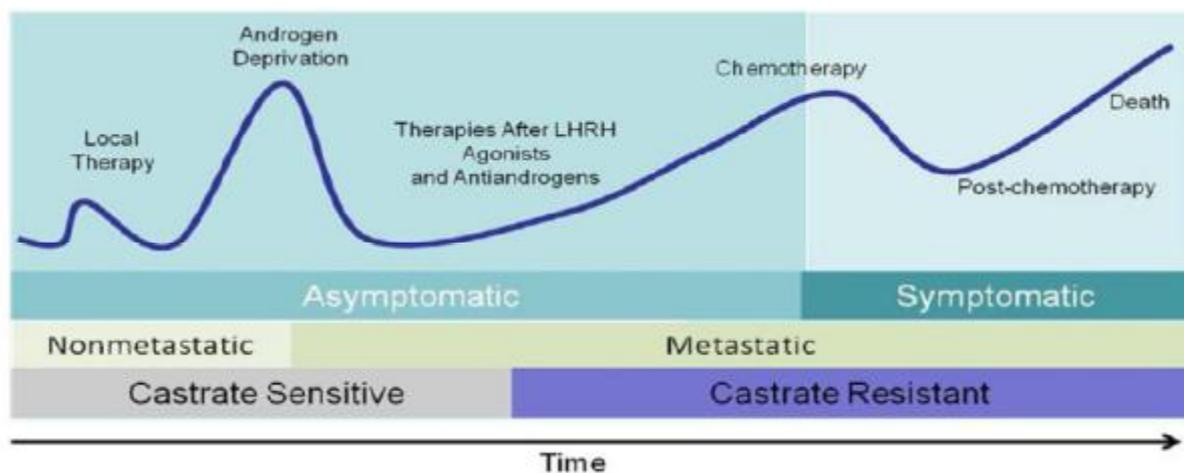


Figure 14 : Histoire naturelle du cancer de la prostate

(Oudard Congrès de la Société Française de Cancérologie Privée 2012)

D. Moyens diagnostiques :

1. Dépistage et détection précoce :

Le dépistage du CaP consiste à rechercher la maladie de façon systématique dans une population asymptomatique. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de l'ensemble de cette population avec pour objectif la réduction de la mortalité spécifique et le maintien ou, mieux encore, l'amélioration de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée selon les coûts de la démarche.

Une comparaison entre le dépistage systématique et le dépistage ciblé a suggéré une surdétermination et une réduction de la mortalité dans le groupe de dépistage systématique comparé à un sur-diagnostic plus élevé avec un avantage marginal de survie mieux dans le schéma de dépistage opportuniste [55].

Le dépistage de masse était également associé à des dommages mineurs et importants tels que la surdétermination et le sur-traitement.

Tous ces résultats ont permis d'obtenir de solides conseils contre le dépistage systématique de la population dans tous les pays, y compris en France et c'est ce que l'HAS avait confirmé en 2010.

Dans le cadre du dépistage du CaP, le PSA-T reste plus performant que le TR. Dans une méta-analyse, les performances respectives du TR et du PSA ont été comparées pour le dépistage, montrant la supériorité du PSA (Tableau 2) [56, 57].

Tableau 2 : Performances du toucher rectal et du dosage de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate

Paramètres	Proportion d'individus dont le paramètre est anormale (en %)	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive
TR suspect	5%	53.2%	83.6%	17.8%
PSA>4ng/ml	10.1%	72.1%	93.2%	25.1%

De ce fait l'EAU recommande [58] :

- Pas de dépistage de masse systématique du cancer de la prostate.
- Dépistage individuel (diagnostic précoce) après information objective pour ne pas laisser méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate.
- Le dépistage individuel repose sur le toucher rectal et sur le dosage du PSA.
- Le dépistage individuel pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : les patients afro-antillais et les patients ayant au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans.
- Le dépistage individuel peut sinon être recommandé chez les hommes âgés de 50 ans à 74 ans, si l'espérance de vie est > 10 ans.
- Le dépistage individuel n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères.
- Si le PSA est > 4 ng/mL ou le TR est suspect une consultation urologique est recommandée pour avis, en vue de l'indication d'une biopsie prostatique échoguidée (12 prélèvements).

2. Diagnostic clinique :

Le cancer de la prostate est habituellement suspecté sur la base du TR et / ou du taux de PSA. Le diagnostic définitif dépend de la vérification histopathologique de l'adénocarcinome dans les carottes de biopsie de la prostate ou des prélèvements de résection transurétrale de prostate (RTUP) ou de prostatectomie pour une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

Le diagnostic est le plus souvent fait alors que le patient est asymptomatique.

a. Signes fonctionnels :

La présence de certains symptômes doit faire évoquer un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique :

- des troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, signe d'un envahissement trigonal par le cancer de la prostate
- une hématurie ;
- une altération de l'état général ;
- des douleurs osseuses, révélatrices de métastases osseuses ;
- des signes neurologiques (paresthésie, déficit musculaire des jambes, un syndrome de la queue-de-cheval) faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes.

b. Toucher rectal

Avant l'avènement du test PSA, le TR était le principal examen de détection et d'évaluation du stade du cancer de la prostate [59]. Bien que le TR permette au clinicien d'évaluer directement la prostate, il ne permet en fait que le repérage d'anomalies palpables, présentes habituellement au stade T2 de la maladie ou sur des cancers localement avancés. Le TR utilisé seul, est considéré être un test de dépistage insuffisant, en particulier pour les maladies détectées par le PSA, où la plupart des cancers sont impalpables. Bien qu'il existe une certaine corrélation avec l'évaluation

anatomopathologique définitive, cet examen a ses limites et est sujet à des variations liées à l'observateur et à son expérience clinique.

Sa sensibilité dans la prédiction de la maladie confinée à l'organe est de l'ordre de 50% tous groupes confondus [60].

Dans une étude européenne randomisée portant sur 10523 patients âgés de 54-76 ans, le taux de détection global du CaP était de 4,5 % quand le TR était associé au PSA et à l'échographie endorectale. Le taux de détection global était de 2,5% quand le TR était utilisé seul. La valeur prédictive positive variait entre 4% et 11% pour des hommes ayant des PSA entre 0 et 2,9 ng /ml et entre 33% et 83% pour des PSA entre 3 et 9,9 ng/ml ou plus.

Le TR seul a permis la détection de 264 (55,8%) des 473 cancers de cette population [61].

Il faut penser au cancer de la prostate devant :

- un nodule dur, irrégulier, non douloureux ;
- un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage.

Toute anomalie au TR doit faire pratiquer une biopsie de la prostate, même si la valeur du PSA est normale.

c. Examen physique :

L'examen clinique est le plus souvent pauvre en dehors du TR. Il s'attachera à rechercher d'autres signes évocateurs du cancer de la prostate ou d'une complication:

- gros rein ;
- globe vésical ;
- foie métastatique ;
- œdème d'un des membres inférieurs ;
- déficit neurologique.

3.Diagnostic biologique :

a. Dosage du PSA total sérique :

Le PSA est organique (caractéristique de l'épithélium prostatique) et non du CaP, par conséquent il peut être élevé dans l'HBP, la prostatite aigue et dans d'autres affections non malignes.

Son dosage reste un meilleur prédicteur du CaP que le TR ou l'échographie transrectale (TRUS) [51]. En effet des niveaux élevés de PSA indiquent une plus grande probabilité de CaP. Néanmoins beaucoup d'hommes peuvent héberger CaP en dépit d'un faible taux de PSA sérique [51-62].

b. Densité du PSA :

La densité de l'antigène spécifique de la prostate est le niveau de PSA sérique divisé par le volume de prostate déterminé par TRUS. Plus la densité PSA est élevée, plus le CaP est cliniquement significatif.

c. Cinétique du PSA : Vitesse et temps de doublement :

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT).

La PSAV correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/ml/an. Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de PSAV > 0,75ng/ml/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages.

Le PSADT correspond à l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. Le PSADT est un facteur pronostique important, souvent utilisé chez les patients en cours de surveillance ou présentant une récurrence biologique après traitement curatif. Plus le PSADT est court, plus la

maladie est considérée comme agressive et à risque de progression. Le calcul du PSADT se fait à partir de nomogrammes, le plus utilisé étant celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [62].

d. Rapport PSA libre/PSA total :

Le PSA dans le sang peut rester libre ou se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de la prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, alors qu'un rapport de moins de 10 % est en faveur d'un cancer ou d'une prostatite.

Ce test n'a pas d'intérêt en première intention. Il est réservé aux patients avec un PSA entre 4 et 10 ng/mL, chez qui une première série de biopsies était normale et pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies [62].

e. Autres marqueurs : proPSA/PhiPSA, PCA3 :

La recherche fondamentale en clinique apporte régulièrement des pistes pour de nouveaux marqueurs du cancer de la prostate afin d'améliorer les sensibilités et spécificités du taux de PSA [63].

Le PCA3 est un gène non codant surexprimé par le cancer de la prostate. Il est possible de doser les ARNm du PCA3 et du PSA dans les urines après massage prostatique. Le rapport ARNm PCA3/PSA urinaire donne une probabilité de risque de cancer de la prostate. Cela reste un examen coûteux en pratique courante.

Un autre test évaluant des fractions du PSA dans le sang, dont le proPSA, permet aussi d'évaluer le risque de cancer. Le score PhiPSA est associé à une probabilité de risque de cancer.

L'avenir est probablement représenté par les analyses génétiques de l'ADN constitutionnel et/ ou de l'ADN tumoral permettant d'associer un risque de cancer et un risque de cancer agressif.

4. Biopsie prostatique :

Le diagnostic du CaP suspecté devant une élévation du taux de PSA sérique et/ou une anomalie au TR repose sur une confirmation histologique par la réalisation de biopsies prostatiques.

a. Indications de la biopsie prostatique

Dans le cadre du dépistage du CaP, la biopsie prostatique est effectuée dans les cas suivants :

- Anomalie du TR : induration, nodules...

Un TR suspect conduit systématiquement à des biopsies prostatiques quel que soit la valeur du PSA [64].

- PSA-T > 4 ou >2,5 ng/ml (pour d'autres équipes) avec un rapport PSAL/T < 25% [65]

Globalement, le taux de détection CaP augmente en fonction du taux de PSA : un homme sur dix a des biopsies positives en cas de PSA entre 2,5 et 4 ng/ml, contre un homme sur trois pour un PSA supérieur à 4 ng/ml.

Pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml un homme sur quatre a des biopsies positives pour atteindre 50 à 70 % au-dessus de 10 ng/ml.

Il a été montré que 22 à 27 % des biopsies réalisées pour un PSA entre 2,5 et 4ng/ml et un ratio PSA L/T < 27 %, pouvaient détecter un cancer et que parmi ces tumeurs, 80 % étaient cliniquement significatives [55].

L'abaissement du seuil en dessous de 4 ng/ml est particulièrement utile dans les groupes à risque ethnique ou familial [64, 66].

- PSAV > 0,75 ng/ml/an même si la valeur de PSA-T se situe en dessous de 4 ng/ml [67].

Par ailleurs une étude a conclu qu'il serait raisonnable d'indiquer la biopsie prostatique pour un seuil de PSA compris entre 2,0 et 2,5 ng/ml et un seuil de PSAV inférieur au seuil habituel de 0,75 ng/ml/an chez les hommes de moins de 50 ans dans la pratique quotidienne [68].

Tableau 3 : Indications des biopsies prostatiques en fonction des taux de PSA-T et PSA du rapport L/T (toucher rectal non suspect) [68]

		PSAT	
		2.5 - 3.9 ng/ml	4 - 10 ng/ml
PSA L/T	< 15%	Biopsie	Biopsie
	15 - 25%	Surveillance	Biopsie
	>25%	Surveillance	Surveillance

b Modalités de réalisation de biopsie prostatique

L'information du patient doit être préalable à l'acte de biopsie et délivrée en consultation par le médecin indiquant les biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire ciblé et se fait par le médecin lors de la consultation préalable [69].

Les contre-indications temporaires sont les traitements anticoagulants et antiagrégants [64].

Une antibioprofylaxie est recommandée par prise unique de fluoroquinolone de deuxième génération par voie orale. Les biopsies doivent être réalisées dans le cadre d'un soin externe pour en assurer la sécurité. Une anesthésie locale par bloc péri-prostatique, la voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés.

c. Technique

Une sonde échographique de fréquence élevée (7 Mhz) est utilisée, permettant une analyse fine de l'échostructure du parenchyme prostatique et des vésicules séminales.

L'examen réalisé en coupes transversales et sagittales distingue aisément la prostate périphérique (siège préférentiel des adénocarcinomes) et la zone de transition. La mesure du volume prostatique est facilement effectuée par la mesure des diamètres antéro-postérieurs, transverses et de la hauteur [64] (Figure 15).

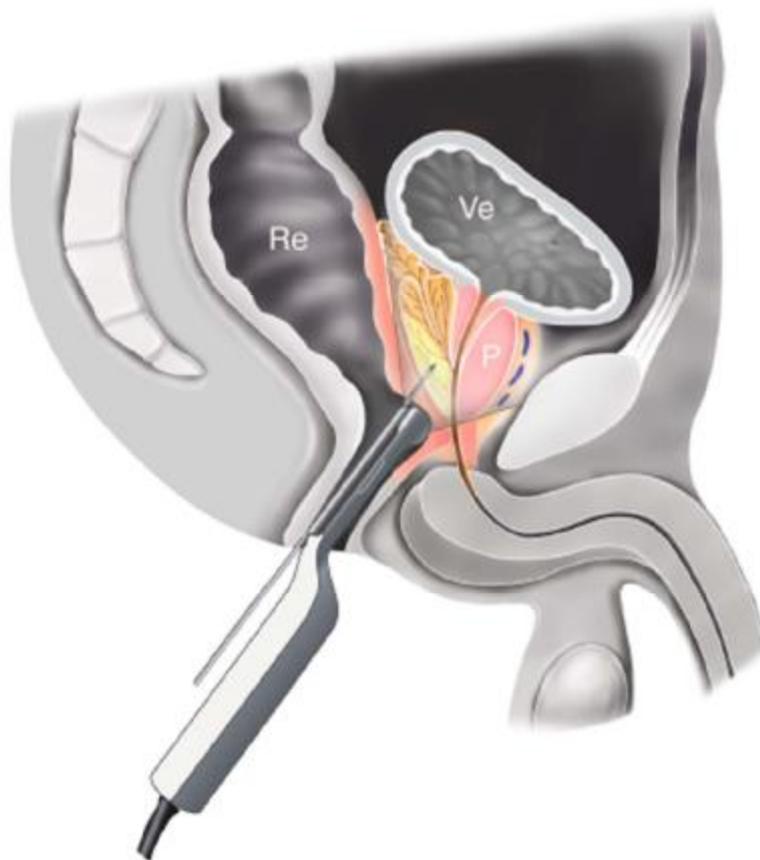


Figure 15 : Vue sagittale du bassin montrant la position intra-rectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie.

Vessie (Ve) [70]

d. Premières biopsies :

Le protocole classique comporte six biopsies en sextant trois à gauche, trois à droite, de l'apex à la base, ce schéma n'est plus approprié en raison d'un taux de détection inférieure à 30% par rapport aux autres schémas étendus [69].

La tendance actuelle est à la multiplication du nombre de biopsies, afin d'en optimiser le rendement (amélioration de 20% environ)(Figure 16).

Ainsi ajoute-t-on six biopsies aux précédentes, de la zone périphérique et/ou des anomalies palpées. Le nombre de biopsies réalisées actuellement est d'environ 10 à 12 par patient.

e. Biopsies itératives

Après une première série de biopsies négatives chez des patients ayant toujours des anomalies évocatrices d'un CaP, aussi bien cliniques que biologiques, de nouvelles biopsies doivent être proposées [70].

Cette deuxième série de biopsie est recommandée dans les 3 à 6 mois après la première.

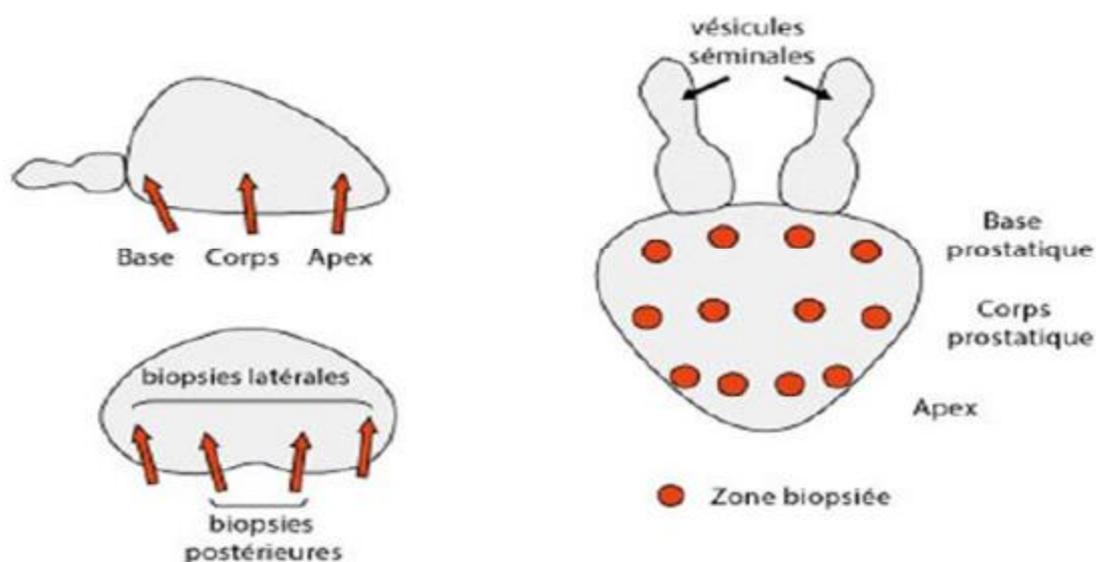


Figure 16 : schéma de 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement.

5. Diagnostic de certitude

Seul l'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic d'adénocarcinome prostatique après analyse des prélèvements de biopsie prostatique.

6. Imagerie :

a. Echographie :

a.1 Echographie sus pubienne :

L'échographie par voie sus pubienne, en raison de sa facilité, sa disponibilité, et son coût bas, est l'examen de première intention chez un patient qui présente des signes urinaires.

Réalisé à vessie pleine, cet examen permet d'apporter des renseignements sur le volume prostatique, la vessie, et les voies excrétrices supérieures. Mais elle est toutefois supplantée par l'échographie endorectale.

a.2 Echographie endorectale :

L'échographie est peu sensible et peu précise pour la détection du cancer de la prostate. Elle est utilisée avant tout pour l'évaluation du volume prostatique. Elle reste l'examen de référence pour la réalisation des biopsies de la prostate qui peut être sensibilisée par l'injection de microbulles, par l'élastographie et par la fusion d'images avec l'IRM.

b. IRM pelvienne :

Elle a pour rôle de diagnostiquer une extension extra-capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries [71]. 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 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 [72]

Les signes de franchissement capsulaire sont :

- l'oblitération de l'angle prostatorectal,
- l'asymétrie des pédicules vasculaires et nerveux latéraux
- l'irrégularité de la capsule en regard de la tumeur.

c. TDM abdomino-pelvienne :

L'examen tomodensitométrique est recommandé pour les patients à risque intermédiaire ou élevé pour la détection d'une extension ganglionnaire. Les critères sémiologiques principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombos-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale).

Le scanner est maintenant supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM [73].

d. Scintigraphie osseuses :

La scintigraphie reste l'examen de référence pour la recherche de métastases osseuses par la présence de foyers d'hyperfixation. Sa limite reste sa faible spécificité.

e. IRM corps entier :

L'IRM corps entier a beaucoup progressé pour réduire le temps de l'examen et permettre la détection en routine des métastases osseuses [74].

L'imagerie de diffusion est en cours de validation [74] (Fig. 9). La spécificité est de 92 à 94 % [74]. La sensibilité n'a pas encore été établie. L'utilité de cette IRM corps entier fonctionnelle de détection (« scinti-IRM ») est donc en cours de validation.

Les indications de l'IRM corps entier sont celles de la scintigraphie osseuse. Il est maintenant établi depuis 15 ans que l'examen n'est pas indiqué en cas de PSA inférieur à 10 ng/ml [75]. Une indication plus récente a été proposée pour étudier la réponse aux nouveaux traitements des métastases osseuses, la scintigraphie osseuse et les radiographies conventionnelles ayant une fiabilité limitée dans l'étude précise de la réponse tumorale [76]

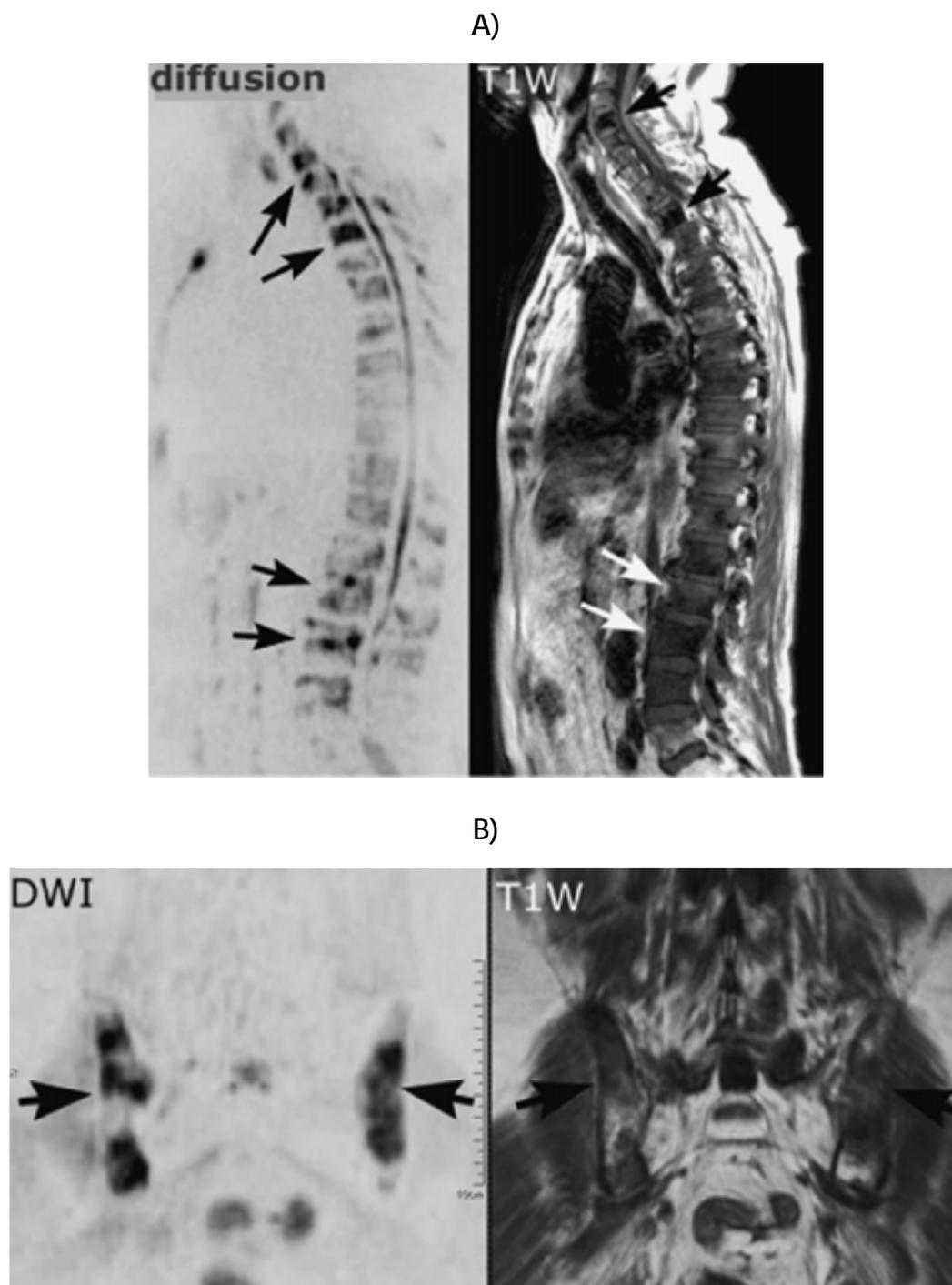


Figure 17 : IRM corps entier et métastases osseuses. Segments rachidien (A) et pelvien (B) de l'acquisition corps entier (les autres segments ne sont pas montrés). Multiples foyers secondaires (flèches) détectés sur le rachis et le promontoire à la fois sur la séquence en diffusion et sur la séquence en T1. (77)

f. PET SCAN :

Cette technique, permettrait une détection plus aisée des récidives ou des localisations métastatiques.

La TEP au FDG (18F-fluoro-déoxy-glucose) : n'a pas d'indication dans le bilan ganglionnaire en raison du faible métabolisme du glucose dans le CaP.

La TEP au 18F-choline ou au 11C-choline : est la seule en France. L'analyse des ganglions métastatiques pelviens montre que la sensibilité et la spécificité de la TEP-choline varient de 42 à 56 % et de 94 à 99 % respectivement. Il existe un risque de faux négatifs pour des ganglions < 5 mm, donc la TEP-choline ne peut pas se substituer au curage.

La TEP-choline couplée à l'IRM : améliore les performances diagnostiques de l'IRM au niveau des ganglions pelviens, en détectant plus de ganglions pathologiques que l'IRM seule, comparé à l'histologie [78,79,80]. Il existe un nouveau traceur : PSMA-Ga68 (Prostate-Specific Membran Antigen) mais il est encore en cours d'évaluation.

7. Stade TNM et grade histopronostique :

a. Le score de Gleason : [81]

Le score de Gleason est un système de grading histopronostique permettant d'évaluer l'agressivité et l'évolutivité du cancer prostatique. Il distingue 5 grades, en fonction du degré de différenciation de la tumeur de CaP et varie de 1 à 10 : plus il est élevé, plus les cellules sont anormales et plus le cancer présente de risques [82] (Figure 19).

Il s'établit en effectuant la somme des deux grades les plus représentés dans un ordre décroissant. Il est recommandé de rapporter le score observé biopsie par biopsie.

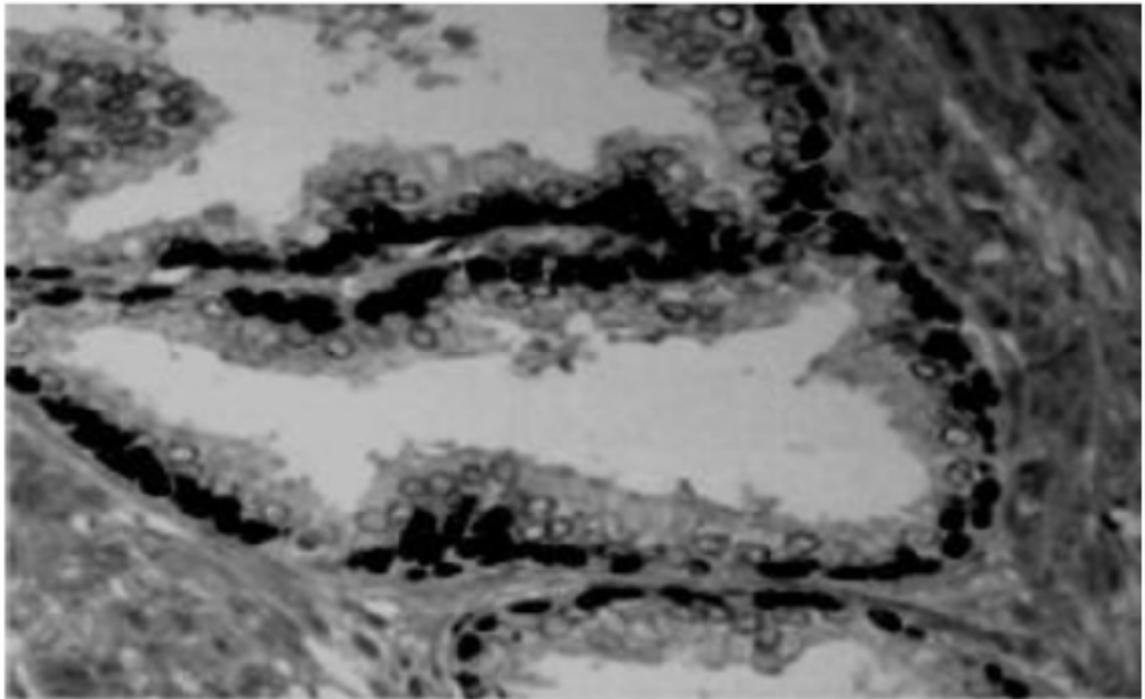


Figure 18 : Cellule prostatique normale.

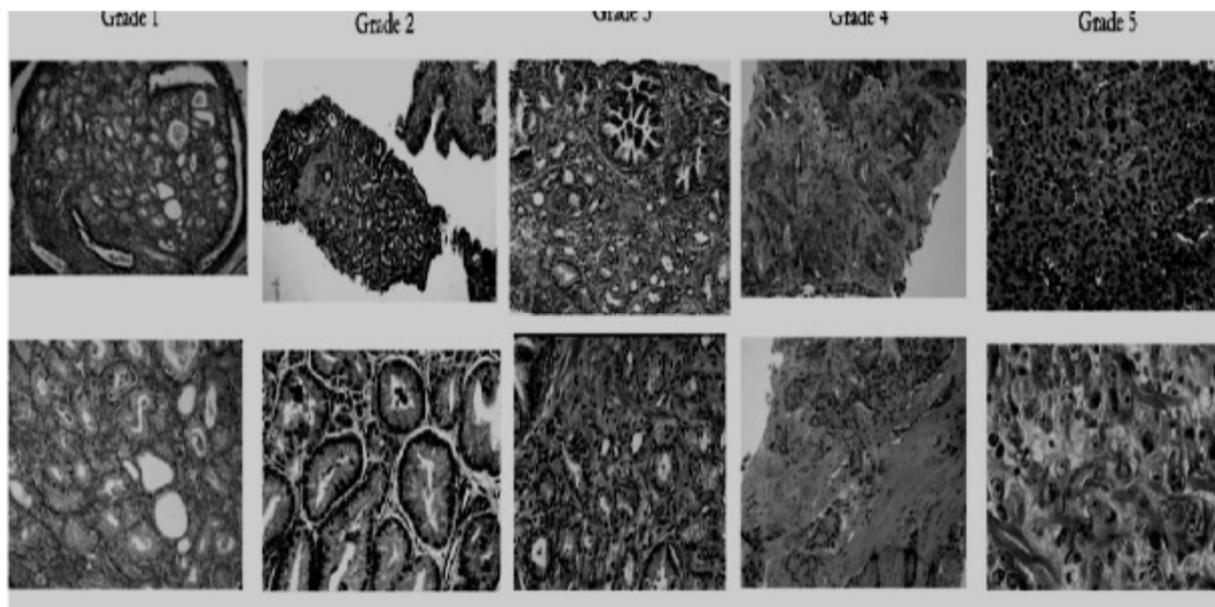


Figure 19 : Aspect histologique du CaP de grade de Gleason 1 à 5 [82]

Tableau 4 : Classification histologique de Gleason [83]

	Glandes tumorales/épithélium	Aspects histologiques
1	Prolifération monotone de glandes simples, arrondies, plus dispersées.	Nodules arrondis aux bords bien dessinés
2	Glandes simples, arrondies, plus dispersées.	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis
3A	Glands simples, de taille moyenne de forme, de taille, d'espacement irrégulier	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3B	Glands simples, de taille moyenne de forme, de taille, d'espacement irrégulier	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3C	Massifs épithéliaux cribiformes ou papillaires, à bords irréguliers	Zones irrégulières constituées de cylindres et massifs arrondies
4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées.	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.
4B	Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires	Massifs et cordons irréguliers. Aspect « d'hypernéphrome »
5A	Massifs arrondis papillaires ou cribiformes avec nécrose centrale	Cylindres et massifs arrondies disposés de façon variable, avec nécrose « comédo-carcinome »

Un consensus parmi les anatomopathologistes a été établi pour déterminer que sur des biopsies, ce score devait être quantifié de 6 à 10.

- Score de 6 : cancer de la prostate bien différencié et de bon pronostic.
- Score de 7 : cancer de la prostate moyennement différencié pouvant se reclasser en deux formes les 3 + 4 et les 4 + 3 ayant une agressivité différente. Le 3 + 4 étant moins agressif qu'un 4 + 3.
- Score de 8 à 10 : cancer de la prostate peu différencié, de mauvais pronostic.

b. Stade TNM [84]

b.1 Classification clinique :

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
 - ü T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - ü T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
 - ü T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- T2 : Tumeur limitée à la prostate :
 - ü T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
 - ü T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
 - ü T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
- T3 : extension au- delà de la capsule

- ü T3a : extension extra- capsulaire uni- ou bilatérale
- ü 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 $\leq 0,2$ cm (optionnel)

M : Métastases à distance

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

T1



T2



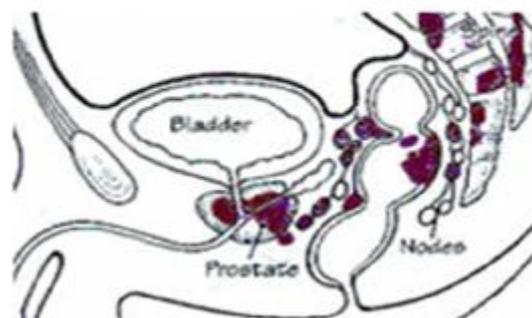
T3



T4



N0-3



M0-1

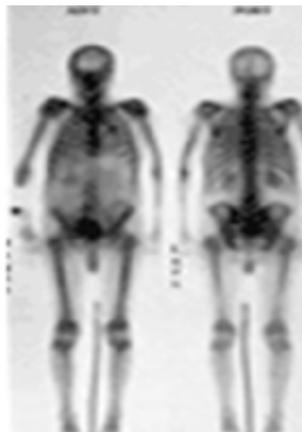


Figure 20 : Stades TNM du cancer de la prostate.

b.2 Classification anatomopathologique :

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

** l'atteinte de l'apex et de la capsule (sans dépassement) est classée pT2

E. Principes thérapeutiques du cancer métastatique de la prostate hormono-naïf :

1. But :

Le but du traitement des patients métastatiques est bien sûr d'améliorer la survie globale, mais aussi de retarder les complications osseuses, retarder le recours à la chimiothérapie, améliorer la qualité de vie, avec le meilleur rapport efficacité/tolérance.

2. Moyens :

a. Hormonothérapie :

Le traitement de première intention repose sur l'utilisation de l'hormonothérapie avec les agonistes ou les antagonistes de la LH-RH [85] (l'orchidectomie peut aussi être une thérapie efficace si celle-ci est acceptée par le patient). Le praticien peut choisir l'une ou l'autre famille : il n'y a pas encore de données en faveur de l'une ou l'autre sauf chez les patients présentant une compression spinale chez lesquels les antagonistes de la LH-RH sont recommandés en première intention. Pour éviter l'effet flare up, un anti androgène pourrait être utilisé en complément.

Bien que l'utilisation de l'hormonothérapie entraîne une diminution de la testostérone sérique de plus de 95%, une stimulation androgénique va persister grâce aux androgènes d'origine surrénalienne. C'est pourquoi l'utilisation de traitement combiné peut permettre d'obtenir de bons résultats.

Le blocage androgénique complet consiste en l'adjonction permanente d'un anti androgène à une castration chirurgicale ou médicale (par analogue de la LH-RH) [86]. Cette possibilité thérapeutique fait plutôt débat : en effet de nombreuses études

[87] réalisées incluant un blocage androgénique complet avec le flutamide et le nilutamide ont montré un bénéfice plutôt modeste en terme de survie chez des patients dont l'espérance de vie est inférieure à deux ans. Néanmoins des études plus récentes (Akaza et al [88]) incluant le bicalutamide lors d'un blocage androgénique complet ont montré un réel intérêt de cette molécule avec un gain de survie de plus d'un an par rapport au nilutamide et flutamide. En pratique, la mise en place d'un blocage androgénique complet doit être discutée, car elle permet un gain en termes de survie relativement limité et une toxicité additionnelle propre aux anti-androgènes. En cas de non indication d'un blocage androgénique complet, on pourra aussi utiliser un antiandrogène en monothérapie, de préférence, le bicalutamide.

Après le traitement hormonal, le Nadir PSA est un facteur pronostic important pour juger l'hormonosensibilité de la tumeur. Sa valeur est corrélée au temps de survie sans récurrence [89,90].

Après une hormonothérapie le PSA s'abaisse à un taux variable en trois à six mois et le taux le plus bas observé a une valeur pronostique sur la survie sans récurrence. L'abaissement du PSA est observé pendant une durée moyenne de 18 à 24 mois, puis survient une réaugmentation du taux, ce qui définit l'hormono-dépendance, mais si le taux continue à augmenter on parle d'hormono-résistance si non on dit que le CaP est hormonosensible. [91,92]

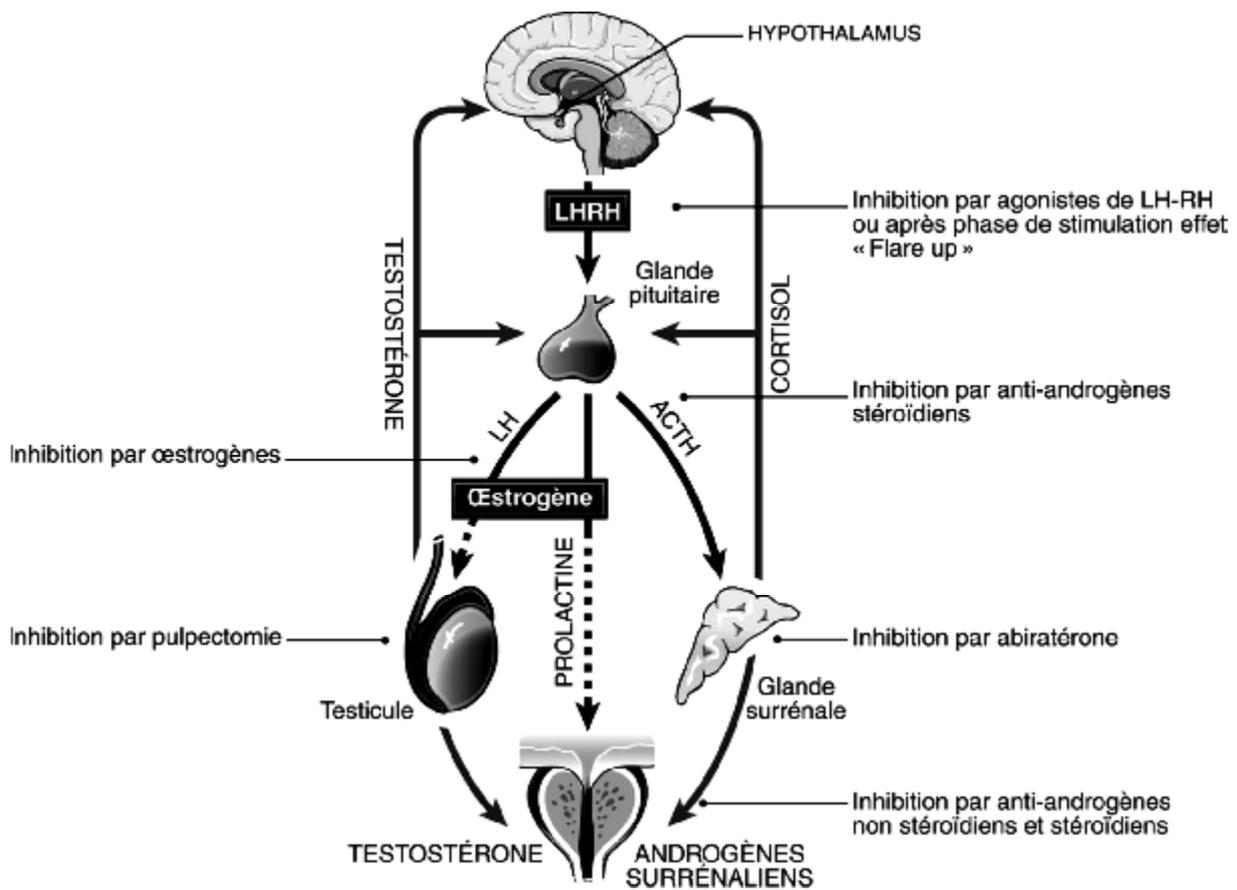


Figure 21 : Action des différents traitements antihormonaux

(PIERRE-OLIVIER BOSSET, ALEXANDRE DE LA TAILLE : TUMEURS DE LA PROSTATE)

b. Hormono-chimiothérapie :

Trois grands essais contrôlés randomisés ont été effectués dans le but de comparer l'efficacité d'une déprivation androgénique seule avec une déprivation androgénique combinée à des cures de docétaxel (75 mg/m² toutes les 2 semaines dans les 3 mois suivant la castration) [93].

Les résultats ont révélé que le docétaxel combiné la castration androgénique devrait être considéré comme une nouvelle thérapie chez les hommes porteurs d'un cancer de la prostatique initialement métastatique, à condition qu'ils soient adaptés à recevoir leurs dose de chimiothérapie. [94]

Le docétaxel est administré la dose de 75mg/m² sans association à une corticothérapie prolongée.

c. Radiothérapie externe [95] :

La radiothérapie consiste en l'irradiation guidée par l'image de la loge prostatique par une dose de 76–78 Gy [96]. Il s'agit d'un traitement palliatif.

Si la radiothérapie externe couplée à une hormonothérapie longue représente le traitement standard pour les CaP localement évoluée [97], son rôle dans la prise en charge des métastases ganglionnaires et encore moins des rechutes oligométastatiques (habituellement au plus 5 lésions) pelvienne reste mal défini [98, 99].

L'irradiation de la loge prostatique trouve généralement son indication devant :

- Douleur
- Compression médullaire
- Prévention d'une fracture pathologique
- Consolidation (en cas de chirurgie pour fracture)

d. Traitement des métastases osseuses dans le cancer de la prostate :

La survenue de métastases osseuses est un évènement commun dans l'évolution du cancer de la prostate. En effet, plus de deux tiers des patients présentant un carcinome développeront des métastases osseuses [100]. Les sites les plus communs sont le rachis, le pelvis, le crâne et les côtes mais les os longs peuvent aussi être touchés.

Cliniquement, cela se traduit par des douleurs, une hypocalcémie, une compression spinale, et des fractures pathologiques. De plus l'utilisation de médicaments inhibant la synthèse des androgènes accélère la perte osseuse en diminuant la densité osseuse. Durant la première année de traitement par des inhibiteurs de la synthèse d'androgènes, la densité osseuse diminue de 3% au niveau des vertèbres lombaires.

La prise en charge des métastases osseuses repose sur la prescription de biphosphonates. Ces molécules inhibent l'activité ostéoclastiques et interrompent donc le cercle vicieux entre les ostéoclastes, ostéoblastes et les cellules tumorales. Le traitement standard aussi bien dans la prévention que dans le traitement des complications osseuses est l'acide zolédronique. Les radio-isotopes tels que le Strontium 89 ou le Samarium 153 ont également un intérêt dans la prise en charge des douleurs associées aux métastases osseuses. Ces molécules émettent des radiations ionisantes au niveau des cristaux d'hydroxyapatite de calcium (en grande quantité au niveau des métastases osseuses).

e. Soins palliatifs et soins de support :

L'un des objectifs principaux dans la prise en charge du cancer de prostate est le confort avec une bonne qualité de vie du patient. L'objectif du clinicien est le traitement de tout nouveau symptôme pouvant entraver le quotidien du patient.

La prise en charge se fait de manière pluridisciplinaire et les décisions sont souvent prises en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), notamment avec l'aide active des équipes de soins palliatifs, du médecin référent et des médecins algologues.

A ce titre, la prise en charge de la douleur peut faire employer :

- Des antalgiques de paliers 1, 2 ou 3, selon les recommandations de l'HAS.
- De la radiothérapie antalgique sur les métastases osseuses douloureuses.

3. Indications [101]

Tableau 5 : Traitement du cancer métastatique au stade hormono-naïf.

Stade	Modalité	Description	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
M1 Hormono- naïf	Hormonothérapie immédiate (standard)	-Symptomatique : pour éviter les complications graves. -Asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications.	1b	A
	Hormonothérapie retardée (option)	Asymptomatique volontaire et informé	2b	B
	Hormonothérapie continue (standard)		1b	A
	Hormonothérapie intermittente (option)	Pauci métastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA<4 après 6 mois	1b	B
	Hormono-chimiothérapie (standard)	Métastatique d'emblée : -en particulier en cas de forte masse tumorale. -état général compatible avec une chimiothérapie.	1b	A
	Traitement local.	Non recommandé en dehors d'un protocole de recherche clinique	1a	A
	Médicaments ciblant l'os	Non recommandé	4	A

IV. MATERIELS ET METHODES :

A. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 52 patients traités pour cancer de la prostate métastatique par hormonothérapie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) entre Janvier 2011 et Avril 2017 (soit une période de 6 ans).

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

Les données suivantes ont été recueillies de façon rétrospective pour l'analyse : âge, score d'ECOG, PSA, score de Gleason de la biopsie de la prostate, la classification TNM et le type de traitement reçu.

Objectif : Etablir un état des lieux concernant les caractéristiques cliniques et pronostiques du cancer métastatique de la prostate traité par hormonothérapie, au moment du diagnostic.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

Tous les patients suivis pour cancer métastatique de la prostate, ayant bénéficié d'une castration médicale aux services d'Urologie et d'Oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Critères d'exclusion :

Les patients suivis pour cancer métastatique de la prostate pour lesquels les données étaient incomplètes et les CaP au stade de résistance à la castration.

3. Population retenue :

D'après les critères sus cités, 52 dossiers médicaux ont été retenus pour notre étude.

C. Recueil des données : Fiche d'exploitation

(Voir annexes)

D. Analyse statistique :

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22 pour Windows (IBM corporation, ARMONK, NEW YORK, U.S.) dans le centre d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

L'analyse des données a fait appel à une analyse descriptive qui a consisté à calculer des pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, minimale, maximale) pour les variables quantitatives.

V. RESULTATS :

A. Caractéristiques démographiques :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 72+/- 7 ans avec des extrêmes allant de 53 à 87 ans.

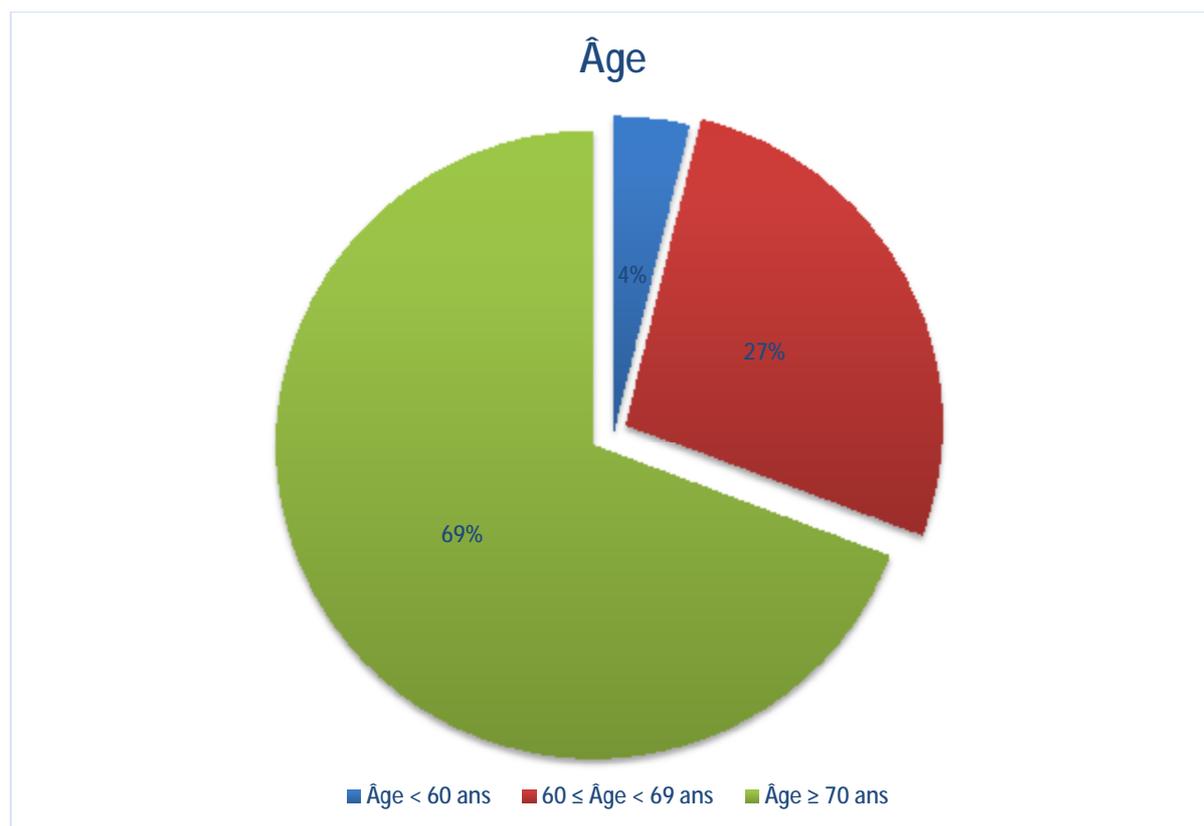


Figure 22 : Distribution des patients en fonction de leur tranche d'âge.

B. Caractéristiques cliniques :

1. Toucher rectal :

Au moment du diagnostic, l'aspect de la prostate au toucher rectal était en faveur de malignité chez 41 patients (78.8%), tandis qu'il était normal chez seulement 6 patients (11.5%). Les résultats du TR ne figurent pas sur les dossiers de 5 patients (9.6%).

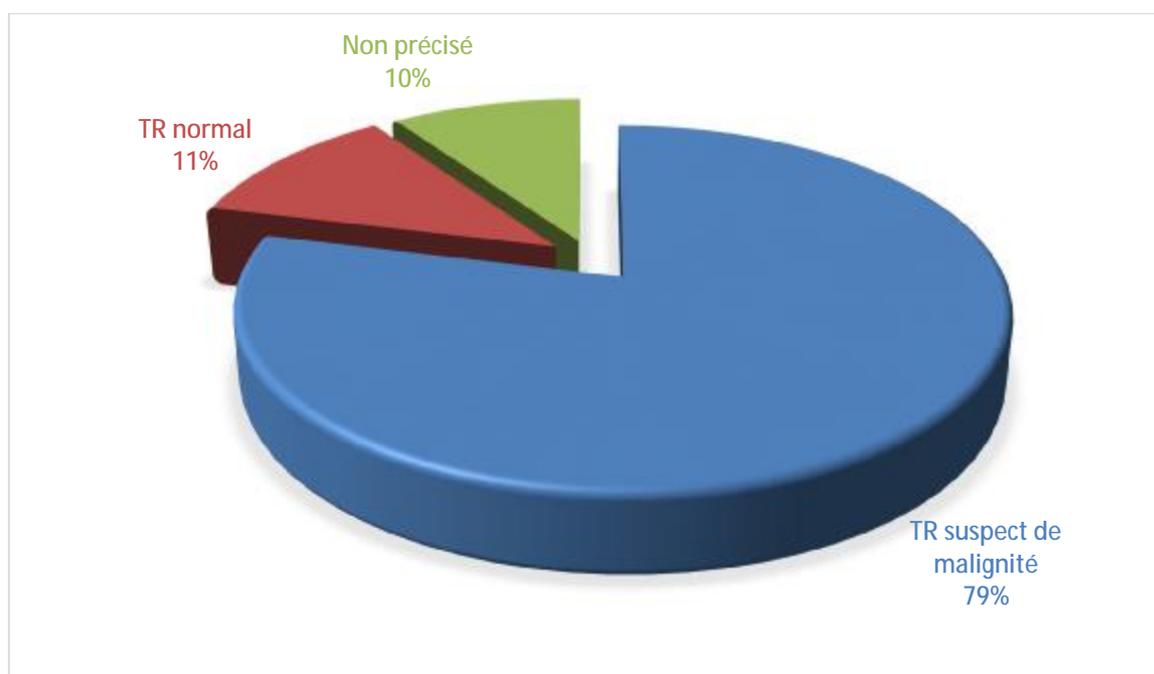


Figure 23 : Distribution des patients en fonction du toucher rectal.

2. Circonstances de découverte :

Dans notre série, 50 patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic (96.4%) dont 40 (70%) présentaient des signes urinaires, 32 (61.5%) présentaient des symptômes osseux, 3 (5,7%) ont présenté des signes neurologiques en rapport avec un envahissement médullaire et 7 (13.46%) avaient consulté pour une altération de l'état général.

La symptomatologie urinaire 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 7.7 % des cas. Un seul patient a présenté une rétention aigue d'urines (RAU).

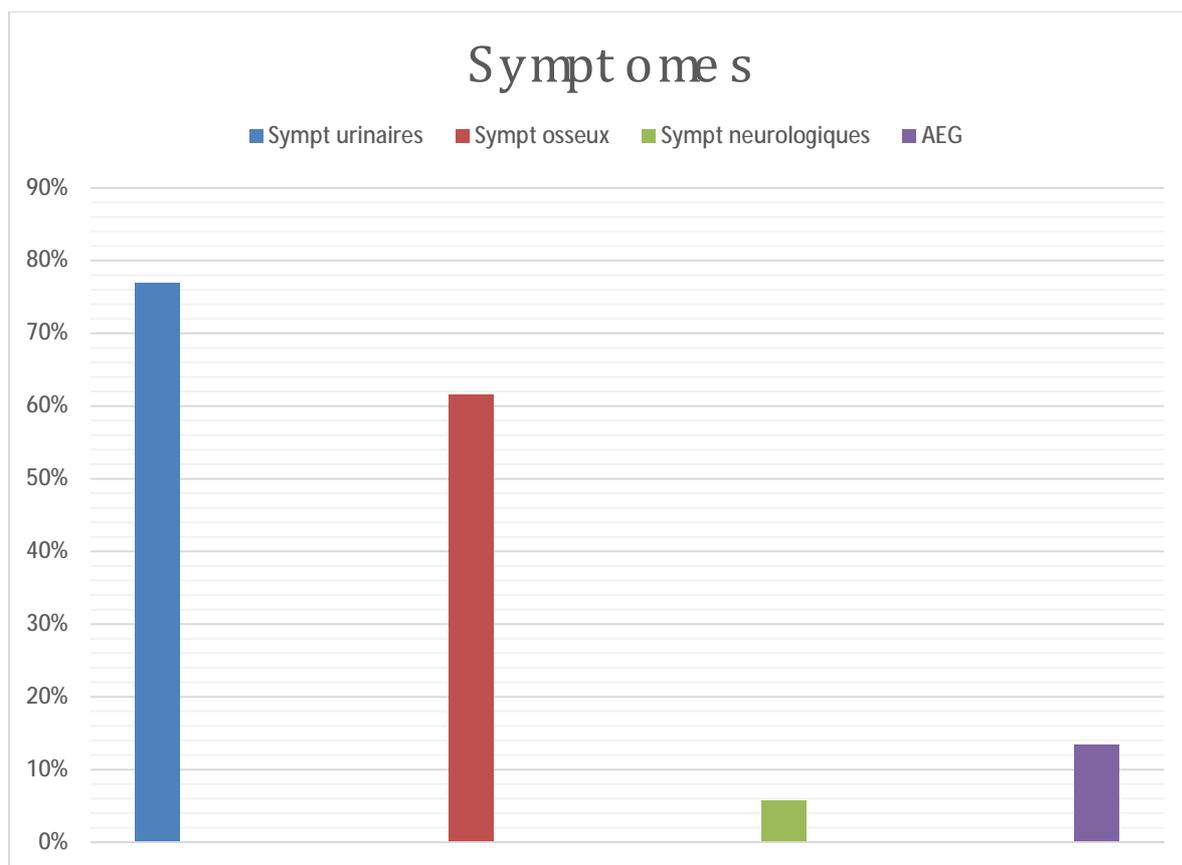


Figure 24 : Répartition des patients selon la symptomatologie

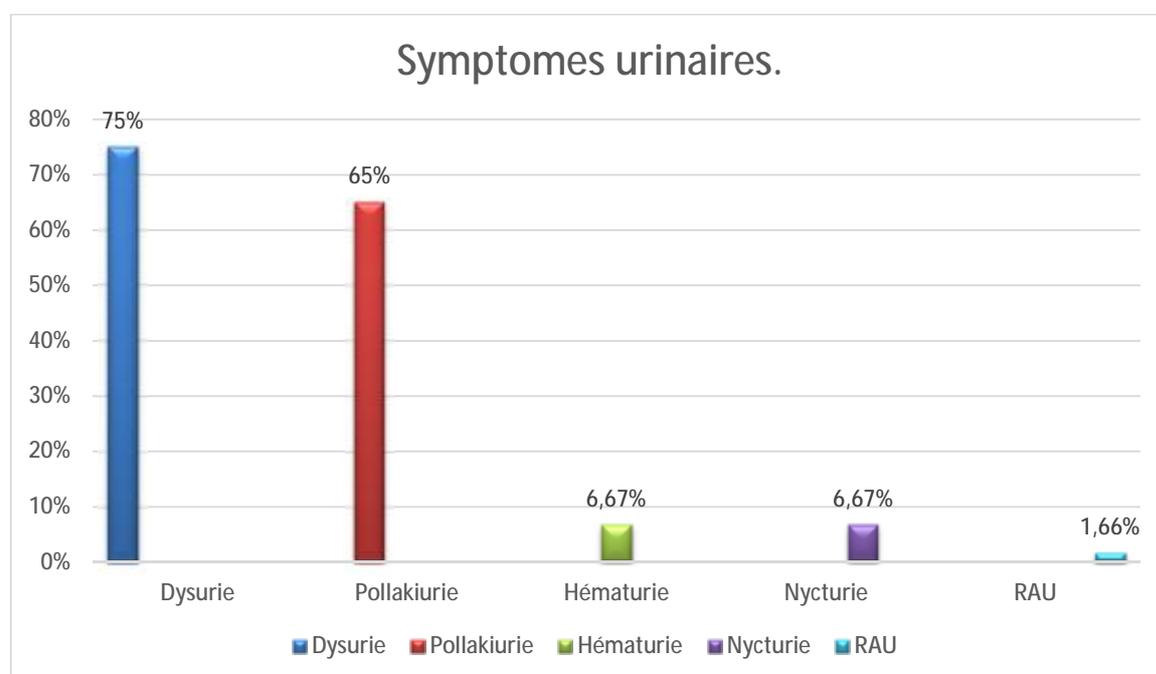


Figure 25 : Fréquence des symptômes urinaires chez les patients.

C. Caractéristiques pronostiques :

1. Etat général : Performance status

Selon le score d'ECOG (the Eastern Cooperative Oncology Group)

- 10 patients (19.2%) sont classés Grade 0-1
- 42(80.8%) Grade 2-3.

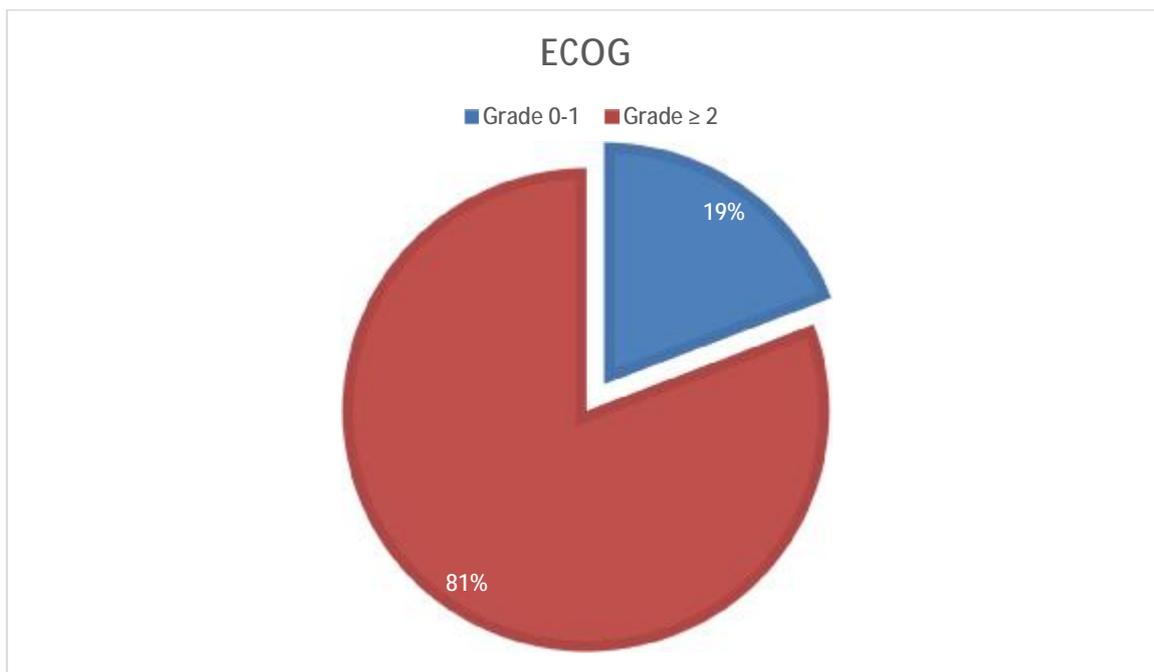


Figure 26 : Distribution des patients en fonction du score d'ECOG

2. Le taux du PSA :

Le taux du PSA a varié de 12 ng/ml à 5000 ng/ml, avec une moyenne de 418.2 ng/ml.

14 patients (26.9%) des patients avaient un taux de PSA inférieur à 50 ng/ml tandis que 38 (73.1%) avaient un PSA supérieur à 50 ng/ ml.

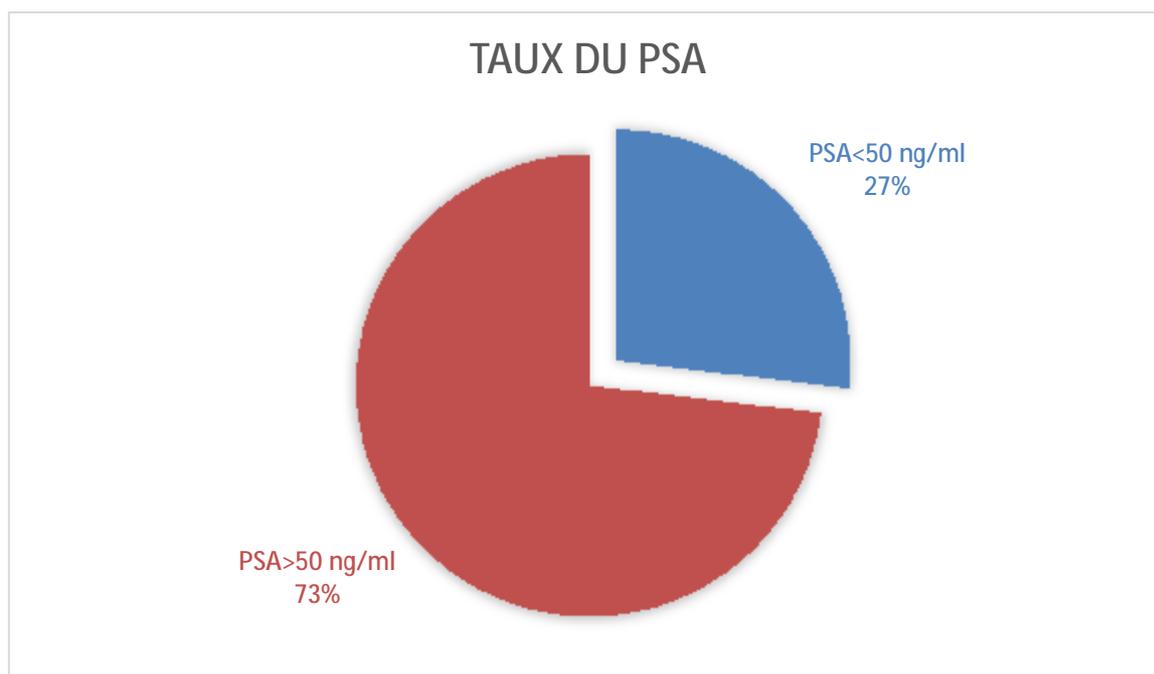


Figure 27 : Répartition des patients en fonction du taux du PSA.

3. Score de Gleason:

Le score moyen de Gleason était de 7.7 et les résultats ont varié entre un Gleason entre 5 et 10.

- 39 patients (75%) présentaient un Gleason ≥ 7
- 9 patients (17.3%) présentaient un Gleason < 7
- Cette donnée n'était pas précisée chez 4 patients (7,7%)



Figure 28 : Répartition des patients selon le score de Gleason.

4. Résultats du bilan d'extension :

a. L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM pelvienne a été réalisée chez 8 patients (15,9%) objectivant une hyperplasie prostatique hétérogène chez 50% des patients avec extension extracapsulaire et l'invasion des vésicules séminales ont été notées chez 75% des patients. Des adénopathies étaient présentes chez 50% des patients au niveau des localisations suivantes : la région postéro-latérale de la vessie et les deux chaînes iliaques externe et interne.

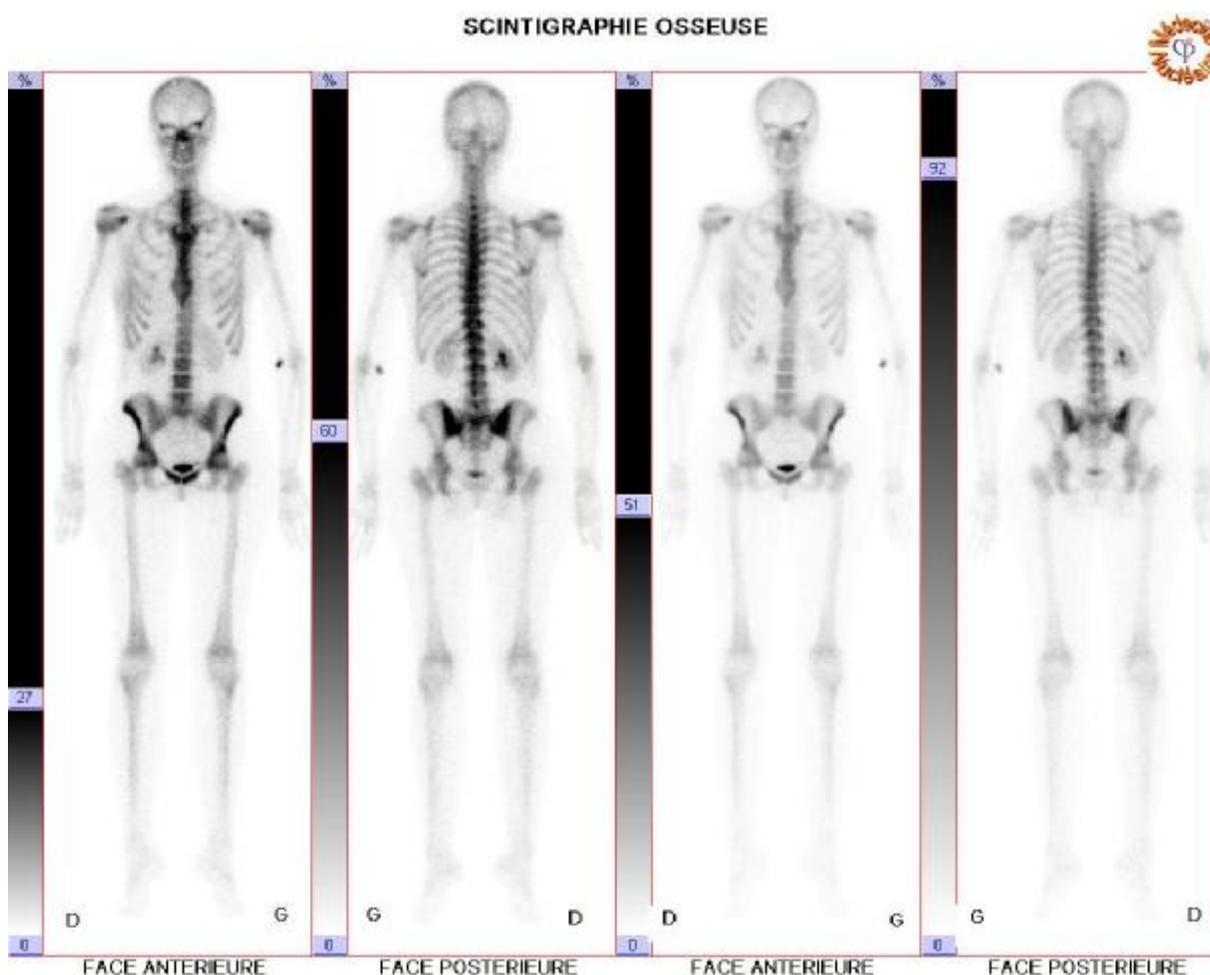
L'IRM médullaire a été réalisée chez 3 patients, signant la présence d'envahissement médullaire.

b. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

Réalisée chez 45 patients (86%), cet examen a suspecté des localisations secondaires costales, osseuses, et des tassements de L2 L3 chez 75% des patients et d'autres localisations secondaires chez 8,1% des patients.

c. La scintigraphie osseuse :

L'examen a été réalisé que chez 61.5 % des patients, chez qui il a objectivé des foyers d'hyperfixation signant la présence de métastases osseuses (costales, vertébrales et fémorales).



d. Stade TNM :

Sur l'échantillon étudié, tous les patients ont été métastatiques.

Le stade le plus fréquent était T3b présent chez 32.2%, ensuite T4 présent chez 30.5% et puis stade T2c présent chez 30,3% des patients.

18 patients (34.6%) présentaient des métastases ganglionnaires.

Le profil T et N n'a pas été précisé chez 7 patients (13,5%)

Tableau 7 : Répartition des patients en fonction de la classification TNM.

TNM	Nombre de patients	Pourcentage (%)
T1 - T2	14	26.9
T3- T4	31	59.6
N1	18	13.5
M1	52	100

D. Traitements reçus :

Dans notre série :

- Tous les patients ont bénéficié d'une hormonothérapie.
- 26 patients (50%) ont reçu une chimiothérapie associée.
- 10 patients (19.2%) ont reçu une radiothérapie associée à but antalgique.
- 2 patients (4%) ont reçu une chimio-radiothérapie associé.
- L'hormonothérapie seule n'a été prescrite que chez 4 patients (6,7%).
- L'acide zolédronique a été prescrit chez tous les patients présentant des métastases osseuses.
- Le traitement associé à l'hormonothérapie n'a pas été précisé chez 4 patients (7,7%)

Tableau 8 : Répartition des patients selon le type d'hormonothérapie reçu et leur pourcentage.

Molécules	Nombres de patients+ pourcentages
Analogues du LH-RH	26 (60%)
Analogues du LH-RH + Bicalutamide	20 (38,4%)
Abiraterone acétate	6 (11,5%)

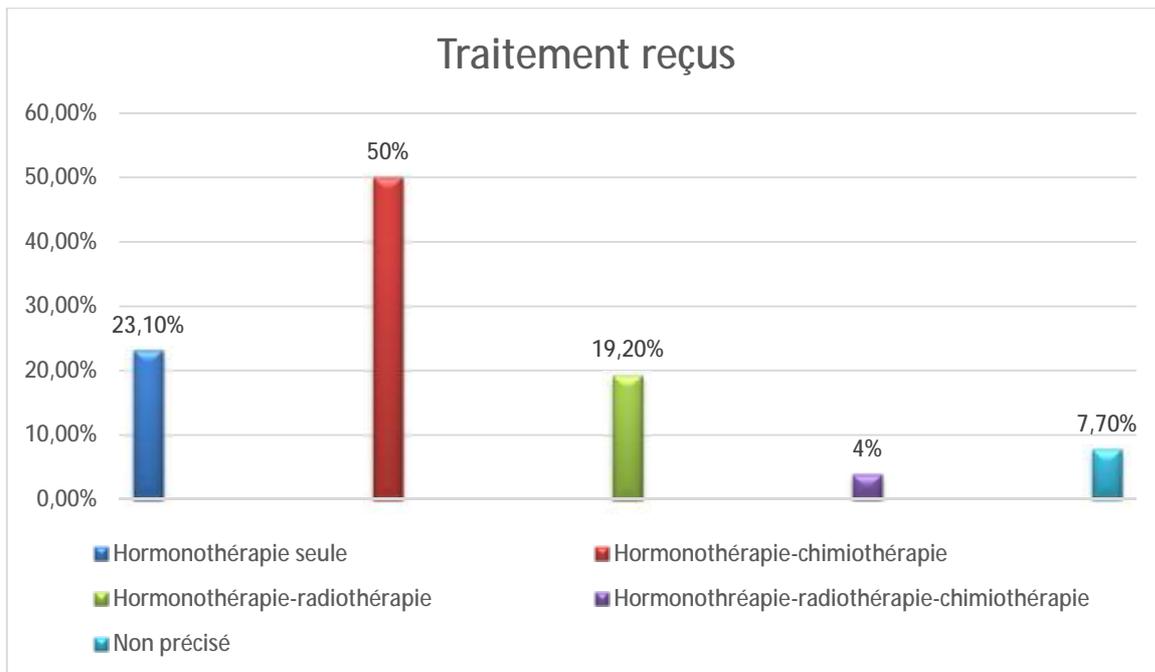


Figure 30 : Répartition des patients en fonction du traitement reçu.

E. Résumé des résultats :

Durant la période allant du Janvier 2011 jusqu'au Avril 2017, on a pu étudier de façon rétrospective 52 dossiers médicaux des patients atteinte du cancer métastatique de la prostate.

Les résultats étaient les suivants :

- Un âge au moment du diagnostic avancé ≥ 70 ans chez 69% des patients.
- Un toucher rectal anormal au moment du diagnostic chez 78,8%.
- Présence d'une symptomatologie urinaire et/ou en rapport avec les métastases (douleurs osseuse, complications neurologiques, AEG, ...) dans 94,6% des cas.
- TNM : T ≥ 3 chez 59.6% des cas.
- PSA ≥ 50 ng/ml +/- 7 chez 73% des cas.
- Gleason ≥ 7 chez 75% des cas.
- Un état général altéré avec Score d'ECOG ≥ 2 chez 80.8% des cas.

VI. Discussion et comparaison avec la littérature :

A. Âge :

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Figure 31).

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans. Et 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 [102].

Le CaP est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue, représentant 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 [103]. Cela devrait encore s'accroître compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie.

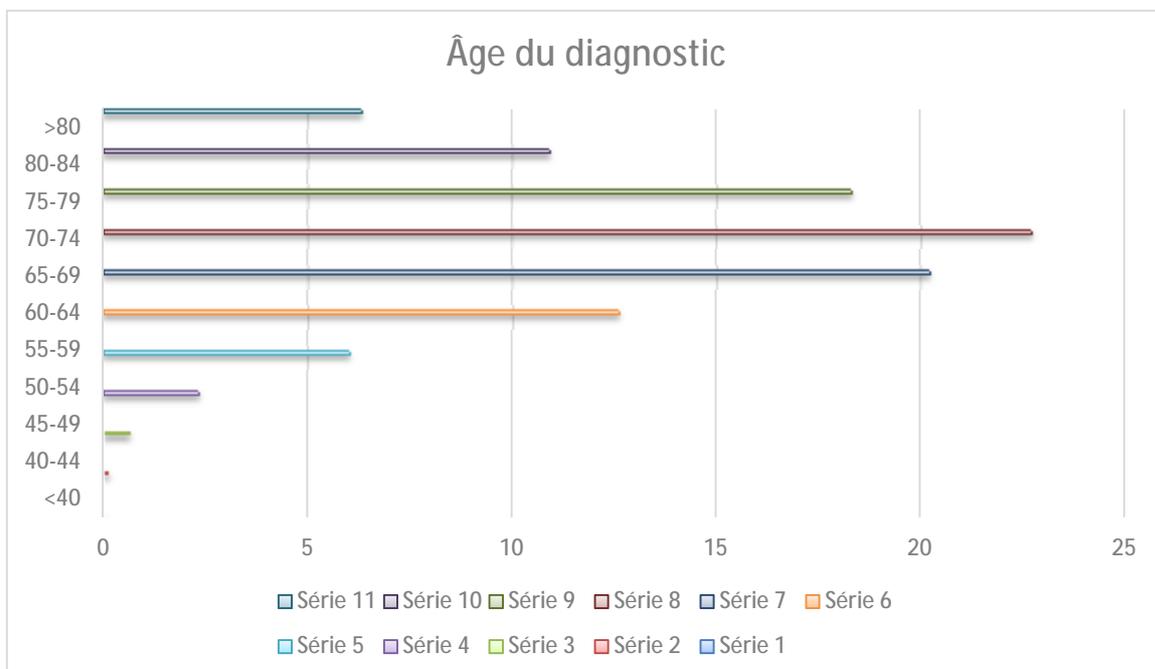


Figure 31 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge (données SEER [Surveillance, Epidemiology and End Results Program] et NCI [National Cancer Institute]).

L'âge moyen dans notre étude a été 72 +/- 7 ans. Ce chiffre reste comparables aux études qui ont trouvé que l'âge moyen chez les patients métastatiques est > 70 ans : J Rigaud a trouvé que l'âge moyen était de 73,3 +/- 9 ans [104], ainsi que Le Groupe Coopératif d'étude du Cancer de la Prostate (GCECP) a noté un âge moyen de 71 ans [105].

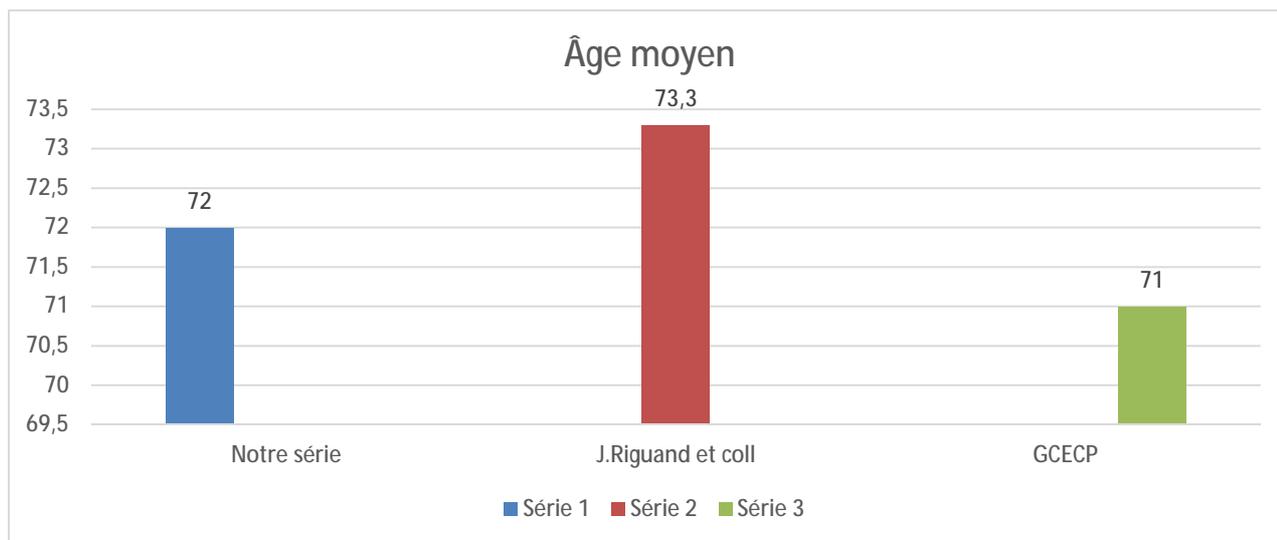


Figure 32 : Âge moyen.

Dans notre série 69% des patients avaient un âge supérieur à 70 ans. Dans l'étude de J. Rigaud [104] 63,5% des patients étaient âgés de plus de 70 ans contre 65% dans l'étude du GCECP [105].

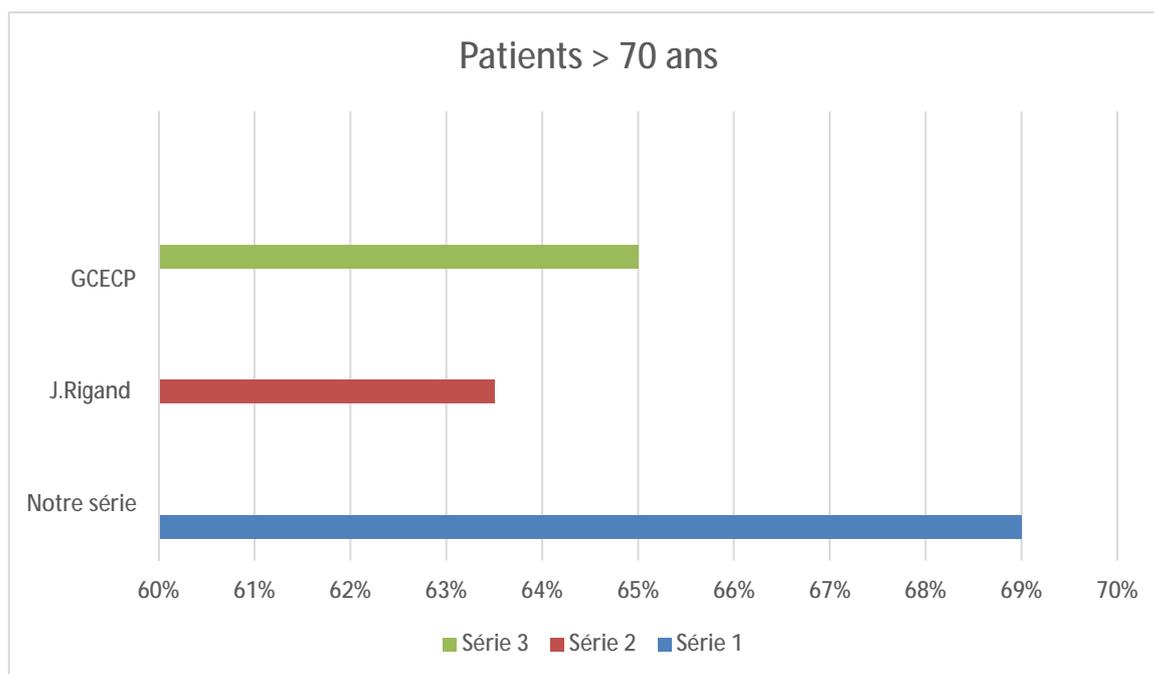


Figure 33 : Pourcentage des patients ayant plus de 70 ans.

B. Les facteurs cliniques :

1. Le toucher rectal :

Le toucher rectal est un examen indolore et cliniquement simple. Il donne des informations significatives dans l'évaluation du diagnostic.

La valeur prédictive positive du toucher rectal est évaluée entre 21 et 53% et elle dépend du degré de suspicion du cancer et l'expérience de l'examineur. Le toucher rectal anormal est une indication formelle de biopsie même si le taux de PSA est normal [106].

Une étude épidémiologique menée en Jamaïque entre 1989 et 1994 a montré que le toucher rectal était anormal chez 42% des patients métastatiques [107].

Dans l'étude menée par K.TENGUE (Sénégal) de 2004 à 2010 [108] on a constaté au toucher rectal que la prostate était suspecte de malignité (nodulaire et/ou indurée) dans 81,9% des cas, tandis que dans l'étude M.NDOYE [109] et M.BELKHAIMA [110] il était anormal respectivement chez 99% et 83% des cas.

Par ailleurs dans notre série le toucher rectal était suspect chez 41 patients soit 79% des cas.

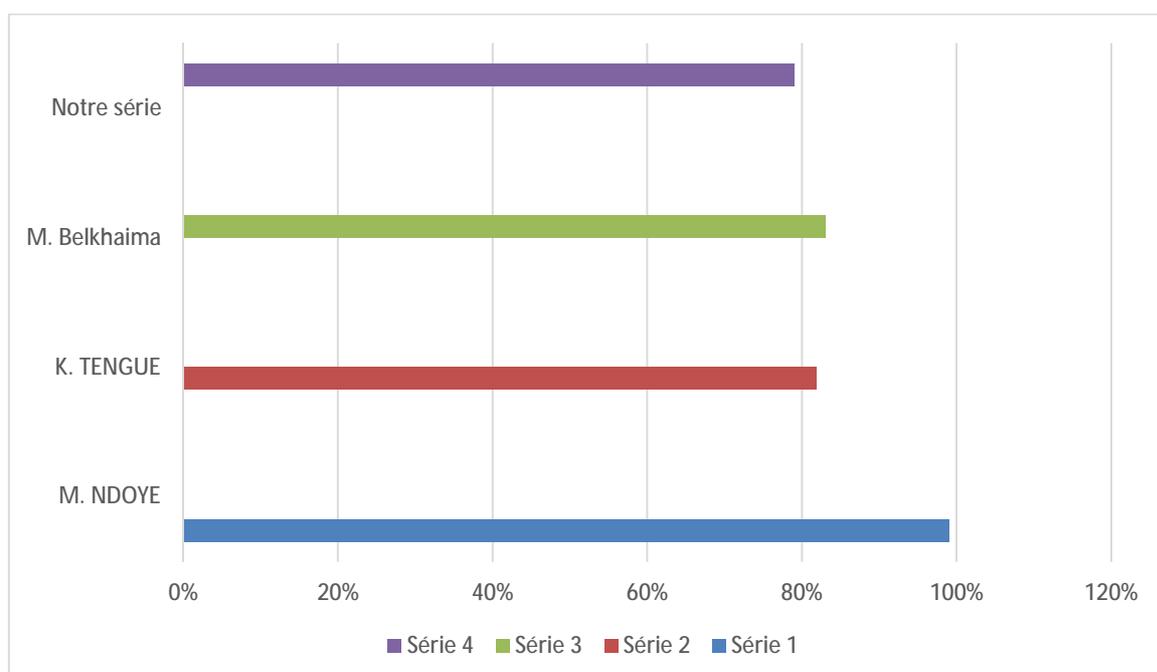


Figure 34 : Comparaison des résultats du TR selon les différentes études.

2. Circonstances de découverte :

Selon le stade évolutif du CaP, le patient peut être :

-Asymptomatique : Dans ce cas le diagnostic du cancer de la prostate se pose à un stade précoce (cancer localisé) après un TR systématique, un dosage du taux de PSA ou alors après RTUP.

-Symptomatique : (les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques)

La présence de certains symptômes peut faire évoquer un CaP localement avancé ou métastatique :

- Stade localement avancé :

Signes urinaires obstructifs ou irritatifs en rapport avec un envahissement trigonal, RAU, IRC, HU et hémospérmié.

- Stade métastatique :

Certaines métastases peuvent être révélatrice du CaP, et le patient se présente alors dans un tableau de :

ü Insuffisance hépatocellulaire en rapport avec une métastase hépatique

ü Dyspnée, douleur thoracique, un syndrome d'épanchement pleural (lâcher de ballon sur la radio du thorax) en rapport avec une extension vers le poumon.

ü Déficit sensitivomoteur en rapport avec une métastase cérébrale ou une compression médullaire (Syndrome de la queue de cheval).

ü Des douleurs osseuses surtout au niveau du bassin et du rachis dorso-lombaire.

ü Altération de l'état général (AEG) .

L'étude menée au sein de l'Hôpital du grand Yoff Dakar au Sénégal par M.NDOYE [109] a révélé que Les symptômes extra-urinaires étaient dominés dans leur série par les manifestations osseuses chez 32% des cas, suivies des manifestations neurologiques chez 16,67 % des cas et par des manifestations pulmonaires chez

6,86% des cas, avec notion de présence d'un seul cas de métastase cutanée confirmée par la biopsie. Dans la même étude 72% des patients présentaient des troubles urinaires.

N.MAGOHA [111] en Nairobi a également noté que 64,5% des cas consultaient pour les douleurs rachidiennes.

Dans l'étude togolaise de TENGUE [108] entre 2001 et 2014 on a colligé 234 cas de cancer de prostate et les circonstances de découverte été dominées par des troubles mictionnels associés ou non à des douleurs du rachis lombaire estimés respectivement chez 89 % et 67 % des cas.

Dans l'étude de M.BELKHAIMA [110] la plupart des patients présentaient des troubles mictionnels chez 93%, une rétention aigue des urines chez 59% des cas, des douleurs osseuses chez 20,4% des cas, une hématurie chez 18,5%, une altération de l'état général chez 20,4% des cas et 1,3% des patients ont présenté une anurie obstructive.

Dans l'étude menée par A. AMMANI [112] dans le service d'urologie à l'Hôpital Militaire Med V de Rabat, dans le but de déterminer le profil épidémiologique du cancer de la prostate (AMMA), 96.61% des patients métastatiques ou ayant un cancer localement avancé présentaient une dysurie et/ou une pollakiurie au moment du diagnostic, et aucun cas de douleur osseuse ou de complication neurologique n'a été précisé.

Dans une étude sénégalaise menée par GUEYE [113], on avait retrouvé 49.6% des patients présentant des symptômes irritatifs en rapport avec le cancer de la prostate et aucun symptôme osseux ou neurologique n'a été précisé.

Dans l'étude de RIGAUD [104], le mode de révélation du CaP a été une AEG dans 5,3% des cas, des douleurs osseuses dans 22.9% et des troubles mictionnels majorés par la dysurie dans 50.6% des cas.

Dans notre série 96,4% des patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic, dont 76.9% présentaient des signes urinaires dominés par la pollakiurie et la dysurie, 61,5% avaient consulté pour des douleurs osseuses, 6% avaient consulté pour un syndrome de la queue de cheval et 13.46% pour une AEG.

Tableau 9 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte du cancer de la prostate.

	Notre étude	NDOYE	TENGUE	BEKHAIMA	AMMANI	GUEYE	RIGAUD
Troubles mictionnels	70%	72%	89%	93%	96%	49%	50.6%
Douleur osseuse	61,5%	31.37%	67%	20.4%	-	-	22.9%
Signes neurologiques	5.7%	16.67%	7.8%	-	-	-	5.7%
AEG	13.46%	44%	20.4%	20.4%	-	-	5.3%

C. les facteurs pronostiques :

1.PSA :

Le PSA est organique (caractéristique de l'épithélium prostatique) et non du CaP, par conséquent il peut être élevé dans l'HBP, la prostatite aigue et dans d'autres affections non malignes C'est pourquoi un délai de 8 à 10 jours est recommandé après chaque acte susceptible de modifier le taux. Néanmoins beaucoup d'hommes peuvent héberger CaP en dépit d'un faible taux de PSA sérique [57].

L'explosion en début des années 1990, de l'utilisation du PSA a amélioré le diagnostic précoce du CaP ainsi que le suivi des patients après le traitement.

Les différents essais et expériences ont abouti à un consensus sur la valeur de 4 ng/ml comme seuil pour la détection du CaP. La sensibilité du dosage de PSA dans le diagnostic du CaP est de 57% si celui-ci est supérieur à 4ng/ml, la spécificité est de 68% si le taux du PSA est supérieur à 4ng/ml et de 96% si le PSA est supérieur à 10ng/ml [104].

La valeur prédictive positive du PSA est de 49% si le PSA supérieur à 4ng/ml et de 75% si le PSA est supérieur à 10ng/ml [114].

À travers 2 études, B. Chauvet [115] a bien démontré que les valeurs extrêmes du PSA sont forcément corrélées à l'extension à distance. La première étude a été faite sur un effectif important de plus de 2000 malades qui n'a retrouvé que trois scintigraphies osseuses positives lorsque le PSA était inférieur à 10.

Dans une deuxième étude sur 60 patients, les 25 patients dont le PSA était supérieur à 50 avaient tous des métastases à distance ce qui veut dire que des valeurs très élevées du taux de PSA traduisent un risque important de métastases infra-cliniques ou cliniques.

Le taux moyen de PSA dans notre série était de 418.2 ng/ml, et 73% des patients avaient un taux de PSA > 50ng/ml au moment du diagnostic. Ces chiffres restent inférieurs à ceux retrouvés dans l'étude sénégalaise de B. Sine [114] où ce dernier a été de 1367ng/ml.

Le taux moyen de PSA dans l'étude de RIGAUD [104] et celle de KUMAR SUREKA [116] a été respectivement de 122 et 100 ng/ml.

Ces chiffres restent inférieurs à ceux retrouvés dans notre série et cela s'expliquerait par le fait que le cancer de la prostate est en général découvert à un stade précoce en France. Car l'Association Française d'Urologie recommande un dépistage comme suit [58] :

- à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : les patients afro-antillais et les patients ayant au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans.
- recommandé chez les hommes âgés de 50 ans à 74 ans, si l'espérance de vie est > 10 ans.
- Si le PSA est > 4 ng/mL ou le TR est suspect une consultation urologique est recommandée pour avis, en vue de l'indication d'une biopsie prostatique échoguidée (12 prélèvements).

Dans l'étude menée par M.NDOYE [109] la valeur moyenne du PSA au moment du diagnostic était de 1447,57 ng/mL \pm 812 ng/mL avec des extrêmes de 5,88 ng/mL et de 21 660 ng/mL et 72% des patients avaient un taux de PSA > 50 ng/mL.

K.TENGUE [108] a rapporté que le PSA était inférieur à 10 ng/ml seulement chez 2 cas par ailleurs le taux de PSA était supérieur à 100 ng/ml chez 90,5% des patients. La moyenne du taux de PSA total était de 315,3 ng/ml avec des extrêmes de 4 ng/ml et 5212 ng/ml.

Des études menées par CHEN [117] et EISENBERGER [118] ont montré des taux moyens de PSA respectivement de 161ng/ml et 54 ng/ml

En effet, la découverte du cancer de prostate métastatique peut volontiers se faire chez un patient asymptomatique devant un taux de PSA élevé, en général supérieur à 50 mg/L [119].

Tableau 10 : Comparaison du taux moyen de PSA selon les différentes études.

	Nombre de patients	Taux moyen de PSA en ng/ml
EISENBERGER	206	161
CHEN	105	54
M.NDOYE	102	1447
K.TENGUE	234	315
Notre série	52	418.2

2. Score de Gleason

L'adénocarcinome fut le seul type histologique retrouvé dans notre étude. Ce résultat est similaire à ceux de la littérature où on a noté une nette prédominance de l'adénocarcinome dans le cancer de la prostate.

Le score moyen de Gleason dans notre série était de 7,71 ce résultat était proche de celui de Rigaud [104] qui a trouvé 7,8.

Dans notre série, 75,4% des patients présentaient un Gleason supérieur ou égal à 7 contre 73,3% dans l'étude de Rigaud.

Dans l'étude de B. Sine [114], les résultats ont confirmé que la mortalité liée aux cancers de la prostate de score de Gleason ≥ 8 a été élevée [114].

Tableau 11 : Comparaison du score de Gleason moyen et pourcentage de Gleason ≥ 7 selon les séries.

	RIGAUD	Notre série
Score moyen	7.71	7.8
Gleason ≥ 7 (%)	73.3%	75%

Le score de Gleason a une valeur pronostique discutée en cas de cancer avancé traité par hormonothérapie. Pour certains, le score de Gleason n'a pas d'influence sur la survie [120,121,122], pour d'autres, un faible score de Gleason a été un facteur de bon pronostic sur la survie en analyse uni et multi variée [123,124].

Cependant il est important de rappeler que le Collège Américain des Pathologistes a estimé que la reproductibilité du score de Gleason observé sur les biopsies n'a été que de 50% sur les pièces de prostatectomies et que ces biopsies sous-estiment le grade tumoral dans 45% des cas et le surestiment dans 32% des cas [125].

En cas de cancer avancé, l'examen anatomo-pathologique a surtout pour objectif de confirmer le diagnostic de cancer sans grande valeur pronostique, à l'inverse du cancer de prostate localisé. [126]

D.Bilan d'extension :

1. IRM pelvienne.

Son rôle essentiel est de diagnostiquer une extension extra capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries.

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, et une meilleure spécificité de 49 à 97% pour l'envahissement extra prostatique et de 92 à 98% pour les vésicules séminales et la corne antérieure de la zone périphérique.

K.TENGUE [108] rapporte que seulement 9,1 % ont fait l'imagerie par résonance magnétique pelvienne.

Dans l'étude M.NDOYE [109] 22 % ont bénéficié d'une IRM pelvienne et dans l'étude de M.BELKHAÏMA [110] aucun patient n'a fait cet examen radiologique.

Par ailleurs, dans notre série l'IRM prostatique a été faite chez 8 patients (15,9%). La tumeur apparaît hétérogène et en hypo signal T2 chez 98%.

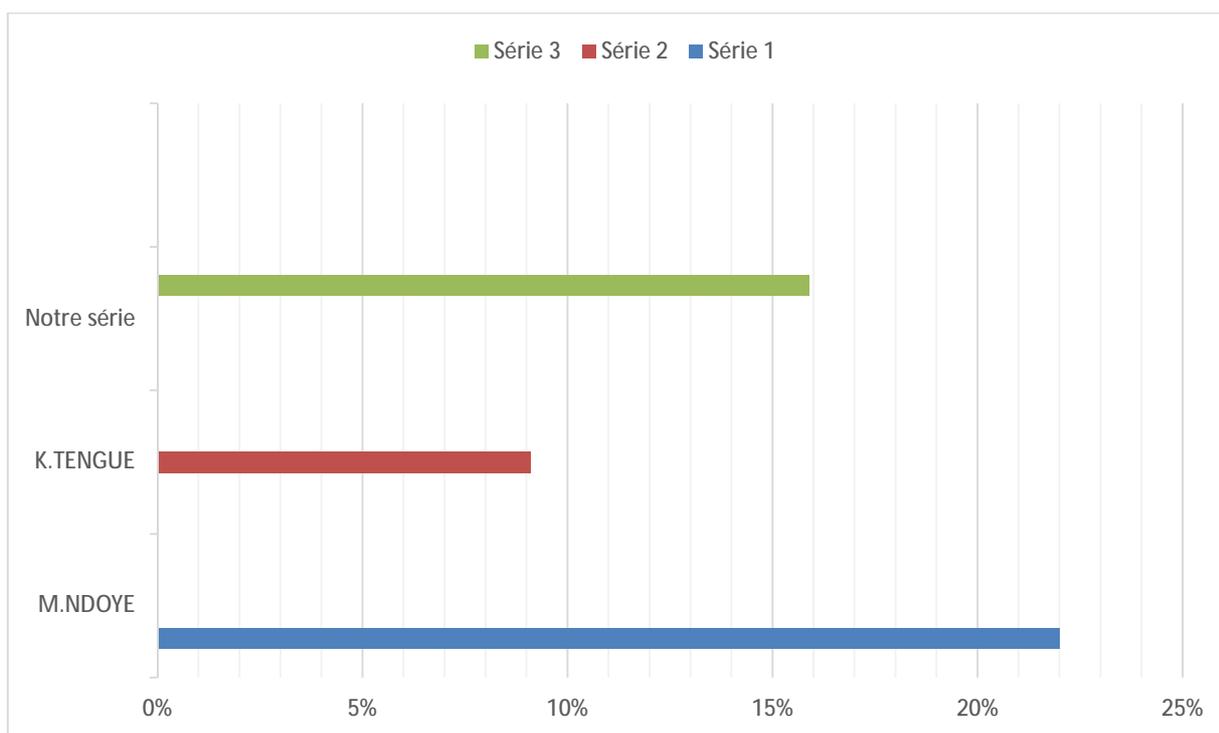


Figure 35 : Comparaison de la fréquence de réalisation de l'IRM pelvienne selon les différentes études.

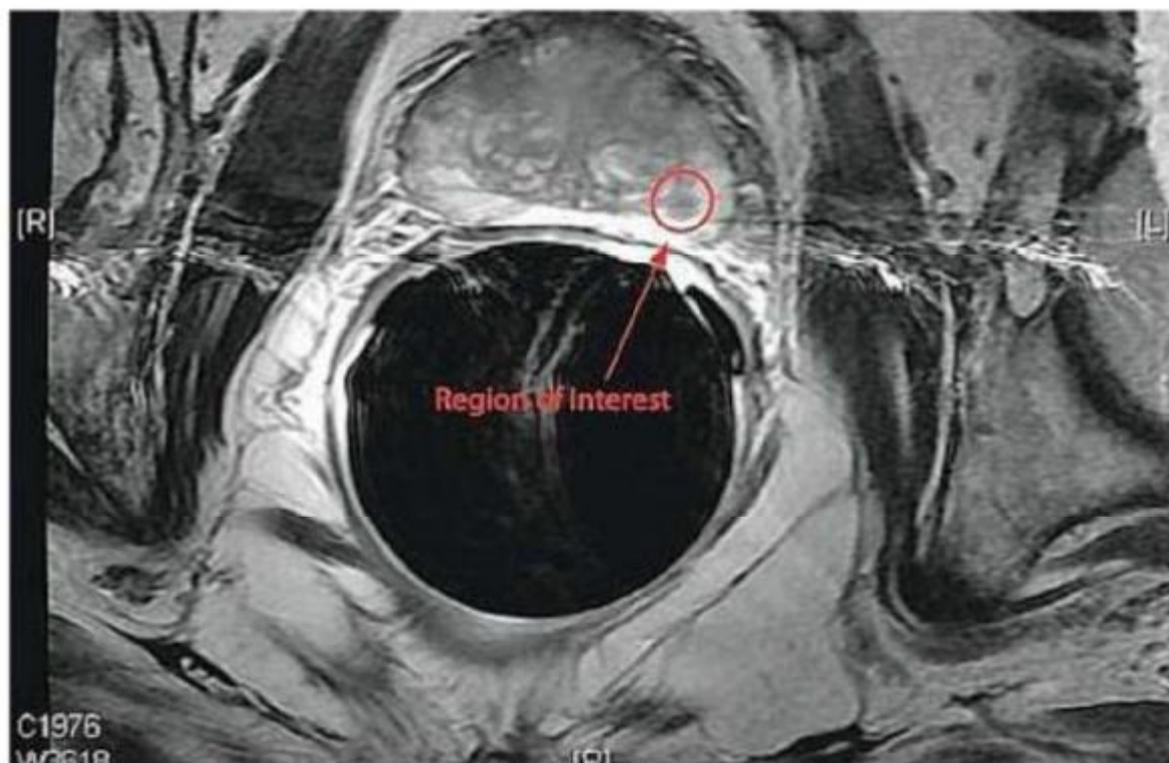


Figure 36 : Extension extra-prostatique postéro-latérale droite (71)

2. TDM TAP : [127,128]

Dans le cadre du cancer de la prostate, la TDM abdomino-pelvienne est utile pour :

- Rechercher un envahissement métastatique ganglionnaire ilio-obturateur (un ganglion est considéré comme anormal s'il est augmenté de volume : > 1cm), en sachant que le caractère négatif de l'examen n'élimine pas l'envahissement microscopique des ganglions.
- Analyser l'aspect local de la prostate et aussi l'envahissement des organes de voisinages ou des muscles releveurs de l'anus ainsi que le retentissement sur le haut appareil (images TDM couplées avec les clichés d'UIV en fin de procédure)
- Rechercher des métastases hépatiques et pulmonaires
- Rechercher des anomalies osseuses (petit bassin, rachis lombaire).

Dans notre série 45 patients ont bénéficié d'une TDM TAP soit 86 % des cas. Un pourcentage plus élevé que celui marqué chez M.NDOYE [109] et BELKHAIMA [110], qui ont respectivement 4,3% et 16%, par ailleurs on a réalisé le scanner chez 95% des cas dans l'étude de K.TENGUE [108] ce chiffre est expliqué par la non disponibilité de l'imagerie par résonance magnétique.

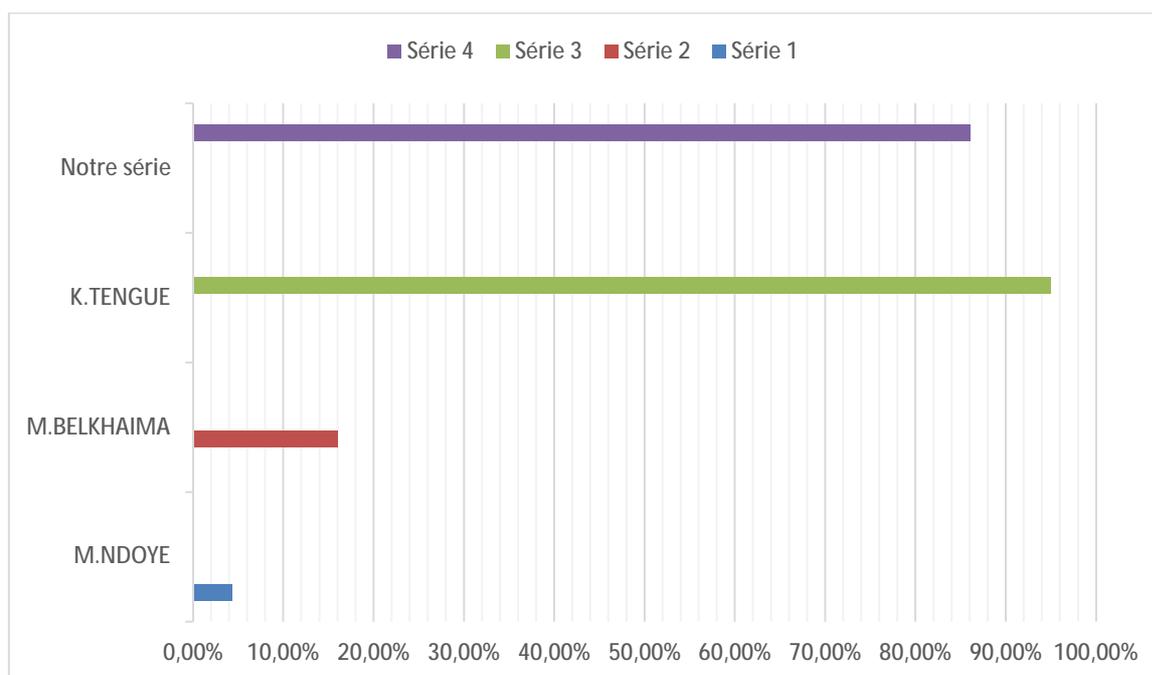


Figure 37 : Comparaison de la fréquence de réalisation de la TDM TAP selon les différentes études.

3. Scintigraphie osseuse :

Le caractère ostéoblastique des métastases osseuses du CaP 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 CaP soit largement étudiée.

Du fait de la forte relation entre la probabilité de métastases osseuse 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 en 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 CaP à faible risque selon D'Amico. Dans le groupe à risque intermédiaire, la scintigraphie osseuse est recommandée pour les tumeurs palpable T2b avec un PSA > 10 ng/ml ou un

contingent de grade 4 sur les biopsies prostatiques. Dans le groupe à haut risque, elle est indiquée dans tous les cas [129].

Dans l'étude de CHEN [117] et EISENBERGER [118] la localisation secondaire osseuse était marquée respectivement chez 69 % et 91% tandis que dans notre série nous avons constaté une hyperfixation osseuse chez 90% des cas. Les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Le pourcentage des métastases osseuses du cancer prostatique selon les séries.

Site métastatique	Notre série	EISENBERGER	CHEN
M. osseuse	90%	91%	69%

E.Le stade TNM :

Actuellement, la classification retenue par le comité de cancérologie de l'association française d'urologie est le TNM 2002.

Il existe une corrélation entre l'importance du stade clinique et l'existence d'adénopathies (10% à 25% de N+ pour les stades T2, 30% à 70% pour les stades T3-T4) ou de métastases, faisant de cet élément un facteur pronostique essentiel. [129]

Johansson et Thompson [130] ont souligné l'évolution favorable de la plupart des cancers prostatiques découverts à un stade précoce (T2, NO : nodule intra prostatique sans métastases). Seulement 8 à 10% de ces patients (candidats à une prostatectomie radicale et non traités) décèdent de leur cancer après un suivi de 10 ans. Pour ces auteurs, le grade tumoral est le facteur déterminant.

L'importance de l'envahissement capsulaire apparaît être un élément pronostique. Les études sur pièces de prostatectomie ont démontré qu'un envahissement microscopique de la capsule est suivi de 3% de progression à 8 ans, contre 50% si l'infiltration dépasse la capsule. Une fois la capsule dépassée, la

progression s'élève à 50 à 60% en 9 ans et la survie à 15 ans n'est que de 15%. [131,132].

J.RIGAUD [104] avait retrouvé dans son étude que 35.7% des patients avaient un stade T1-T2, 65,3% avec un stade T3-T4 et 8.82% des patients avec un envahissement ganglionnaire.

L'étude de GUEYE [113] a trouvé 43,7% avec un stade T1-T2 et 57,3% avec un stade T3-T4, par contre aucune donnée à propos de l'envahissement ganglionnaire n'a été mentionnée.

Ces chiffres sont proches de ceux retrouvés dans notre série, où on trouve 41,4% des cas avec un stade T1-T2, 59,6% avec un stade T3-T4 et 13,5% avec un envahissement ganglionnaire.

Tableau 13 : Comparaison du pourcentage de la classification TNM selon les séries.

	RIGAUD	GUEYE	Notre série
T1-T2	35.7%	43.8%	41.4%
T3-T4	65.3%	57.2%	59.6%
N1	8.82%	-	13.5%

F.Score ECOG : Performance status.

Le facteur clinique essentiel dans le pronostic des patients ayant un cancer de prostate localement avancé ou métastatique est l'état général du patient, apprécié par le score ECOG. Il a été un des facteurs les plus significatifs dans des grandes séries de la littérature [120,121, 122].

Dans l'étude de TENGUE [108], 34,05% des patients avaient un score d'ECOG 0-1 et 65,9% avaient un ECOG ≥ 2 .

Ces chiffres restent relativement proches de ceux retrouvés dans notre série, puisqu'on a trouvé 19% des patients avec un ECOG 0-1 et 81% avec un ECOG ≥ 2

L'étude de RIGAUD [104] a trouvé 70% des patients avec un ECOG 0-1 contre 30% avec un score ECOG ≥ 2 , cela pourrait être expliqué par le jeune âge des patients au moment du diagnostic en France grâce au dépistage.

Tableau 14 : Répartition des patients selon le score d'ECOG dans les différentes séries.

	TENGUE	RIGAUD	Notre série
ECOG 0-1	34.05%	70%	19%
ECOG ≥ 2	65.9%	30%	81%

G.Traitements reçus :

1. Hormonothérapie exclusive :

Le blocage hormonal (castration chirurgicale ou chimique) représente le traitement de référence du cancer de prostate métastatique (TxNxM1) depuis de nombreuses années (Huggins, 1941). La durée de réponse, à la mise en route d'une hormonothérapie, peut varier de 24 mois à 36 mois (Crawford, 1989).

Si l'hormonothérapie seule ne prolonge pas la survie, il a été prouvé qu'elle diminue rapidement les symptômes douloureux d'origine osseuse et réduit le risque

immédiat de complications sévères (compression médullaire fracture, obstruction urétérale) [133].

La réponse clinique obtenue à l'introduction d'une hormonothérapie est en général associée à une chute rapide du taux de PSA à un, trois et six mois. La réponse thérapeutique et biochimique dépend de l'hormonosensibilité de la tumeur.

Dans l'étude menée par RIGAUD [104] 59,4% des patients avaient bénéficié d'un traitement par les analogues de la LH-RH et 17,6% des patients ont été traité par des anti-androgènes seuls.

Ces chiffres rejoignent ceux de notre série, où 60% des patients ont été traité par des analogues de LH-RH et 11,5% par des anti-androgènes seuls.

Tableau 15 : Répartition des patients en fonction du traitement reçu selon les séries.

	RIGAUD	Notre série
Analogues LH-RH	59.4%	60%
Anti-androgènes	17.6%	11.5%

2. Hormono-radiothérapie :

Si l'intérêt d'associer la radiothérapie à la castration androgénique chez des patients présentant un cancer de la prostate localement avancé a déjà été montré [134], la place du traitement locorégional dans les cas du stade métastatique reste encore incertaine.

L'étude de cohorte de Culp a mis en évidence un bénéfice en termes de survie globale lorsque les patients avaient reçu un traitement locorégional qu'il soit par prostatectomie ou curiethérapie [135].

Récemment, une autre étude rétrospective a confirmé l'intérêt d'un traitement locorégional sur la survie globale, avec des résultats significativement positifs pour la prostatectomie, et la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (IMRT) [136].

Enfin, l'essai multicentrique, randomisé de phase III, PEACE1-GETUG-AFU21, actuellement ouvert aux inclusions, cherche à évaluer le bénéfice d'un traitement local par radiothérapie chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-naïf (NCT01957436) sur la réponse biologique (PSA).

Dans notre série 19.2% des patients avaient bénéficié d'une radiothérapie locorégionale associée à la castration chimique.

Ce chiffre est proche à celui retrouvé dans l'étude de MANGIR [137] qui était de 15%.

3. Hormono-chimiothérapie :

Trois grands essais contrôlés randomisés ont été effectués dans le but de comparer l'efficacité d'une déprivation androgénique seule avec une déprivation androgénique combinée à des cures de docétaxel (75 mg/m² toutes les 2 semaines dans les 3 mois suivant la castration) [93].

Les résultats ont révélé que le docétaxel combiné la castration androgénique devrait être considéré comme une nouvelle thérapie chez les hommes porteurs d'un cancer de la prostatique initialement métastatique, à condition qu'ils soient adaptés à recevoir leurs dose de chimiothérapie. [94]

Le docétaxel est administré la dose de 75mg/m² sans association à une corticothérapie prolongée.

Dans notre série 50% ont reçu des cures de chimiothérapie associées à l'hormonothérapie contre 67,3% dans l'étude de MANGIR [137].

Tableau 16 : Pourcentage des traitements par chimiothérapie et radiothérapie associés à l'hormonothérapie selon les séries.

	MANGIR	Notre série
Hormono-chimiothérapie	67.3%	50%
Hormono-radiothérapie	15%	19.2%

VII. Conclusion :

En conclusion, le cancer de la prostate dans cette population de patients marocains est caractérisé par un âge avancé et un état général altéré au moment du diagnostic qui est réalisé le plus souvent au décours de symptômes liés à la prostate ou au cancer et ses métastases. Ceci entraîne un stade tumoral avancé en corrélation avec un taux élevé de PSA et une grande fréquence de métastases.

Le CaP chez l'homme marocain n'est pas plus agressif que chez l'homme blanc caucasien. Cependant son mauvais pronostic réside dans l'impertinence de la stratégie de dépistage dans notre pays, d'où l'intérêt de la vulgarisation de ce dépistage afin de mieux prendre en charge cette affection.

RESUME

Objectif :

Le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme âgé, ce qui constitue un vrai problème de santé publique. Ceci implique une bonne connaissance des différents paramètres cliniques et paracliniques intervenant dans ce type de cancer afin de pouvoir réaliser un audit de la stratégie de dépistage de ce cancer dans notre pays. Notre étude a comme objectif d'évaluer le profil clinique et pronostique du cancer métastatique de la prostate au moment du diagnostic.

Méthodes :

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons réalisé une étude rétrospective sur 52 patients diagnostiqués et traités par hormonothérapie pour cancer métastatique de la prostate au sein de L'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) entre Janvier 2011 et Avril 2017.

Les éléments étudiés étaient : l'âge au moment du diagnostic, le Performans status, résultats du TRb, le stade TNM, le taux du PSA, le score de Gleason et le traitement reçu.

Résultats :

Les caractéristiques cliniques et pronostiques du cancer métastatique de la prostate dans notre série sont :

- Un âge au moment du diagnostic avancé ≥ 70 ans chez 69% des patients.
- Un toucher rectal anormal au moment du diagnostic chez 78,8%.
- Présence d'une symptomatologie urinaire et/ou en rapport avec les métastases (douleurs osseuse, complications neurologiques, AEG, ...) dans 94,6% des cas.
- TNM : T ≥ 3 chez 59.6% des cas.
- PSA ≥ 50 ng/ml +/- 7 chez 73% des cas.

- Gleason ≥ 7 chez 75% des cas.
- Un état général altéré avec Score d'ECOG ≥ 2 chez 80.8% des cas.

Conclusion :

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans, du fait de l'allongement de l'espérance de vie.

Le profil clinique et paraclinique du CaP métastatique dans notre série est lié essentiellement à un diagnostic tardif, au stade de survenue des symptômes qui signalent la présence préalable d'un Cap localement avancé ou métastatique. D'où l'intérêt d'un dépistage ciblé précoce par TR et dosage du PSA selon les recommandations internationales.

ABSTRACT

Objective :

Prostatic cancer is the most frequent cancer within aged males, which makes it a real public health issue all around the world. This implies a good awareness of the different clinical and paraclinical parameters of the prostate cancer in order to realize an Audit of the right screening strategy for this type of Cancer.

Our study aims to evaluate the clinical and prognostic profiles of the metastatic Cancer the moment it was diagnosed.

Methods :

In order to achieve our objective, we carried out a retrospective study of 52 patients diagnosed and treated for metastatic prostate cancer at the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes (HMMI) within the exact period from January 2011 and April 2017.

The Parameters studied were: age at diagnosis, Performance status, TR results, TNM stage, PSA rate, Gleason score and treatment received.

Results :

The clinical and prognostic characteristics of metastatic prostate cancer in our series are:

- Age at time of diagnosis ≥ 70 years in 69% of patients.
- An abnormal rectal examination at the time of diagnosis in 78.8%.
- Presence of urinary and / or metastasis symptoms (bone pain, neurological complications, AEG, ...) in 94.6% of cases.
- TNM : T ≥ 3 in 59.6% of the cases. • PSA ≥ 50 ng / ml +/- 7 in 73% of cases.
- Gleason ≥ 7 in 75% of cases.
- ECOG performance status ≥ 2 in 80.8% of cases.

Conclusion :

Prostatic cancer is the most common cancer within males after 50 years because of the increase in life expectancy. The clinical and paraclinical profile of metastatic CaP in our series is essentially related to a late diagnosis at the onset of symptoms that indicate the presence of a locally advanced or metastatic prostatic cancer. Hence the importance of targeted early screening by rectal examination and PSA dosage according to international recommendations.

مطبق

الهدف:

سوط ان الموتة هو الوط ان الاكوتشد و لاذ الرجل بعد سن الحسين وهذا يشكل مشكل صحي المي المهد اوجب موفة الخ صيات الوريو شديه الوريو يلهذا الوط ان من أجل و اجعلد و اتيجية لكف الميكونه فيلادنا . هذ فذ كالمقيدم الظ او الوريو الكه نية لوط ان الموتة لم تبتوئي أ.

المنهجية:

من أجل تدقيق فذ اقمذ باجراء و لمسة ب أؤ رجعي ل 52 ويضد لم تشخيصه موعلاجه ممدتد ا مالعلاج الوموني لوط ان الموتة لم تمشوئد في ا فيد تشد في العويهو لاي لم اعيل في كذ لم بيند او 2011 أو اويل 2017. العذ طوالتى تمى لدهكا انت:

السن عند التشخيص المدة م: نتيجة ECOG، و احل، TNM فص الموتة
معدل PSA نتيجة Gleason والعلاج تلقى.

النتائج:

المصاض الوريو الكه نية لوط ان الموتة لم تمشوئد في اسفليد ذ ك هلي ت الي:
الملتقد م في وقت التشخيص ≤ 70 لم ا لى 69% من الرضى .
فص الموتة غولط بيغي في وقت التشخيص لى 78.8%.
وجود أعوطن بولية و / أو أعوطن ذ اعلاجة قة تشد والوط ان (اللط والعضد اع ف اتلاصدية ، ...) في 94.6%
ملحالات

$T \leq 3$ في 59.6% ملحالات

$PSA \leq 50$ +/- 7 في 73% ملحالات.

$Gleason \leq 7$ في 75% ملحالات.

ح القه لم تبتوئد متهرة: وجة ECOG ≤ 2 في 80.8% ملحالات

الخلاصة:

سوط ان الموتة هو كؤؤذو اع لوط ائيدوع ا لى الرجل بعد 50 لم ا ، و ذالك بديلز يد مة في متوسط الموتو قع .
الظو الوريو المشديه سوري الكه نية لوط ان الموتة لم تمشوئد ئيلد فلي لذ ن لوط بظلمد با التشخيص في وقت
متلؤ أي بعد ظهر الأعوطن التي تشوالى وجود سوط ملتقم لى اؤومتشو. وهذا ا يوكع لى ضرورة الفص المبكر
عن طريق فص الموتة ماب ندبة PSA فذ لاتوصيد اتالدولية

ANNEXES

Annexe 1: Score d'ECOG

Grade	Description
0	Pleinement actif- Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction.
1	Restriction dans une activité physiquement intense mais ambulante et capable de mener à bien des travaux de nature légère ou sédentaire, par exemple, travaux de maison légère, travaux de bureau.
2	Ambulatoire et capable de tous les soins, mais incapable de mener des activités de travail, jusqu'à environ 50% des heures de veille.
3	Capable seulement de faire le minimum pour ses soins personnels ; confiné au lit ou chaise plus de 50% des heures de veille.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise et nécessite l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.
5	Décédé.

*Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655

Annexe 2: Fiche d'exploitation

I. Identité

Nom et Prénom		Age	
---------------	--	-----	--

II. Clinique

TR	Normal		Anormal	
----	--------	--	---------	--

Symptômes	Urinaires	Osseux

Symptômes urinaires	Dysurie	Pollakiurie	Hématurie	Nycturie	RAU	Brûlures mictionnelles	Dysfonction érectile

Etat général selon l'index d'ECOG	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3

III. Biologie

PSA	Taux	>50	<50

IV. Anatomie pathologique

Nombre de carottes positives	A droite	A gauche
Score de Gleason		

V. Bilan d'extension :

<u>IRM</u>			
<u>TDM TAP</u>			
<u>Scintigraphie osseuse</u>			
<u>TNM</u>	<u>T :</u>	<u>T1- T2</u>	
		<u>T3- T4</u>	
	<u>N + :</u>		
	<u>M+ :</u>		

VI. Traitements reçus

Hormonothérapie	
Chimiothérapie	
Radiothérapie	

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : African Journal of Urology Official journal of the Pan African Urological Surgeon's Association web page of the journal- Uro-Oncology (Prostate Cancer)
- 2 : International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [Accessed 15.02.15]
- 3 : VILLERS A., CHAUTARD D. : PSA libre : l'utilisation en routine est prématurée pour le dépistage du cancer de prostate. Prog. Urol., 2000, 10, 61 8-621.
- 4 : Tazi MA., Er-Raki A., Benjaafar N. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. Ecancermedicalscience. 2013; 7: 338.doi: 10.3332/ecancer.2013.338.
- 5 : Bouchbika Z, Haddad H, Benchakroun N, Eddakaoui H, Kotbi S, Megrini A, Bourezgui H, Sahraoui S, Corbex M, Harif M, Benider A. Cancer incidence in Morocco : report from Casablanca registry 2005-2007 . Pan Afr Med J. 2013 Sep
- 6 : Testut TL, Jacob O. Traité d'anatomie topographique. Paris: Doin ;1914
- 7 : Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie-Urologie ; 1993:18500-B-10.
- 8 : Fitzpatrick J.M. The natural history of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2006;2:3-6
- 9 : Epstein R.S., Deverka P.A., Chute C.G., Lieber M.M., Oesterling J.E., Panser L., et al. Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study. Urology 1991;38:20-26.
- 10 : McNeal JE. The prostate and prostatic urethra : a morphologic synthesis. J Urol 1992 ;107 :1008-16
- 11 : McNeal JE. Normal Histology of the prostate. Am J Surg Pathologie 1998 ;12 :619-33
- 12 : Lowsley OS. The Prostate gland in old age. Ann Surg 1915 ;62 :716-37
- 13 : Seisan T, Rouprêt M, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro- génital. Progrès en urologie. 2012; 22 : S2-S6.

- 14 : Lemaitre L, Delebarre A, Villers A, Puech P. échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. Radiodiagnostic – Urologie Gynécologie 34-420-A-10 2007.
- 15 : Mellal, Ahmed. Application pratique de l’anatomie humaine – Tome 1 – Viscères du tronc. In 2010. p. 240.
- 16 : Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492-497.
- 17 : Galiano M., Pignot G., Costa C., Vallancien G., Virag R. Dysfonction érectile et cellules endothéliales cavernueuses. Prog Urol 2010;20:188-193
- 18 : Cornu JN, Cussenot O. biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique, Urologie 2011 18-500-B-10
- 19 : Martin PM, Muracciole X, Berenguer C, Boudouresque F, Ouafik LH évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante-hormono-indépendante Médecine Nucléaire 32(2008) 5-23
- 20 : Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4 ng/ml Eur Urol 2014 ;45 :92-6
- 21 : Stewart LV, Weigel NL, Vitamin D and prostate cancer, Exp Biol Med 2004 ; 229 :277
- 22 : Ylikomi T, Laaksi I, Lou Y-R, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, et al. Antiproliferative action of vitamin D. Vitam Horm 2002 ;64 :357-406 Epidémiologie :
- 23 : - Rebillard X, Tretarre B, Groupe Francim. Épidémiologie des cancers urologiques en France. Rev Prat 2007;57:595-602
- 24 : Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. Urology 2003;62:3-12.
- 25 : Scher HI, Isaacs JT, Zelefsky MJ. Prostate cancer. In: Clinical oncology. New York: Churchill Livingstone; 2000 [pp. 1823-84].

- 26 : Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
- 27 : GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance. Fact sheets Morocco
- 28 : Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997;158:12- 22
- 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 : 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
- 31 : Lamy PJ. Cancer de la prostate : les niveaux de preuve des biomarqueurs de la détection précoce. *Médecine nucléaire*. P. 14-17 - février 2014.
- 32 : 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 sept
- 33 : Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994;152(5Pt1):1484-9.
- 34 : Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:1425-38
- 35 : Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, Fournier G, Mangin P, Berthon P, et al. Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Ann Hum Genet* 2003;67(Pt2):125-37
- 36 : Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med* 2001;12:11-6

- 37 : 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.
- 38 : 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.
- 39 : Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2003;30:209-17. 36] Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. Lancet 2003; 36(1):859 64.
- 40 : Paschka AG, Butler R, Young CY. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (-)-epigallocatechin-3-gallate. Cancer Lett 1998;130:1-7.
- 41 : Dalu A, Haskell JF, Coward L, Lamartiniere CA. Genistein, a component of soy, inhibits the expression of the EGF and ErbB2/Neu receptors
- 42 : 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.
- 43 : 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.
- 44 : 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.
- 45 : Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. Urol Clin North Am 2002;29:67- 70

- 46 : 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
- 47 : Hum Genet 2003;72:1–2. [25] Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective basel study. *Prostate* 1999;38:189–98.
- 48 : Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Urol Oncol* 2003;21:59– 65
- 49 : ZERBIB M. Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
- 50 : Détection précoce du cancer de la prostate; Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Mai 2013
- 51 : Lebret T, Méjean A. [Rare locations of metastases from prostate cancer]. *Prog. Urol.* 2008 nov;18 Suppl 7:S357–364.
- 52 : Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.* 2006 oct 15;12(20 Pt 2):6243s–6249s.
- 53 : Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am. J. Pathol.* 1998 sept;153(3):865–873.
- 54 : Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Stephen Paget and the « seed and soil » theory of metastatic dissemination. *Clin. Exp. Med.* 2006
- 55 : Mottet, N., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2016.
- 56: G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot. Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 18-560-A-12 (2004).

- 57 : K. Mistry, G. Cable. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract 2003 ; 16
- 58 : Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer : European Urology Association of Urology recommendation. Eur Urol 2013;64:347-54. 5 n°2 avril 2012.
- 59 : Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2008;54:581-8.
- 60 : Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of insolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. J Urol 1995; 154: 347-51.
- 61 : J.E. Terrier, P. Perrin, A. Ruffion. Dépistage du cancer de la prostate. EMC-Urologie
- 62 : Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco- urologie : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:S217-51 WWW : Site internet du Memorial Sloan- Kettering Cancer Center.
<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>
- 63 : Crawford E.D., Rove K.O., Trabulsi E.J., Qian J., Drewnowska K.P., Kaminetsky J.C., et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. J Urol 2012;188:1726-1731
- 64 : G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot. Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 18-560-A-12 (2004).
- 65 : Yves Abissegue Ghislain. Apport des nouveaux marqueurs immuno-histo chimiques dans le diagnostic du cancer de la prostate. thèse N° 105. 2007 (Université Mohammed V Suissi : Faculté de médecine et pharmacie de Rabat) .

- 66: S. Oudard, J. Medioni, F. Scotté, E. Banu. Actualité dans le cancer de la prostate. Bulletin du cancer. Volume 92, Numéro 10, 865-73, Octobre 2005, Synthèse.
- 67 : H. Echo, S. Dominique, V. Ravery. Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « pour ». Annales d'urologie. EMC Urologie 40 (2006) 179-183 .
- 68 : Sun Leon et al. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged <50 years. BJU International 99 (4), 753-757. .
- 69 : L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud et al. Recommandations en onco-urologie 2010: Cancer de la prostate. Prog Urol 2010; 20(suppl4):S217-51.
- 70 : B. Djavan. Biopsie prostatique : techniques et indications. Techniques chirurgicales-Urologie (2012) 41-265.
- 71 : Younes P, Descazead A ; Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie, Annales d'urologies 2010
- 72: Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. (2004) ; 187 206
- 73: Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer:a meta- analysis. Clin Radiol 2008;63:387-95
- 74 : Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. AJR Am J Roentgenol 2007;188(6):1622—35
- 75 : Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. Jama 1993;269(1):57—60.
- 76 : Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. Prostate 2005;65(2):178—87

77 : F. Cornud* , A. Villers, P. Mongiat-Artus, X. Rebillard, M. Soulie, les membres du sous-comité « Prostate » du CCAFU- Imagerie par résonance magnétique et cancer de la prostate- Progrès en urologie (2008) 18, 621—633.

PET SCAN :

78 :] Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kubler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:694-701

79 : Vag T, Heck MM, Beer AJ, Souvatzoglou M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and 11C-choline PET/CT. Eur Radiol 2014;24:1821-6.

80 :] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:11-20.

81 : Salomon L, Azria D, Bastide C, et al. Recommandations en oncurologie 2010 : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;4:S217-52

82 : V Molinié. Apport de l'anatomie pathologique avant et après prostatectomie totale.

Annales d'urologie 41 (2007) S51-S58

83 : Assiby Yara Samedi Sandrine. Intérêt du rapport PSAlibre/PSAtotal dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate (série de 81 cas). Thèse N° 94 2008.

84 : American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.

85 : Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M. Guidelines on prostate cancer. 2014.

- 86 : Prostate cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. Avr 2000;355(9214):1491-8.
- 87 : Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term followup of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 1 août 2009;115(15):3437-45.
- 88 : Yin L, Hu Q, Hartmann RW. Recent progress in pharmaceutical therapies for castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13958-78.
- 89 : Small EJ, McMillan A, Meyer M, Chen L, Slichenmyer WJ, Lenehan PF, et al. Serum prostate-specific antigen decline as a marker of clinical outcome in hormone-refractory prostate cancer patients: association with progression-free survival, pain end points and survival. *J Clin Oncol* 2001;19:1304—11
- 90 : Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA. Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 1991;32:1713—7.
- 91 : Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281: 1591—7.
- 92 : Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999;53:530—4.
- 93 : Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20

- 94 : Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
- 95 : Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology* 2016;71:723-7
- 96 : Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer. *Prog Urol* 2013;23:S69-101.
- 97 : Martin JM, Supiot S, Berthold DR. Pharmacotherapeutic management
- 98 : Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:3-10
- 99 : Supiot S, Doré M, Rio E, Cellier P, Mesguez-Nebout N, Goineau A. Place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne initiale sans métastase à distance. *Cancer Radiother* 2016;20:442-4.
- 100 : Clézardin Philippe. Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling. *Bulletin du Cancer*. nov 2013;100(11):1083-91.
- 101 : F. Rozet, C. Hennequin, J.-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, P. Mongiat-Artus, A. Ouzzane, G. Ploussard, D. Azria, I. Brenot-Rossi, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot, T. Le Bret, X. Rebillard, M. Soulié, R. Renard-Penna, A. Méjean Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate
- 102 : Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30 1995.
- 103 : Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000

- 104 : Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention
Jérôme RIGAUD, Loïc LE NORMAND, Georges KARAM, Pascal GLEMAIN,
Jean-Marie BUZELIN, Olivier BOUCHOT Progrès en Urologie (2002), 12, 232-239
- 105 : Survie des cancers de prostate avec métastases :
71 malades suivis de 7 à 11 ans GROUPE COOPERATIF D'ETUDE SUR LE CANCER DE LA PROSTATE- Progrès en Urologie (1997), 7, 254-258
- 106 : Poirier J. L'hypertrophie bénigne de la prostate et son traitement médicamenteux. 2009 [cité 11 juill 2014]. Disponible sur: http://sco.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2009_POIRIER_JOSEPHINE.pdf
- 107 : GLOVER FE., COFFEY D. S., DOUGLAS LL., CADOGAN M., RUSSELL H., TULLOCH T., BAKER TD., WAN RL., WALSH P. C., MOUL JW. . The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. . The Journal of urology 1998, vol. 159, no6, pp. 1984-1987
- 108 : K.TENGUE. Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo 2015
- 109 : M.NDOYE. Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate a l'hopital grand yoff senegal 2010
- 110 : M.BELKHAIMA Profil epidemiologique clinique et therapeutique du cancer de la prostate au chu mohamed vi (Étude rétrospective à propos de 159 cas).27/07.
- 111 : Magoha G. Management and survival in advanced prostate cancer in Nairobi. East Afr Med J 2000;77:260-3.
- 112 : Ammani A., Janane A., Chafiki J., Sossa J., El Harrech Y., Moufid K., Ghadouane M., Ameer A., Abbar M. Profil épidémiologique du cancer de la prostate dans le service d'urologie de l'hôpital Militaire Mohammed V de Rabat. Journal Marocain d'Urologie 2007 ; 5 : 11-14.Available at <http://lazraqinfo.com/JMU/PDFn5/AmmaniProfil.pdf>.

- 113: S.M.Gueye, M. Jalloh, I.Labou, L. Niang, R. Kane et M.Nodye. Profil clinique du cancer de la prostate au Sénégal. 1110-5704 African Journal Of Urology Vol 10, No4, 2004 203-207
- 114 : Cancers de la prostate de score de Gleason supérieur ou égal à 8: Evaluation de la survie des patients B. Sine * , N.A. Bagayogo , A. Thiam , A. Sarr , A.R. Zakou , S.T. Faye , B. Fall , Y. Sow , B. Diao , P.A. Fall , A.K. Ndoye , M. Ba AFJU-266; No. of Pages 6
- 115 : Prostate specific antigen (PSA) : impact d'un marqueur sérique sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers de prostate B Chauvet, T Jacob, JL Davin, C Berger, P Vincent, F Reboul Bull Cancer/Radiother 1996;83:334-344 O Elsevier, Paris
- 116 : Sanjoy Kumar Sureka, Ruchir Maheshwari¹, Shalini Agnihotri, Nilay Mitash, Shamim Ahmad & Anil Mandhani Predictors for progression of metastatic prostate cancer to castration resistant prostate cancer in Indians.
- 117 : Chen C, Tzai T, Huang S, Wu H, Tai H, Chang Y, Pu Y. Clinical Outcome of Taiwanese Men With Metastatic Prostate Cancer Compared With Other Ethnic Groups. UROLOGY 2008;72:1287-92.
- 118 : Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339(16):1036-42.
- 119 : Moreno JG, Miller MC, Gross S, Allard WJ, Gomella LG, Terstappen LW. Circulating tumor cells predict survival in patients with metastatic prostate cancer. Urology 2005;65(4):713-8
- 120 : EMRICH L.J., PRIORE R.L., MURPHY G.P., BRADY M.F. Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. Cancer Res., 1985, 45, 5173-5179.

- 121 : JORGENSEN T., KANAGASINGAM Y., KAALHUS O., TVETER K.J., BRYNE M., SKJORTEN F., BERNER A., DANIELSEN H.E. Prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer: experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study-2. *J. Urol.*, 1997, 158, 164-170.
- 122 : MULDER P.F., DIJKMAN G.A., FERNANDEZ DEL MORAL P., THEEUWES A.G., DEBRUYNE F.M. Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. An update. Dutch Southeastern Urological Cooperative Group. *Cancer*, 1990, 65, 2758-2761.
- 123 : OOSTERLINCK W., MATTELAER J., DERDE M.P., KAUFMAN L. Prognostic factors in advanced prostatic carcinoma treated with total androgen blockade. Flutamide with orchiectomy or with LHRH analogues. A Belgian multicentric study of 546 patients. *Acta Urol. Belg.*, 1995, 63, 1-9.
- 124 : SYLVESTER R.J., DENIS L., DE VOOGT H. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur. Urol.*, 1998, 33, 134-143.
- 125 : BOSTWICK D.G., FOSTER C.S. Predictive factors in prostate cancer: current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on Solid Tumor Prognostic Factors and the 1999 World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin. Urol. Oncol.*, 1999, 17
- 126 : CORICA FA., BOSTWICK DG. Unsuspected and undetected (clinical stage T0) prostate cancer diagnosed on random needle biopsy. *Urology* 1999 ; 53 :557-62.
- 127 : ZERBIB M. Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
- 128 : Vilain D, Haweg A, Tainturier C. Le point sur la scintigraphie osseuse dans les cancers urologiques de l'adulte. *Progrès en Urologie* (2008). 7, S202-S207
- 129: CUSSENOT O., TEILLAC P. le cancer de la prostate, édition 1999.

- 130 : JOHANSSON J.E., ANDERSSON S.O., HOLMBERG L. , BERGSTROM R. Prognostic factors in progression-free survival and corrected survival in patients with advanced prostatic cancer: results from a randomized study comprising 150 patients treated with orchiectomy or estrogens. *J. Urol.*, 1991, 146, 1327-1332; discussion 1332-1333.
- 131 : F. Rozet, C. Hennequin, J.-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, P. Mongiat- Artus, A. Ouzzane, G. Ploussard, D. Azria, I. Brenot- Rossi, G. Cancel- Tassin, O. Cussenot, T. Le Bret, X. Rebillard, M. Soulié, R. Renard-Penna, A. Méjean Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate
- 132 : Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of Pet with 2-Deoxy-2-[F- 18]Fluoro-D-Glucose *Radiology* 1996;199:751-6.
- 133 : Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al. Cancer de la Prostate. *Prog Urol* 2007;17:1159-230.
- 134 : Verhagen PCMS, Schröder FH, Collette L, Bangma CH. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010;58:261-9. [http://dx. doi.org/10.1016/j.eururo.2010.05.027](http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.05.027)
- 135 : Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65:1058-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.012>.
- 136 : Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, Nguyen MM, Quinn DI, Ballas L, et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: a SEERmedicare analysis. *J Urol* 2015;194:378-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.084>.
- 137 : N. Mangir, L. Türkeri. Docetaxel based chemotherapy in the treatment of patients with castration resistant prostate cancer.