

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 80

**CANCER DE LA PROSTATE :
DIAGNOSTIC ET DEMARCHE THERAPEUTIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle SANAA MOUTAKI

Née le 01 Janvier 1982 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Cancer – Prostate – Diagnostic – Traitement - Surveillance thérapeutique.

JURY

Mr. M. A. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mm. S. TELLAL

Professeur Agrégé de Biochimie

Mr. A. AMEUR

Professeur Agrégé d'Urologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENS Aid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*
- 56. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUDA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 107. Pr. CHAKIR Nouredine
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
 109. Pr. DAOUDI Rajae
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 113. Pr. FELLAT Rokaya
 114. Pr. GHAFIR Driss*
 115. Pr. JIDDANE Mohamed
 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 117. Pr. TAGHY Ahmed
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Gastro-Entérologie
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
 120. Pr. AL BAROUDI Saad
 121. Pr. ARJI Moha*
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
 124. Pr. BENJELLOUN Samir
 125. Pr. BENRAIS Nozha
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
 127. Pr. CAOUI Malika
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
 130. Pr. EL AOUAD Rajae
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 136. Pr. ESSAKALI Malika
 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
 138. Pr. HADRI Larbi*
 139. Pr. HDA Ali*
 140. Pr. HASSAM Badredine
 141. Pr. IFRINE Lahssan
 142. Pr. JELTHI Ahmed
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
 145. Pr. MOSSEDAQ Rachid*
 146. Pr. OULBACHA Said
 147. Pr. RHRAB Brahim
 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
 149. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Pédiatrie
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métabolique
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
 151. Pr. ABDELHAK M'barek
 152. Pr. BELAIDI Halima
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 157. Pr. CHAMI Ilham

Urologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie -Obstétrique
 Traumatologie -Orthopédie
 Radiologie

158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.

209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia
297. Pr. DAALI Mustapha*
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
300. Pr. EL HIJRI Ahmed
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
302. Pr. EL MADHI Tarik
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
304. Pr. EL OUNANI Mohamed
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
306. Pr. ETTAIR Said
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
308. Pr. GOURINDA Hassan
309. Pr. HRORA Abdelmalek

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale

310. Pr. KABBAJ Saad
311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida
328. Pr. AOURARH Aziz*
329. Pr. BAMOU Youssef *
330. Pr. BELGHITI Laila
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
332. Pr. BENBOUAZZA Karima
333. Pr. BENZEKRI Laila
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
335. Pr. BERADY Samy*
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
337. Pr. BICHTA Mohamed Zakarya
338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
339. Pr. CHKIRATE Bouchra
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
344. Pr. EL MANSARI Omar*
345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
347. Pr. HADDOUR Leila
348. Pr. HAJJI Zakia
349. Pr. IKEN Ali
350. Pr. ISMAEL Farid
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
352. Pr. KRIOULE Yamina
353. Pr. LAGHMARI Mina
354. Pr. MABROUK Hfid*
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
360. Pr. RACHID Khalid *
361. Pr. RAISS Mohamed
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
363. Pr. RHOU Hakima

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Gynécologie Obstétrique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro – Enterologie
Médecine Interne
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie

364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophthalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophthalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophthalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophthalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophthalmologie
 Cardiologie
 Ophthalmologie
 Radiologie
 Ophthalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophthalmologie

416. Pr. KENDOUSI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha

Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rgumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hematologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique

- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCI Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

- Pharmacognosie
- Zootchnie
- Pharmacologie
- Chimie Organique
- Biochimie
- Biochimie
- Pharmacognosie
- Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces



A mes parents

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement
de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*

A mes très Chers Mère

A la meilleure des mamans, Tu représentes pour moi le symbole du dévouement de la bonté par excellence, la source de la tendresse Ton amour, ton écoute permanente et ton soutien inconditionnel m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Puisse ce travail te témoigner mon attachement, mon amour et ma gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi. Que Dieu, le tout puissant, te préserver et te procure santé, longue vie et bonheur.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix

« Mère exemplaire »

Je t'aime chère maman

♥ أحبك أمي ♥

*A mes très Chers Frères ET mes très Chères
Sœurs*

*HASSAN, AZIZA, ZAHRA, HAYATE,
ABDELLAH, HAYTAM ET RIHAB*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui
nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront
exprimer toute l'affection et l'amour que je vous
porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur,
et prospérité que vous méritiez.*

A tous mes Amis

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

Remerciements

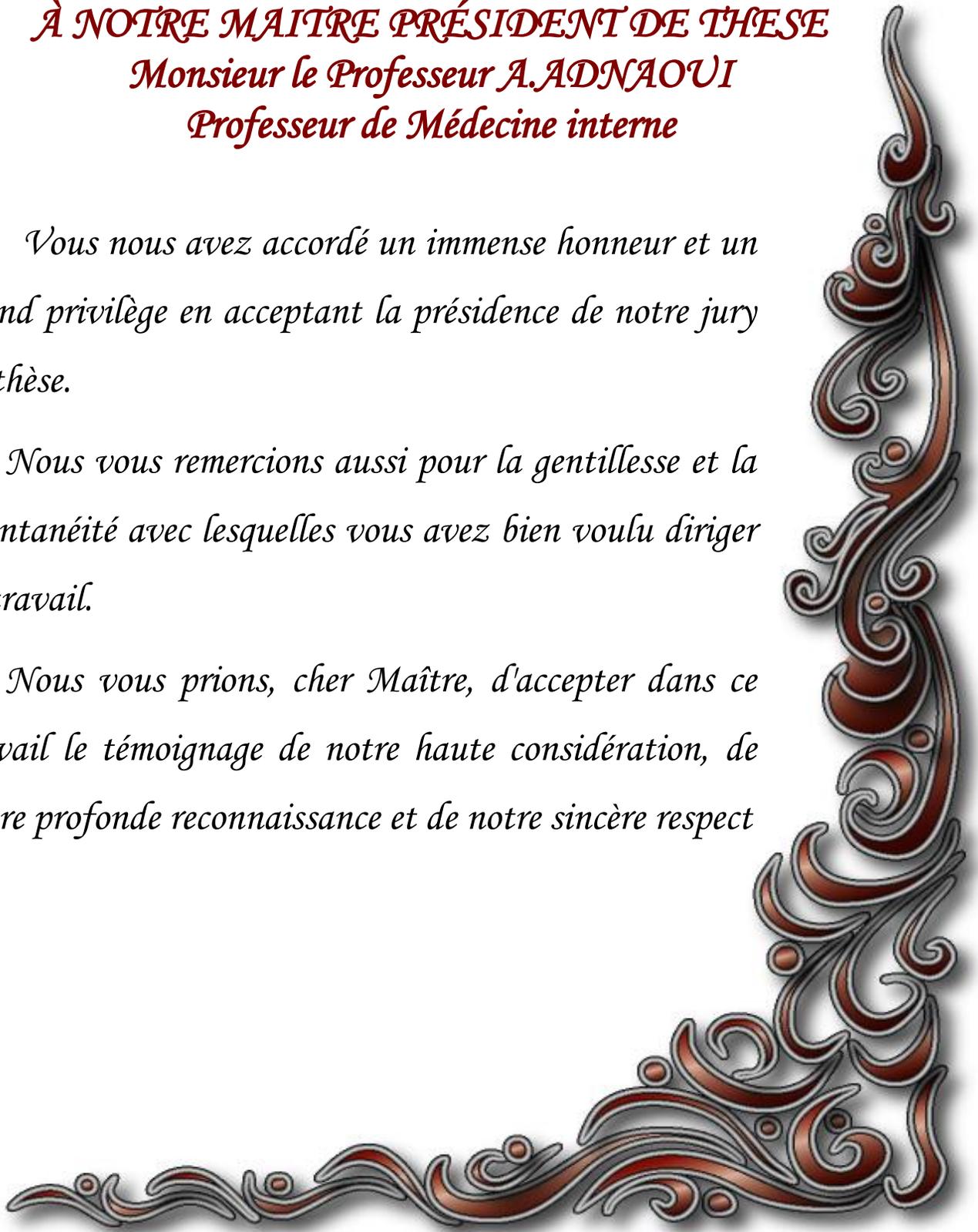


*À NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur A. ADNAOUI
Professeur de Médecine interne*

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect



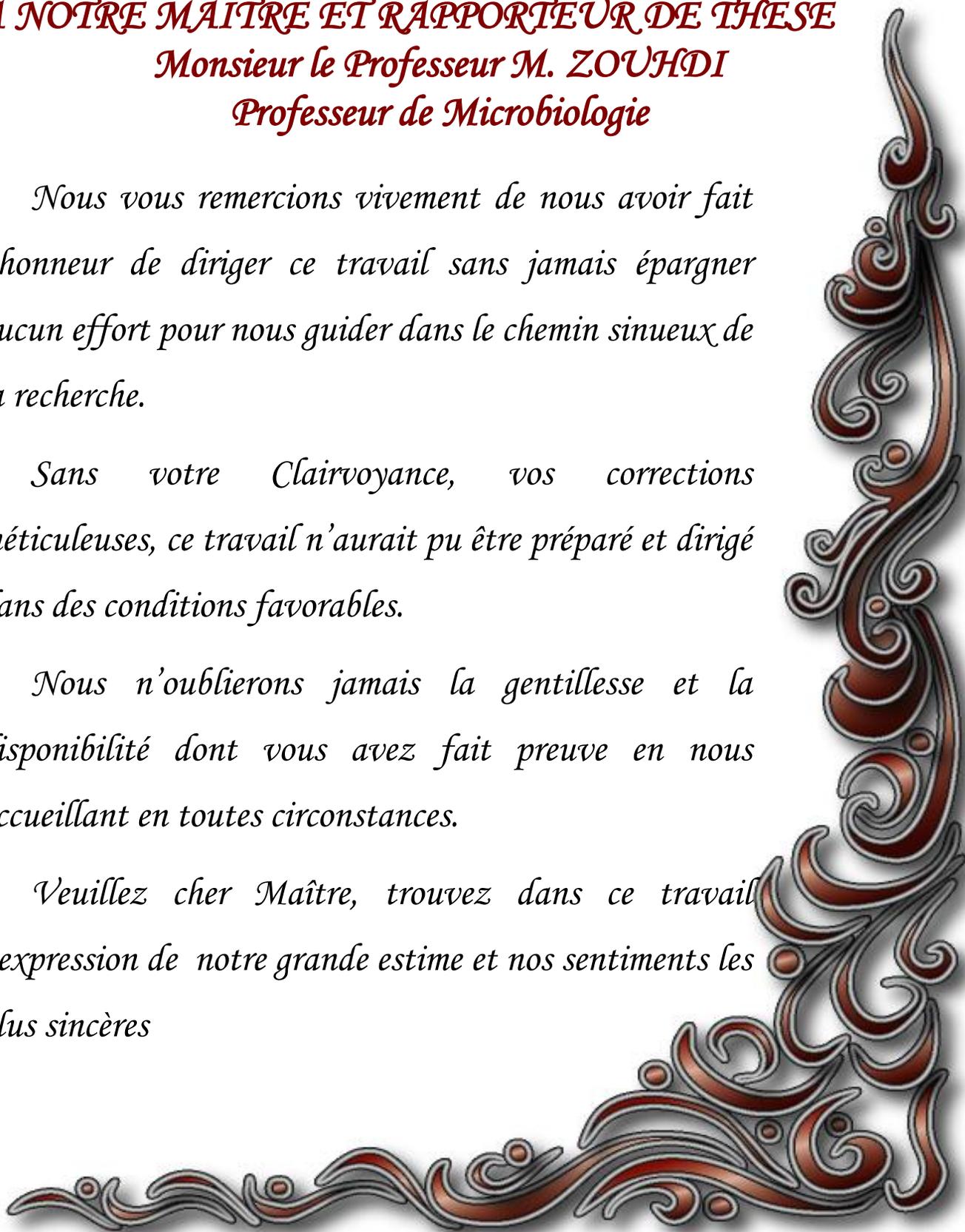
*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
Monsieur le Professeur M. ZOUHDI
Professeur de Microbiologie*

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur A. AMEUR

Professeur agrégé d'Urologie

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis, Monsieur, de vous exprimer notre reconnaissance, notre respect et notre estime.

Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect et notre grande reconnaissance.

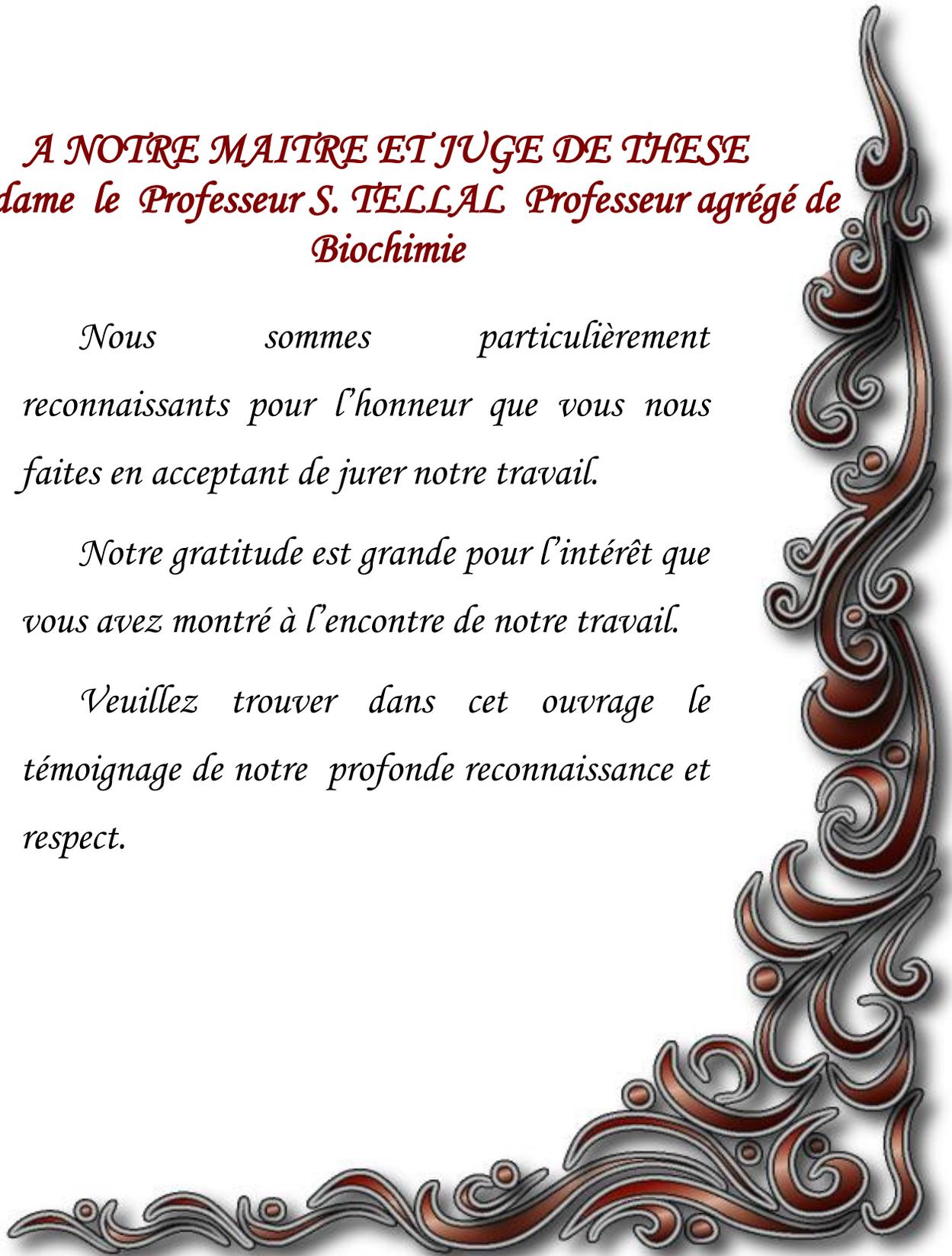


*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Madame le Professeur S. TELLAL Professeur agrégé de
Biochimie*

*Nous sommes particulièrement
reconnaisants pour l'honneur que vous nous
faites en acceptant de jurer notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que
vous avez montré à l'encontre de notre travail.*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le
témoignage de notre profonde reconnaissance et
respect.*



Sommaire

INTRODUCTION	3
I. Définition du Cancer	4
II. Définition du CaP.....	5
III. Étiologie du cancer de la prostate.....	5
Rappel-Anatomie-Physiopathologie.....	7
I. Anatomie.....	8
1. Anatomie Macroscopique	8
2. Anatomie Microscopique	9
II. Régulation cellulaire de la croissance prostatique	11
III. Physiopathologie	13
Epidémiologie	15
I. L'incidence.....	16
II. Prévalence.....	18
III. Mortalité	18
Facteurs de Risque	21
I. Age	22
II. L'origine ethnique	22
III. Facteurs familiaux et hérédité	22
IV. Facteurs environnementaux : alimentation et autres facteurs.....	22
V. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance	23
VII. Facteur génétique : biologie moléculaire.....	24
Les marqueurs tumeurs du cancer de la prostate.....	29
I. Les Marqueurs moléculaires	30
II. Les marqueurs biologiques.....	32
1. Kallicréine Prostatique.....	32
III. Nouveaux marqueurs proposés	35
Evolution et classification du cancer de la prostate.....	37
I. Histoire naturelle du cancer de la prostate.....	38
1. Les modalités de progression :	38
2. Facteurs pronostiques	38
3. Les facteurs tumoraux de mauvais pronostic	39
4. Le processus métastatique	41
II. Classification de tumeurs-Grade de Gleason	41
Diagnostic du cancer de la prostate.....	47

I. Anatomopathologie	49
1. La néoplasie intraépithéliale	49
II. Critères de diagnostic	48
1. Les moyens de diagnostic	51
A. Un examen clinique comportant une TR	51
B. Un examen biologique comportant un dosage sérique de PSA total	51
C. Biopsies prostatiques	58
D. Imagerie	60
III. Recommandation du bilan d'extension	61
1. Evaluation d'espérance de vie du patient	62
A. Bilan d'extension local	62
B. Bilan d'extension régional	63
C. Bilan d'extension métastatique	65
Traitement	65
I. Traitement à visée préventive	66
1. Aliments protecteurs	68
2. Dépistage	69
II. Traitement à visée curative ou Traitement des formes localisées :	73
1. Définition du traitement à visée curative	73
2. Les moyens de traitement à visée curative	73
A. Chirurgie	73
B. La radiothérapie	83
C. les nouveaux traitements disponibles	87
III. Traitement à visée palliative	92
1. Définition du traitement à visée palliative	92
2. Les moyens de traitement à visée palliative	92
A. Hormonothérapie	92
B. Chimiothérapie	96
Surveillance post-thérapeutique	96
I. Pronostic d'un cancer de la prostate localisé :	101
II. Les critères de surveillance active après le traitement	103
III. Recommandation de suivi après le traitement :	104
VI. Schéma Thérapeutique du Cancer de la Prostate	105
Conclusion	106
Résumé	108
Bibliographie	112

Liste des Tableaux

**Tableau 1: Incidence et mortalité par cancer en France dans les deux sexes
(Statistiques 2000)**

Tableau 2: Classification et traitement de cancer de la prostate

Tableau 3: Taux de détection, stade de révélation du cancer et taux de curabilité en fonction de la valeur du PSA

Tableau 3: taux de détection, stade de révélation du cancer et taux de curabilité en fonction de la valeur du PSA

Tableau 4: Complications de la PRP

Liste des Figures

Figure 1: Coupe longitudinale de la prostate qui présente un cancer de la prostate localisée

Figure 2 : Coupe longitudinale de l'appareil urogénital chez l'homme

Figure 3 : Régulations hormonales chez l'homme

Figure4: Altérations génétiques impliquées dans la carcinogenèse prostatique.

Figure 5 : Néoplasie intra-épithéliale de grade 3

Figure 6 : Comment réaliser un TR

Figure 7: Démarche diagnostique habituelle pour la recherche d'un cancer

Figure 8 : Comment réaliser la biopsie sous anesthésie.

Figure 9 : Prostatectomie radicale coelioscopique : disposition des trocars

Figure 10: Dissection de la face postérieure col : modification de l'anatomie post RTUP

Figure 11 : Dissection progressive inter vésico-prostatique

Figure 12 : l'implantation des gaines radioactive a l'aide dosimètre.

Figure 13 : Echographie en cours de curiéthérapie

**Figure 14 : Transducteur de thérapie, lésions élémentaires. 1. Point focal ;
2. Bulles de cavitation.**

Figure 15 : Effets secondaires du traitement hormonal dans le CaP.

Figure 16 : Arbre décisionnel du traitement des CaP

Figure 17 : Arbre décisionnel. Suivi post-HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité).

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué. Il est unique parmi les tumeurs solides puisqu'il existe sous deux formes : une forme latente ou histologique, qui peut être identifiée chez 30 % des hommes de plus de 50 ans et 60 à 70 % des hommes de plus de 80 ans, et une forme clinique évidente qui affecte approximativement 1 homme sur 9 dans les pays développés. D'une manière générale, les formes cliniques sont détectées sous forme strictement localisée à la glande prostatique dans un tiers des cas, sous forme commençant à disséminer dans un tiers des cas, et sous forme métastatique, dont le pronostic est largement plus péjoratif, dans un tiers des cas [1]. Le CaP représente une pathologie fréquente dont l'incidence et la mortalité augmentent avec l'âge. L'histoire naturelle du CaP évolue sur dix à 15 ans. L'utilisation du taux de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), en pratique clinique quotidienne, a entraîné une augmentation du nombre des formes localisées et localement avancées, alors que le nombre des formes métastatiques diminue et touche surtout le patient âgé [2]. C'est une maladie qui, la plupart du temps, est d'évolution lente et pour laquelle il y a une absence totale de marqueurs pronostiques d'évolution péjorative [3]. Le plus souvent, le CaP ne sera pas responsable de complications mortelles [4], Diagnostiqué tôt, les chances de guérison sont élevées et les traitements proposés sont moins lourds et plus localisés [5].

I. Définition du Cancer :

Le cancer est une maladie caractérisée par une croissance anormale et le développement des cellules normales au-delà de leurs limites naturelles.

Le renouvellement des cellules de la prostate se fait par division des cellules existantes. Lorsque ce mécanisme est modifié ou perturbé, le développement

devient anarchique avec formation de tumeurs. Ces tumeurs peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses) [6].

II. Définition du CaP: (Figure 1)

Le CaP est le type de cancer le plus répandu chez les hommes.

Le CaP est habituellement formé de multiples tumeurs primaires à l'intérieur de la prostate. Si ces tumeurs primaires ne sont pas traitées et qu'elles continuent de croître, elles vont se métastaser pour finalement produire des tumeurs secondaires (dont une sous-forme qui devient androgéno-indépendante). En général, le CaP évolue lentement et peut souvent être guéri ou traité avec succès. Il n'y a pas de cause principale du CaP, mais certains facteurs peuvent accroître le risque de développer la maladie dont les antécédents familiaux et un régime alimentaire riche en matières grasses [7].

III. Étiologie du cancer de la prostate: [9]

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

Les recherches d'altérations génétiques dans les tumeurs aux différents stades (néoplasie intra-prostatique «PIN1», cancer localisés ou métastatiques, échappement hormonal...) ainsi que les modèles expérimentaux qui permettent de tester l'impact des modifications du génome sur la croissance tumorale ont permis une approche moléculaire de l'affection. Si, actuellement, aucune des altérations identifiées n'est utilisée dans la pratique courante, ces progrès devraient permettre, outre la compréhension des mécanismes, une meilleure

définition des tumeurs en complément des données microscopiques et l'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques, voire de cibles thérapeutiques.

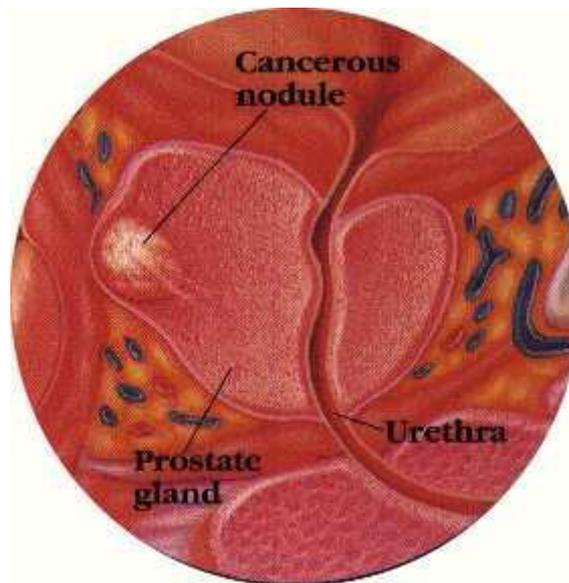


Figure 1: coupe longitudinale de la prostate qui présente un cancer de la prostate localisée [8].

Rappel
Anatomie
Physiopathologie

I. Anatomie

1. Anatomie Macroscopique :

La prostate se développe dès 9^{ème} semaine de vie intra-utérine à partir du sinus uro-génital, sous forme d'excroissance de l'épithélium urétral au dessus et au dessous de l'abouchement des canaux de Wolf. Ces excroissances tubulaires vont se développer en cinq lobes (antérieur, postérieur, médian, latéraux droit et gauche) qui sont séparés au début mais qui vont fusionner par la suite [10].

La prostate adulte normale est un organe ferme, de consistance élastique [11]. Localisée à la base de la vessie et traversée par la portion initiale de l'urètre, les voies spermatiques s'y terminent. Elle présente

- Une face antérieure plane, presque verticale, un peu oblique en bas et en avant.
- Une face postérieure convexe, très oblique en bas et en avant, divisée par gouttière médiane verticale qui permet de distinguer deux lobes latéraux.

Deux faces latérales très convexes.

- Une face, supérieure ou sommet,
- une extrémité inférieure ou apex.

En 1981 NcNeal a écrit cinq zones anatomiques :

- **une zone périphérique** : elle constitue 75% de la glande prostatique, et la partie postérieure et inférieure de la glande, elle est constituée d'éléments glandulaires. C'est le siège de 70 % des cancers. Elle ne se modifie pas avec l'âge [12]. C'est un cancer moins bien différencié que celui de la zone de transition. Les grades de Gleason représentés sont les grades 3,4 et 5 en combinaison, soit un score supérieur ou égal à 6 [13].

- **une zone de transition** : forme les 5 % de tissu prostatique restant. Elle

est constituée de deux petites lobes situés autour de l'urètre juste au dessus du veru montanum [14]. Elle est le site exclusif de l'hyperplasie prostatique [15]. Cette zone donne toutefois naissance à 20 % des CaP qui restent habituellement de bon pronostic [12-13].

- **une zone centrale** : elle constitue de 25 % du poids de la glande prostatique et traversée par les canaux éjaculateurs. Elle est à l'origine de 10 % des CaP [12].

- **une zone antérieure** : elle constituée de stroma fibromusculaire, elle occupe 30% de la prostate et recouvre la partie antérolatérale de la prostate. elle ne subit aucun processus pathologique.

- **une zone sphinctérienne préprostatique** : c'est une bande étroite qui entoure les faces latérale et postérieures de l'urètre proximal. Il contient des fibres musculaires lisse denses et des éléments glandulaires qui sont le point de départ exclusif yperthrophie prostatique du type lobe médian.

Reposant sur le plancher périnéal dans l'écartement des muscles élévateurs de l'anus ; au dessous de la vessie, à 1,5cm en arrière de la symphyse pubienne, en avant du rectum (donc elle est accessible au touche rectal(TR)).

Elle a un poids moyen de 20g

- Une hauteur de 3cm
- Une longueur de 4 cm (au niveau de la bas) et,
- Une épaisseur de 3cm.

2. Anatomie Microscopique : (Figure 2)

La prostate est formée de glandes et d'un stroma. Les glandes elles mêmes sont organisées autour de canaux collecteurs confluent qui se déversent dans l'urètre prostatique. C'est une glande androgéno-dépendant [2] .

Elles sont formées de trois types de cellules:

- les cellules sécrétoires bien différenciées, riches en PSA, situées à la surface des glandes et qui sont le point de départ des cancers;
- les cellules basales (ou cellules souches), en profondeur;
- les cellules neuroendocrines hormono-résistantes, au rôle encore inconnu.

La membrane basale sécrétée par les cellules basales, est riche en collagène, glycosaminoglycans, glycolipides et polysaccharides. La matrice extra cellulaire du stroma est formée de nombreuses substances comme le collagène, la laminine, les fibronectines. Si sa structure est connue, son importance dans la régulation de la croissance glandulaire n'a été montrée que récemment.

La matrice nucléaire ainsi que le cytosquelette formé en grande partie de cytokératines, sont particulièrement impliqués dans le contrôle de la réplication cellulaire et des interactions avec les récepteurs stéroïdiens.

Des anomalies de la structure fine du cytosquelette des cellules néoplasiques ont été mises en évidence, en particulier dans les différents types de cytokératines exprimés.[16]

3. Vascularisation :

A. Artérielle

La prostate est vascularisée par des branches viscérales de l'artère iliaque interne ou (artère hypogastrique):

- artères vésicales inférieures, destinées à la vessie et la base de la prostate.
- artère prostatique, née souvent d'une des branches viscérales de l'artère iliaque interne, en général de l'artère vésico- prostatique
- quelques rameaux de l'artère rectale moyenne.

B. Veineuse

Les veines de la prostate se jettent dans les volumineux plexus séminal et prostatique.

C. Lymphatique

Les lymphatiques prostatiques forment d'abord un réseau péri-prostatique, puis se résolvent en trois (03) pédicules de drainage :

- Iliaque interne (stellite de l'artère prostatique)
- Iliaque externe
- Postérieurs vers les ganglions sacrés

4. INNERVATION :

Les nerfs de la prostate proviennent du plexus hypogastrique inférieur, ils ont un double rôle : Sécrétion glandulaire et évacuation du liquide séminal.

La prostate humaine a deux régions anatomiques concentriques :

- Une zone péri- urétrale interne composée de petites glandes,
- une zone périphérique externe composée de glandes plus allongées et ramifiées [17-18].

Ces régions sont séparées par une couche fine de tissu fibreux élastique appelée **capsule chirurgicale** [10].

II. Régulation cellulaire de la croissance prostatique : [19]

La régulation cellulaire comprend à la fois l'action hormonale et la communication directe, cellule à cellule et les facteurs de croissance. (**Figure3**)

La croissance prostatique est soumise à un contrôle hormonal. Les androgènes (en particulier la Testostérone (T) et la Dihydrotestostérone ou DHT) jouent le rôle principal. Les œstrogènes (E) obtenus en particulier par conversion périphérique des androgènes sous l'action d'une aromatase ont une action stimulante directe sur la croissance du stroma prostatique. Les différents

systèmes impliqués dans la croissance prostatique font intervenir les éléments suivants :

- ❖ **Des facteurs endocrines** : qui sont des signaux sécrétés à distance par les (testicules, surrénales, hypophyse. . .), arrivant à la prostate par la circulation sanguine (T, 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 qui stimulent ou inhibent la croissance et qui agissent à courte distance entre les cellules prostatique voisines (b-FGF, EGF, IGF. . .) ; des boucles intercompartimentales épithélium–stroma) ou boucles télocrines peuvent être mises en jeu dans un même tissu;
- ❖ **Des facteurs autocrines** ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et reviennent sur cette même cellule pour réguler croissance et Fonction;
- ❖ **Des facteurs intracrines** : à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il peut s'agir de produits issus du métabolisme de la T (DHT, 3diols.);
- ❖ **Les interactions épithélium–membrane basale**, 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 comme les héparane-sulfates;
- ❖ **Des interactions cellule de l'épithélium et du stroma** par des jonctions avec des protéines intramembranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM (par exemple, l'ovomoruline) qui couplent les cellules voisines.

❖ Un deuxième type de facteur important dans la régulation de la croissance androgéno-stimulée de l'épithélium prostatique est la vitamine D. Elle participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes et interfère également dans la voie associée à l'IGF1. L'architecture tissulaire est conditionnée par l'architecture cellulaire et les relations intercellulaires [16].

III. Physiopathologie : [21]

Les glandes prostatiques situées autour de l'urètre à la sortie de la vessie vont avoir tendance à s'hypertrophier avec l'âge (formant ce que l'on appelle un hypertrophie bénigne de la prostate [HBP]) et donc réduire le calibre de l'urètre à ce niveau peut gêner l'évacuation de la vessie et se traduira par des troubles mictionnels avec une pollakiurie (fréquence mictionnelle plus grande le jour et la nuit), (une difficulté de se retenir), incontinence par regorgement un jet moins fort avec une miction plus languie. Par ailleurs un cancer peut se développer dans la prostate, plus fréquemment dans sa partie périphérique, à bas bruit, sans aucun signe.

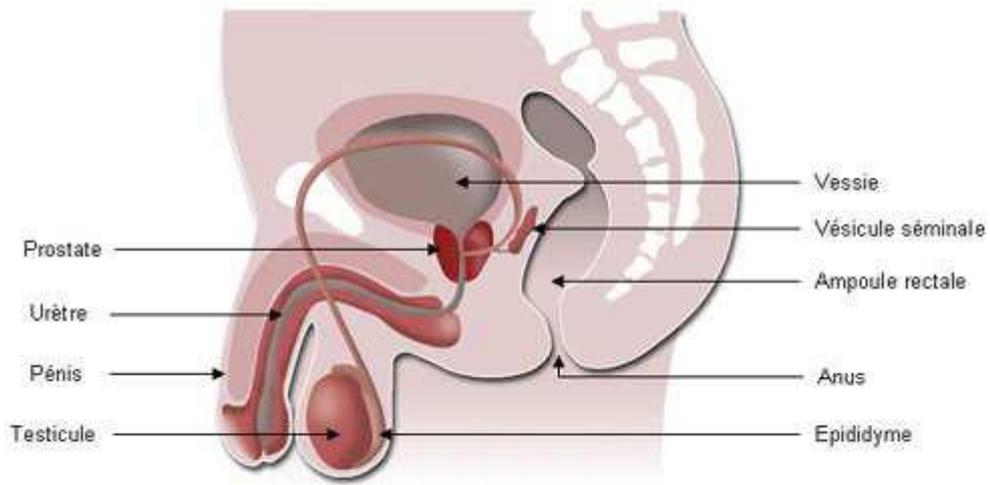


Figure 2 : Coupe longitudinale de l'appareil urogénital chez l'homme

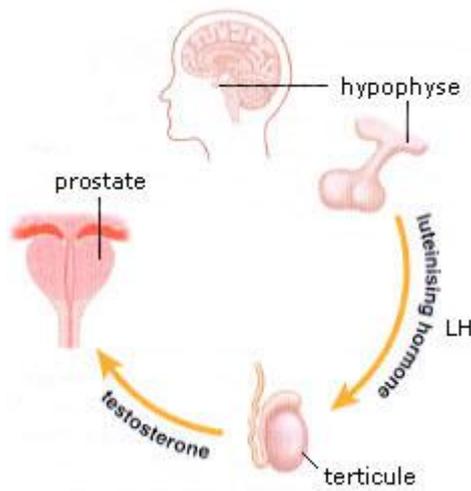


Figure 3 : de régulations hormonales chez l'homme [20].

Epidémiologie

Le CaP se distingue des autres cancer par trois principales caractéristiques :
[22]

➤ c'est un cancer qui est parfois d'évolution très lente, dont la période de latence, dépourvue de symptômes, peut s'étendre sur une dizaine d'années.

➤ c'est un cancer qui se manifeste traditionnellement dans la soixantaine. L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de soixante-quatorze ans en 2000. On observe toutefois une tendance à l'abaissement de l'âge au moment du diagnostic, en raison des progrès du dépistage mais également de l'apparition plus précoce de cancer agressifs (à partir de quarante-cinq ans).

➤ c'est un cancer fréquent, même s'il n'est pas très létal du fait de la combinaison des facteurs précédents (âge avancé des patients et évolution lente).

I. L'incidence

L'incidence du CaP est estimée par l'Institut de veille sanitaire à 40 000 nouveaux cas chaque année; parmi les 23 localisations cancéreuses suivies par l'Institut de veille sanitaire, il s'agit du deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes. Le nombre de décès attribués à cette pathologie est de 10.000 par an (sur 531.000 décès annuels recensés en 2004 par l'Institut de veille sanitaire), ce qui correspond à 3 % du total des décès. Le CaP est la cinquième cause de décès par cancer pour la population générale et la deuxième pour les hommes [22]. (**Tableau 1**)

Si le nombre de nouveaux cas de cancer enregistrés annuellement est passé de 26 500 en 1995 à plus de 40000 en 2000 et 62000 en 2005, les épidémiologistes s'accordent à considérer que l'explosion constatée est davantage le reflet des progrès du dépistage que d'un développement de la maladie. Le recours à un test sanguin, le dosage de PSA, permet en effet aujourd'hui de repérer des cancer débutants qui auparavant n'auraient normalement pas été détectés avant des

années. Il est donc logique que le nombre de cancer connus augmente pendant quelques années. Il devrait se stabiliser à un niveau supérieur, une fois l'effet du dépistage régulé. Il y avait en 2002 un peu plus de 150 000 patients vivants avec un CaP diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Le hiatus entre la prévalence de la maladie (nombre de personnes atteintes par la maladie à un moment donné) et sa faible létalité tient en deux données : un homme né en 1940 à 18,6 % de chance d'avoir un cancer avant 75 ans mais seulement 0,85 % d'en mourir avant cet âge [23]. L'augmentation de l'incidence du CaP au cours des dernières décennies, observée principalement dans les pays développés, est expliquée en grande partie par l'allongement de l'espérance de vie (EDV) et par la possibilité d'un diagnostic précoce à l'aide du dosage sanguin de PSA. Mais qui dit expliqué en grande partie ne veut pas dire pour autant totalement expliqué. C'est ainsi que l'influence des comportements alimentaires tout comme celle des expositions à la myriade de substances chimiques générée par l'activité humaine et dispersé dans l'environnement ne peut être exclue. Parmi les substances chimiques incriminées dans la survenue du CaP, les pesticides, les dérivés byphényles polychlorés (PCB), certains métaux lourds comme le cadmium ainsi que, d'une manière plus générale, les substances ayant des propriétés hormonales (perturbateurs endocriniens) ont été fréquemment évoquées. Les tumeurs révélées sont peu évoluées et peuvent bénéficier d'un traitement curateur. Cela conduit à une amélioration de la survie liée au diagnostic précoce qui allonge la durée entre le diagnostic et le décès, à l'amélioration des prises en charge et au diagnostic d'un plus grand nombre de cas cliniquement peu significatifs [22].

II. Prévalence : [24]

Prévalence signale le développement de la maladie par rapport à l'incidence. Elle n'a pas d'intérêt important pour l'épidémiologie, mais plutôt pour les études d'impact économique des maladies. C'est le nombre de personnes atteintes par la maladie à un moment donné. La prévalence est mal connue pour le CaP. Il existe de nombreux cas infra cliniques, beaucoup plus fréquents que les cas diagnostiqués, et pour lesquels on ne peut faire une estimation qu'à partir des séries d'autopsie. Environ 20%des autopsies réalisées chez des hommes de plus de 45 ans retrouvent des lésions cancéreuses prostatiques (80%des hommes de plus de 80%).

III. Mortalité

La mortalité induite par le CaP est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Le CaP est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme en France, après le cancer du poumon, et la quatrième par cancer tous sexes confondus. Avec 10 004 décès en 2000 (Tableau 1) et 9448 cas en 2003, il représentait 10%des causes de décès par cancer chez l'homme.

Le taux de mortalité reste très bas jusqu'à 70 ans, puis augmente régulièrement. Le taux brut de mortalité est de 35,1 % et le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale est de 15,9 pour 100 000.

La mortalité ajustée à l'âge reste stable depuis 1980. Cela confirme que l'accroissement du nombre de décès est entièrement expliqué par le vieillissement de la population.

-L'évolution des principales causes de décès pour les hommes en France montre une baisse importante et constante de la mortalité cardiovasculaire.

La mortalité par cancer diminue chez l'homme depuis 1987, tous cancer confondus, et depuis 1990, pour le CaP. Elle dépasse celle par maladie cardiovasculaire depuis 1987.

La diminution de la mortalité par CaP de 1986 à 2003 avec 9448 cas en 2003 est probablement due à un diagnostic plus précoce et à une amélioration des traitements de ces cancers. L'évolution de l'incidence est inégale selon l'âge. Pour les hommes plus jeunes de moins de 55 ans, les taux sont beaucoup plus bas, mais ils ont doublé en dix ans. À l'inverse, l'évolution de la mortalité montre une diminution du risque pour les cohortes les plus jeunes, de 20 % en dix ans, et une légère augmentation de 7,8 % chez les hommes plus âgés [25].

-Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence. 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. 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.

-Diverses hypothèses pourraient expliquer la surmortalité chez les Afro-Américains comparativement aux Américains caucasiens:

- début plus précoce avec un retard au diagnostic principalement,
- évolution tumorale plus agressive,
- différences sociales (recours moins facile au système de santé) ou culturelles (alimentation différente par exemple).

- Des études génétiques montrent des différences moléculaires entre les populations qui pourraient expliquer des différences de risque ou évolutives (polymorphismes génétiques – voir infra).

Les données récentes issues de centres où le recours au système de santé est équivalent ne plaident cependant pas pour une agressivité supérieure chez les patients opérés (marges positives, stades extra-capsulaires, survie).

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.

Tableau 1: Incidence et mortalité par cancer en France dans les deux sexes (Statistiques 2000) [26]

Cancer	Incidence	Mortalité
Sein	37 193	11 529
Côlon-rectum	34 515	1 7 136
Prostate	28 342	10 104
Bronches/poumon	26 743	25 454

Trois caractéristiques sont particulières au cancer de la prostate : variations entre pays et selon l'origine ethnique, incidence croissante avec l'âge.

Facteurs de Risque

I. Age

L'âge est sans conteste le principal facteur de risque et le plus anciennement connu. Plus des trois quarts ($\frac{3}{4}$) des CaP sont diagnostiqués chez des hommes de plus de 65ans [27]. Il devient significatif vers 50 ans. Les hommes de race noire ont une prévalence déjà significative à 40 ans [28].

II. L'origine ethnique

Les Afro-Américains ont une incidence presque une fois et demi plus élevée que celle des hommes de race blanche. Les personnes d'origine Asiatique ont un moindre risque [28]. Néanmoins, Africains et les Japonais n'ayant pas immigré aux Etats-Unis présentent un risque plus faible de CaP. L'explication pourrait se trouver dans le changement des habitudes alimentaires, le tabagisme ou l'exposition à certains polluants environnementaux (cadmium, etc.) [29].

III. Facteurs familiaux et hérédité : [28]

L'homme dont un proche parent (père, frère, fils) a déjà été affecté par un CaP encourt un risque environ trois fois plus élevé que la normale d'en être lui-même atteint. Si les antécédents familiaux sont positifs, les risques de cancer augmentent. Le nombre de personnes affectées dans la famille majore le risque.

IV. Facteurs environnementaux : alimentation et autres facteurs

1. Aliments à risque :

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras 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.

De même, la consommation de calcium et de produits laitiers est associée à un risque plus élevé de cancer [30].

-Et aussi un régime faible en fructose augmente le risque de CaP.

-L'alcool, un temps suspecté, ne semble pas avoir d'influence sur ce cancer. De la même manière, aucune étude à ce jour ne semble pouvoir confirmer un quelconque effet du stress.

-Le risque de développer une insuffisance en vitamine D est plus élevé dans les régions de haute altitude, probablement en raison d'une exposition moindre au rayonnement solaire Ultraviolet (UV) [31].

V. 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 CaP d'autre part.

1. Androgènes

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression (promotion) des CaP est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940 [32].

Le domaine transcriptionnel (région N-terminale) est codé par l'exon 1 du gène AR contenant des répétitions CAG et GGC (microsatellites). Un petit nombre de répétitions CAG (< 18-23) ou GGC (< 16) est associé à un haut niveau de transactivation du récepteur AR et a aussi été associé à une augmentation du risque de CaP. Il a été montré que la prévalence des allèles courts en CAG et GGC est élevée chez les Afro-Américaines qui par ailleurs courts un risque élevé de développer un CaP, chez les Blancs non hispanique à risque intermédiaire, basse chez les Asiatiques à très faible risque [33]. Un polymorphisme du gène de l'enzyme 5-alpha-réductase de type 2 (gène

SRD5A2 localisé en 2p23) est fréquemment retrouvé aussi dans les populations afro-américaines et a été associé au risque de CaP [34]. L'enzyme CYP3A4 est impliquée dans le métabolisme des androgènes par l'oxydation de la T en 2b, 6b ou 15b

2. Œstrogènes

L'aromatisation périphérique de la T en Œ sous l'action des CYP1A1 CYP1B1 CYP3A4. l'augmentation du rapport Œ/T au cours du climatère masculin suggèrent également que les Œ pourraient être impliqués dans la carcinogenèse [34]. L'activation du récepteur bêta des œstrogène par ses ligande régulerait négativement le AR et est à l'origine d'essai de prévention des CaP par des SERM(selective estrogen receptor modulator) comme tamoxifène [33].

VI. Activité physique, masse corporelle et sédentarité [35-36]

La plus part des études épidémiologiques ont observé un risque plus important de CaP chez des personnes ayant des indices de masse corporelle trop élevés. La sédentarité, le manque d'exercice physique et l'obésité sont ainsi retenus comme pouvant avoir une influence sur la survenue de cette maladie.

VII. Facteur génétique : biologie moléculaire

La biologie moléculaire a permis une nouvelle approche de ces facteurs de risques, en montrant que les individus avaient un risque différent selon leur profil génétique [37].

❖ Aspects moléculaires de la carcinogenèse :

Les altérations concernent différentes catégories de gènes : (Figure 4)

Gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire (oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs), gènes de réparation de l'ADN, ceux de l'apoptose (bcl-2), et ceux qui codent pour des protéines comme les protéines d'adhésion

cellulaire, les facteurs angiogéniques ou les métallo-protéinases potentiellement impliqués dans les mécanismes d'invasion et de métastases [38].

➤ **Gènes impliqués dans l'invasion et les métastases :**

Les cadhérines sont des protéines d'adhésion qui ont un rôle essentiel dans le maintien de la différenciation et de l'intégrité des épithéliums. Il a été montré des associations entre des altérations de l'expression de la cadhérine E et le CaP à un stade avancé, mais aussi de l'acaténine ou d'autres molécules d'adhésions sous exprimées telles que la laminine 5, le collagène VII ou la b4 intégrine. Plusieurs gènes suppresseurs de métastases sont aussi altérés, tels que CD 44, KAI-1, NM23, le gène de la mupsine, BRMS1, KISS1 ou encore MAP2K [39].

➤ **Téломérase :**

Les télomérase sont responsables du pouvoir prolifératif indéfini des cellules tumorales. Une activité télomérase est retrouvée dans 85% de cancer humains. En culture, le potentiel prolifératif des cellules normales est limité (processus de sénescence), alors que celui des cellules cancéreuses n'est pas limité. Les télomères sont des régulateurs du nombre de répliquions programmées pour une cellule. Les télomères sont des complexes de l'ADN et de protéines constituant l'extrémité des chromosomes et les protégeant de la dégradation et des fusions termino-terminales. Dans les cellules (normales), les télomères se raccourcissent progressivement au cours des divisions cellulaires. Ce phénomène serait lié à l'incapacité des DNA-polymérase à répliquer les extrémités ADN linéaires des chromosomes eucaryotes. Les télomères des cellules cancéreuses gardent une longueur stable, impliquant que ces cellules ont acquis la capacité de restaurer et de maintenir la stabilité des séquences télomériques grâce aux télomérase.

Chez l'homme, l'activité télomérase est absente dans la majorité des lignées cellulaires, à l'exception des lignées tumorales et lignées à capacité mitotique

constante. Les télomérases jouent un rôle crucial dans l'immortalisation des cellules. La sous unité catalytique « h TERT » semble avoir un rôle prédominant, cette protéine fait partie de la famille des transcriptases reverses. Cette sous unité est exclusivement exprimée dans les cellules et tissus présentant une activité télomérase au contraire des autres sous unités plus ubiquitaire. L'activation de «hTERT » est une étape critique de la progression tumorale et joue un rôle dans la transformation maligne de cellules humaines [40].

La télomérase est une enzyme du noyau cellulaire qui se trouve en abondance dans les cellules cancéreuses de la prostate. L'activité de cette enzyme a été détectée dans l'urine de 10 patients sur 15 ayant des biopsies positives (sensibilité de 67 %). Aucune activité de télomérase n'existait chez 16 patients sur 21 sans preuve de cancer sur les biopsies (spécificité de 76 %). Au moment de l'indication de BP, l'association d'un PSA > 4 ng/ml et de la détection de l'activité télomérase dans l'urine aurait permis d'épargner des BP chez 86 % des patients. Il n'existe pas de recommandations sur l'indication de nouvelles séries de biopsies chez des patients avec suspicion de cancer et biopsies négatives [41].

➤ **Récepteur aux androgènes:**

Du fait de l'hormono-dépendance de la prostate, le gène de l'AR (Xq11-12) a été étudié en particulier pour décrypter les mécanismes de l'échappement hormonal. C'est un facteur de transcription nucléaire ligand-dépendant, codé par le gène AR (Xq11-12).

➤ **Gènes impliqués dans l'apoptose:**

La suppression de l'apoptose est un des mécanismes importants de la carcinogénèse, parallèlement à l'augmentation de la prolifération cellulaire.

Bcl-2, gène suppresseur de l'apoptose et le gène TP53 (17p13) sont surexprimés dans le CaP témoignant de leur implication en particulier à un stade tardif de l'affection. Ils pourraient aussi avoir un rôle dans la radiorésistance de certains CaP.

➤ **Pertes d'hétérozygoties:**

Les pertes d'hétérozygoties (loss of heterozygosity, LOH) font suspecter la présence de gènes suppresseurs sur les chromosomes où elles siègent. Les LOH les plus fréquentes (70 %) sont situées sur le chromosome 8 8p sur deux sites distincts (8p23 et 8p12-22), et sont observées dès le stade de PIN suggérant l'intervention précoce dans la progression tumorale. Parmi les gènes suppresseurs candidats en 8p figure NKX3-1 qui est sous-exprimé dans les cellules tumorales prostatiques.

➤ **Anomalies chromosomiques :**

Les plus fréquentes sont des gains de matériel en 7p, 7q, 8q et Xq et des pertes en 8p, 10q, 13q et 16q [58]

➤ **Autres gènes :**

La protéine de régulation du cycle cellulaire CDKN1B codée par le gène Cdkn1b/p27kip I, est sous-exprimée dans le CaP et cette sous-expression à une valeur pronostique défavorable [66].

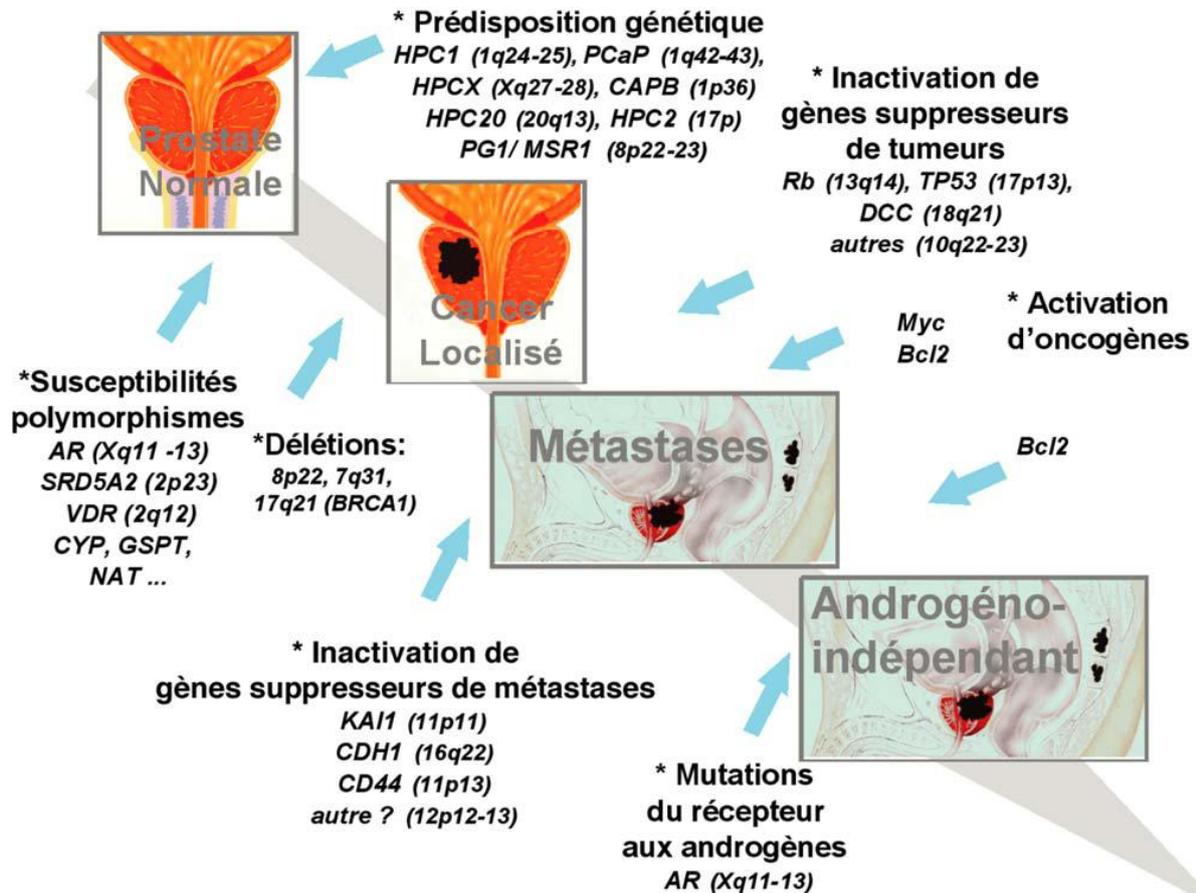


Figure 4 : Altérations génétiques impliquées dans la carcinogénèse prostatique. [28]

**Les marqueurs
tumeurs
Du cancer de la
prostate**

I. Les Marqueurs moléculaires : [43]

Le CaP a été le sujet de nombreuses recherches génétiques dans le but d'effectuer un diagnostic plus précis et plus précoce. L'implication majeure des androgènes plasmatiques est incontestable dans le développement du CaP tandis que le rôle exact des Œ est encore mal décrit.

-Les associations entre le CaP et les allèles à haut risque CYP19 (répétition TTTA) (RR = 1,36 ; $p = 0,031$) et CYP1B1 (V432L) (RR = 1,26 ; $p = 0,003$) ont suggéré que le métabolisme des catéchol-œstrogènes pourrait être impliqué dans la carcinogenèse prostatique.

-La stratification par âge au diagnostic a montré que les associations aux gènes CYP1B1 et CYP19 étaient particulièrement présentes chez les patients les plus jeunes. Ces résultats étaient en accord avec le modèle expérimental de l'exposition de rongeurs aux catéchol-œstrogènes et évoqueraient un rôle des Œ comme facteurs de risque pour le CaP.

-Le statut de l' Œ plasmatique des patients non traités souffrant d'un CaP localisé nouvellement diagnostiqué, semblerait être impliqué dans l'évolution de l'agressivité tumorale du cancer. Des taux élevés d' Œ circulants ont été mis en évidence chez les patients de mauvais pronostic : PSA > 10 ($p = 0,3$), stade pT3-pT4 ($p = 0,3$) et marges chirurgicales positives ($p = 0,0002$), notamment pour le sulfate d'œstrone SE1.

-En terme de diagnostic, des avancées dans le domaine de la recherche fondamentale pourraient aider les urologues à mieux cibler l'indication des biopsies prostatiques (BP).

Le diagnostic du CaP localisé est délicat compte tenu de l'absence de marqueur spécifique.

-L'existence d'un taux de méthylation aberrant dans les cellules urinaires après massage de la prostate a été significativement associée avec la présence d'un CaP.

-Un panel de quatre gènes (GSTP1, RASSF1a, RARβ2 et APC) pourrait aider à identifier les patients à haut risque de cancer et optimiser ainsi le recours aux BP.

-La sensibilité et la précision de ce panel étaient respectivement de 86% et 89 %. La télomérase est une enzyme du noyau cellulaire qui se trouve en abondance dans les cellules cancéreuses de la prostate. L'activité de cette enzyme a été détectée dans l'urine de 10 patients sur 15 ayant des biopsies positives (sensibilité de 67 %). Aucune activité de télomérase n'existait chez 16 patients sur 21 sans preuve de cancer sur les biopsies (spécificité de 76 %). Au moment de l'indication de BP, l'association d'un PSA > 4 ng/ml et de la détection de l'activité télomérase dans l'urine aurait permis d'épargner des BP chez 86 % des patients.

PCA3 est un marqueur génétique qui détecte le gène « *Prostate Cancer Gene 3* » est spécifiquement exprimé par les cellules tumorales prostatiques. Un test visant à le détecter dans les cellules prostatiques présentes dans les urines après massage prostatique est actuellement disponible en Europe (PROGENSAMC PCA3) depuis 2006 et maintenant aux États-Unis. Warnex laboratoires médicaux est fière d'introduire le test PCA3 sur le marché canadien.

Dans une étude multicentrique internationale, la spécificité du test de recherche PCA3 pour la détection du CaP a été de 74 % avec une valeur seuil de 35 comparé à 23 % pour le rapport PSA libre/total. La valeur de prédiction négative du test PCA3 était de 79 %. Ces données préliminaires indiquent que le test PCA3 est faisable en routine et qu'il peut aider à mieux définir les patients à

risque de CaP et de mieux préciser les indications de BP pour diagnostiquer ce cancer de manière plus spécifique que le rapport PSA libre/total.

II. Les marqueurs biologiques

1. Kallibréine Prostatique

Parmi les 15 kallibréine humaines, KLK2 et KLK3 et KLK4 sont prioritairement exprimées dans la prostate bien que d'autres soient aussi exprimées de façon significative. Cependant, les gènes KLK2, KLK3, KLK5, KLK6, KLK10 et KLK13 sont sous-exprimés dans les tissus prostatiques cancéreux contrairement aux gènes KLK11, KLK14 et KLK15 qui sont surexprimés. De plus, l'expression des gènes KLK14 et KLK15 est significativement plus élevée dans les formes agressives du CaP montrant l'intérêt potentiel de ces transcrits comme marqueur du CaP [44].

a. PSA :

Le PSA est un marqueur imparfait.

En 2004, il conclut dans le Journal of Urology qu'un taux élevé de PSA serait surtout le signe d'une augmentation bénigne de la taille de la prostate et que le dosage du PSA entraîne inutilement des milliers de chirurgie qui visent à enlever de minuscules cancer qui pourraient être sans danger pour le patient [45]. Le gène du PSA est sous la dépendance des androgènes [46]. **Les kallibréines sont des protéines ayant des propriétés hypotensives [47].** Le PSA est une glycoprotéine de 240 acides aminés, est un marqueur imparfait. Elle circule complexée aux antiprotéases: à 80 % à l'alpha-1-antichymotrypsine, 15 % à l'alpha-2-macroglobuline et à 5 % sous forme libre [48]. Il est produit quasi exclusivement chez l'homme par les cellules épithéliales de la glande prostatique, toutefois, des études récentes ont mis en évidence du PSA dans les glandes para-urétrales de la femme. Il est sécrété aussi bien par la tissue prostate

normale, que par le tissu hyperplasique bénin et par les CaP primitifs ou secondaires. Sa demi-vie plasmatique est de deux à trois jours.

Le PSA est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal où il intervient dans la liquéfaction du sperme et facilite le déplacement des spermatozoïdes [49]. Et aussi le clivage d'une protéine impliquée dans la liquéfaction du coagulum séminal. Le PSA sanguin se retrouve sous deux formes : libre ou conjuguée (PSA total). Des concentrations de PSA total élevées suggèrent la présence d'un CaP [50].

-Les valeurs de PSA < à 4 ng / ml de PSA total. Cependant, des variations physiologiques liées à l'âge existent : le volume de la P augmentant avec l'âge.

b. Kallicréine 2 [51]

La protéine KLK2 présente 80 % d'identité de séquence avec le PSA. Comme le PSA, KLK2 existe aussi dans le sérum sous différentes formes moléculaires ; cependant, la forme libre est la plus abondante alors que la forme KLK2-ACT ne représente seulement que 4 à 19 % du KLK2 total. De plus, si les quantités de transcrits de KLK2 représentent 10 à 50 % des quantités de transcrits du PSA, sa concentration protéique ne correspond qu'à 1 à 2 % de la concentration du PSA dans le tissu prostatique, le liquide séminal et le sang. Ce qui a rendu longtemps difficile le développement d'immuno-dosages suffisamment sensibles et spécifiques de ce marqueur. Retrouvée principalement dans la prostate KLK2, qui a une activité protéolytique de type trypsique, joue aussi un rôle physiologique dans le processus de liquéfaction du sperme en clivant les sémenogélines I et II, mais avec une efficacité beaucoup plus faible que le PSA. KLK2 est capable de s'auto-activer par clivage de la région pro-peptide et d'activer le pro-PSA par clivage du pro-fragment PSA. Elle serait également capable d'activer d'autres molécules intervenant dans l'expression de cancer. La

coexistence de ces deux molécules dans la plupart des fluides biologiques, le rôle du PSA dans le CaP et l'influence de KLK2 sur KLK3 laissent à penser que la protéine KLK2 joue un rôle déterminant dans le CaP. Le PSA étant une KLK, d'autres KLK ont été proposées, notamment hK2, éventuellement rapportée au PSA (hK2/PSA ou PSAL/hK2), mais cette piste a été abandonnée car elle n'apportait rien de plus que le PSA.

c. Kallicréine 4 [52]

La protéine KLK4 active le précurseur du PSA (pro-PSA) ainsi que l'activateur du plasminogène (pro-scUPA) suggérant un rôle pour KLK4 dans le clivage physiologique du proPSA et la pathogenèse du CaP via la cascade protéolytique du plasminogène pour la dégradation de la matrice extracellulaire. Comme le PSA, KLK4 dégrade aussi les IGFBPs agissant ainsi sur la régulation de la prolifération des cellules tumorales et de leur différenciation.

Ainsi, KLK4 pourrait jouer un rôle dans la progression du CaP à la fois à son site primaire, mais aussi dans les métastases osseuses. Récemment, il a été montré que KLK4 était exprimée dans les cellules tumorales prostatiques, mais aussi dans les ostéoblastes de métastases osseuses

d. Kallicréine 11 [53]

Il a été montré que la protéine KLK11 était fortement exprimée dans le tissu prostatique et le liquide séminal et des taux élevés ont été détectés à l'aide d'un immuno-dosage spécifique dans des CaP avancés. Une première étude a d'abord laissé penser que KLK11 présentait un intérêt diagnostique avec un Rapport KLK11/TPSA plus important dans le cas d'une HBP que dans le cas d'un cancer.

e. Kallicroïnes 14 et 15

Une surexpression des gènes KLK14 [54] et KLK15 [55] est observée dans les tissus prostatiques cancéreux par rapport aux tissus non cancéreux.

Elle est en relation avec le stade de la maladie et le score de Gleason de la tumeur, avec des valeurs significativement plus élevées pour des tumeurs les plus avancées et les plus agressives. Cependant, bien que la protéine KLK14 soit présente en forte concentration dans le liquide séminal, elle n'est qu'en faible concentration dans le sérum et n'est retrouvée que rarement en concentration plus importante dans le CaP. On ne peut cependant exclure la présence de formes complexées aux inhibiteurs de protéases rendant leur détection impossible avec les immuno-dosage développés à ce jour. Il en est de même, pour la protéine KLK15 qui n'a été dosée récemment qu'en faible quantité dans le liquide séminal (0.12– 16 mg/L) laissant suggérer là aussi que l'immuno-essai mis en place ne détectait pas les formes moléculaires présentes [56].

III. Nouveaux marqueurs proposés [57]

Grâce à l'utilisation de puces et à une approche génomique de la maladie, quatre gènes d'intérêt ont été identifiés:

-**AMACR** (codant l'alpha méthylCoA racémase), le gène codant l'**hepcine** (une protéine transmembranaire), **EZH2** (un gène régulateur), et **Stat 6**.

Ils sont actuellement étudiés en anatomopathologie, notamment **EZH2** et **AMACR**, dont l'augmentation d'expression serait un marqueur d'agressivité tumorale.

-D'autres marqueurs ont été identifiés en biochimie dont deux semblent prometteurs.

- **EPCA-2** (Early Prostate Cancer Antigen), décrit en 2005, est un marqueur sanguin précoce et spécifique du CaP.

Deux études récentes ont montré l'intérêt de son dosage dans le sérum, avec, au seuil de 30 ng/ml, une spécificité de 94 % et une sensibilité de 92 % pour le diagnostic de CaP. En outre, **EPCA2.22** (un des deux antigènes décrits avec **EPCA2.19**) permettrait de différencier les tumeurs [58].

D'autres nouvelles molécules proposées:

✓ **L'oncogène c-myc** est impliqué dans la croissance, L'apoptose et la prolifération cellulaire. Une équipe a étudié la valeur prédictive de c-myc comme marqueur de récurrence biologique et de survie globale chez 318 patients traités pour adénocarcinome prostatique [59].

✓ Un autre facteur de croissance prometteur est **l'endothéline-1**, surtout impliquée dans les cancers métastatiques [60-61]. Une équipe a étudié le rôle de l'endothéline comme facteur pronostique de cancer sur 68 pièces de prostatectomie pT2 ou pT3a [62] l'expression de l'endothéline-1 par l'adénocarcinome était significativement supérieure chez les pT3a, aussi bien sur les biopsies ($p < 0,001$) que sur les pièces de prostatectomie ($p = 0,001$). L'endothéline pourrait donc être utilisée pour orienter la prise en charge et sélectionner les patients qui pourraient nécessiter un traitement adjuvant précoce.

✓ L'expression de **la sémaphorine 3A** a été étudiée [63]. D'après une étude portant sur 151 pièces de prostatectomie totale, l'expression de la sémaphorine 3A était diminuée dans les prostates en cas de un cancer localisé par rapport aux prostates normales.

Evolution et classification du cancer de la prostate

I. Histoire naturelle du cancer de la prostate.

1. Les modalités de progression :

L'histoire naturelle du CaP est encore mal connue. Deux théories évolutives ont été proposées essayant de détailler et d'expliquer le passage progressif de la cellule normale à la cellule cancéreuse hormono-dépendante puis hormono-résistante, ainsi que l'apparition des métastases. Une hypothèse est l'existence d'une mutation progressive de la population hormono-sensible conduisant à l'hormono-résistance. L'autre est l'existence initiale des deux populations cellulaires différentes.

Cette théorie de l'hétérogénéité cellulaire actuellement admise [64], a été développée en particulier en raison de la multifocalité tumorale initiale, de l'hétérogénéité cellulaire existant d'emblée dans 60% des cas, et de l'hétérogénéité des marqueurs en immuno-histochimie: PAP, PSA, ACE, P21 ras [59]. Aujourd'hui aucun marqueur n'est disponible pour prévoir l'évolutivité d'un CaP. L'évolutivité du CaP est très variable : des temps de doublement ont été décrits entre quelques mois à des dizaines d'années. Les tumeurs à évolutivité réduite n'ont pas besoin d'être dépistées. Le risque de sur-diagnostic est estimé entre 16 et 56 % [60].

2. Facteurs pronostiques :

Les principaux facteurs pronostiques dans le CaP métastatique sont :

a. Cliniques :

- L'état général du patient (performans status selon Eastern Cooperative Oncology Group : ECOG) [65];
- La présence de métastases viscérales [65];

b. Biologiques :

-L'importance de la diminution du PSA sous traitement : en cas de baisse supérieure à 50 %, il existe une nette amélioration de la médiane de survie à 21 mois comparé à 8 mois en cas de baisse inférieure à 50 % en fin de traitement.

-La valeur du taux de lactico-déshydrogénase (LDH), phosphatases alcalines et d'hémoglobine pré-thérapeutiques [65].

c. Scintigraphiques :

-Le risque de compression médullaire est corrélé à l'atteinte osseuse scintigraphique évaluée par le score de Soloway [66].

Le Score de Soloway est déterminé selon le nombre de fixations à la scintigraphie:

- Grade 0 : absence de fixation ;
- Grade 1 : < 6 ;
- Grade 2 : 6-20 ;
- Grade 3 : > 20 ;
- Grade 4 : atteinte diffuse ou > 75 % ;

d. Anatomopathologiques :

La médiane de survie pour un score de Gleason ≥ 7 est de 6,8 mois contre 12,7 mois pour un score de Gleason < 7.

3. Les facteurs tumoraux de mauvais pronostic [64].

Une des modalités de progression est l'apparition de métastases. Deux points paraissent être très significativement liés à ce risque: le grade et le volume tumoral. De même, l'envahissement des vésicules séminales, de la capsule, ou l'existence de métastases ganglionnaires sont des facteurs de risque importants pour la progression. Un moyen simple d'approcher le volume global du tissu tumoral est la mesure du taux circulant de PSA. Cette glycoprotéine est de plus un reflet de l'activité globale du tissu prostatique. Sécrétée presque uniquement

par les acini prostatiques, son gène est porté par le chromosome 19. Sa demi-vie est courte: 2,2 jours pour STAMEY, 3,2 jours pour OESTERLING.

-Le taux de ce marqueur est un bon indicateur de l'évolution tumorale. Soit de façon globale pour STAMEY qui retrouve des taux moyens de PSA entre 3,1 et 40 ng/ml en cas de tumeur localisée, et entre 102 et 305 en cas de lésion disséminée; soit de façon plus fine pour McNEAL avec une proportionnalité entre le taux de PSA et le stade pathologique. L'utilisation en clinique du PSA pourrait bénéficier du couplage à de nouveaux dosages, comme celui de la sémino-protéine. Cette glycoprotéine prostatique permettrait d'augmenter la spécificité du PSA, comme cela a été montré par MAIER et DEMURA.

-D'autres facteurs pronostiques ont été étudiés, comme les «régions de l'organisateur nucléolaire» (NOR). Il s'agit de régions nucléaires formées de fragments d'ARN ribosomiques servant à l'expression des gènes à ARN. Elles ont été retrouvées dans plusieurs cancer et auraient une répartition significativement différente dans les adénomes et les cancer. COHEN en étudiant 31 patients, ne retrouve pas d'implication pronostique de ces NOR, contrairement à MAMAIEVA qui observe les taux les plus élevés de NOR pour les tumeurs les plus indifférenciées. Le même auteur observe par contre que la présence de cellules neuroendocrines dans le tissu tumoral est en soit un facteur de mauvais pronostic. Ceci a aussi été retrouvé en étudiant la sécrétion de chromogranin A dans le sang circulant. Parmi 25 patients porteurs d'un adénocarcinome métastatique, tous les patients qui avaient un taux élevé de chromogranin-A étaient à un stade hormono-résistant, contre 50% des patients ayant un taux normal.

4. Le processus métastatique :

Le processus métastatique peut résulter de l'activation de gènes encore largement inconnus qui contrôlèrent les phénomènes d'adhésion et de cohésion intercellulaire. Les protéases semblent particulièrement impliquées, comme la cathepsine D. Des molécules responsables de l'adhésion intercellulaire (comme les fibronectines, les intégrines, ou la cadhérine E) pourraient être inhibées, favorisant la dissémination métastatique. Ainsi pour la Cadhérine E, la progression clinique tumorale s'accompagne d'une diminution de son expression tissulaire. La ploïdie tumorale joue aussi un rôle, le risque métastatique étant plus élevé en cas d'aneuploïdie [64].

II. Classification de tumeurs-Grade de Gleason [67-68] (Tableau 2)

Il existe donc différents « stades » de CaP qui indiquent le degré d'extension du CaP aux tissus avoisinants et aux autres organes. Pour les décrire, les médecins utilisent le système de classification TNM [68].

A. Classification de tumeurs (Tableau 2)

1. Classification clinique (cTNM) [69,70,71]

T Tumeur primitive : son extension locale, en particulier aux structures adjacentes, et sa taille exprimée en centimètres. Ainsi, on décrit schématiquement des tumeurs classées:

T0 : absence de tumeur primitive

T1 : tumeur non palpable ou non visible à l'imagerie.

- ❖ T1a < 5% du tissu réséqué
- ❖ T1b > 5% du tissu réséqué
- ❖ T1c découvert par élévation du PSA

La classification TNM [68]

Quatre catégories décrivent la tumeur primitive.

- Le stade « T1 » correspond à une tumeur non perçue au TR.

Il s'agit d'une agrégation de cellules cancéreuses découvertes incidemment lors de l'examen du tissu prostatique obtenu au cours d'une intervention pour cause d'HBP, ou découvertes par biopsies à la suite d'une élévation suspecte du taux d'PSA.

- Le stade « T2 » correspond à une tumeur cancéreuse d'un volume palpable au TR et qui semble localisé à la glande, touchant un seul ou les deux lobes de la prostate.

- Le stade « T3 » correspond à un cancer qui s'étend en dehors de la prostate, aux vésicules séminales.

- Le stade « T4 » correspond à un cancer qui a envahi les organes adjacents à la prostate (vessie, rectum, muscle).

La description de la tumeur primitive est complétée par la notation d'une atteinte des ganglions lymphatiques,

- les premiers touchés par la migration des cellules cancéreuses – N0 en cas d'absence d'envahissement lymphatique

- N1 en cas d'envahissement d'un ou de plusieurs ganglions du petit bassin, ainsi que par le signalement de métastases à distance :

- M0 pour l'absence de métastases à distance,

- M1 en cas de présence de métastases en dehors du petit bassin.

Le grade de Gleason n'est pas pris en compte dans la classification de l'UICC (l'union internationale contre le cancer). La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier T1a T1b (AJCC).

- ❖ T1a < 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
- ❖ T1b > 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou présence de grade 4 ou 5

T2 : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule comprise)

- ❖ T2a : atteinte d'un lobe
- ❖ T2b : atteinte des deux lobes

T3 : extension au-delà de la capsule

- ❖ T3a : extension extra-capsulaire
- ❖ T3b : extension aux vésicules séminales

T4 : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée.

N Ganglion régionaux

L'évolution clinique et/ou radiologique de l'extension métastatique ganglionnaire est une étape majeure de l'appréciation du volume tumoral et du pronostic.

N0 : absence de métastases ganglionnaire

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

Métastases à distance

M0 : absence de métastase à distance

M1 : présence de métastase à distance

- ❖ M1a : ganglions non régionaux
- ❖ M1b : Os (atteinte osseuse)
- ❖ M1c : autres sites

2. Classification pathologique (pTNM) [69,70,71]

pT : Tumeur primitive

- ❖ pT2a : tumeur limitée à la prostate
- ❖ pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
- ❖ pT2b: tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe mais pas des lobes
- ❖ pT2c : tumeur bilatérale

pT3 : extension extra-prostatique

- ❖ pT3a : extension extra-prostatique
- ❖ pT3b : atteinte des vésicules séminales

pT4 : envahissement de la vessie ou du rectum

R : Reliquat tumoral post-opératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC à l'aide du symbole R. son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement avec une meilleure prédiction du pronostic.

Les marges après prostatectomie totale sont codées comme suit :

- ❖ RX : non évalué
- ❖ R0 : absence de reliquat tumoral microscopique ou macroscopique
- ❖ R1 : reliquat microscopique (préciser focal ou étendu)
- ❖ R2 : reliquat macroscopique

3. Les stades de la maladie :

L'évolution du CaP tient au développement des cellules cancéreuses dans la prostate, le plus souvent dans la zone périphérique de celle-ci. Un cancer détecté à un stade précoce l'est à l'intérieur de la prostate. À mesure que le cancer progresse, la tumeur peut se propager en dehors de la «capsule» prostatique, en commençant par les tissus environnants. Le cancer avancé correspond à des stades de développement du cancer où les cellules cancéreuses se diffusent dans

l'ensemble de l'organisme sous la forme de métastases cancéreuses. Le CaP s'étend alors en général à la colonne lombaire ou aux os pelviens et provoque des douleurs lombaires. Les symptômes cliniques sont ainsi fréquemment associés à un CaP de stade avancé [68]. Le stade pathologique est corrélé à l'agressivité tumorale qui est définie par le score de Gleason. Les tumeurs dont le stade est inférieur à 7 sont mieux différenciées que les tumeurs de grade supérieur à 8 qui correspondent aux formes les plus agressives. Les tumeurs de grade 7 sont de pronostic intermédiaire. La maladie est localisée dans 75 % des cas lorsque le score de Gleason est < 7 . Un franchissement capsulaire est établi dans 65 % des cas si le score est ≥ 8 [72]. L'utilisation de cette classification permet de regrouper les présentations cliniques en fonction de leur curabilité potentielle et des grandes orientations thérapeutique.

a. Stade I : T1, N0, M0

- Tumeur limitée à l'organe initial ;
- de petits volumes accessibles à un traitement local ;
- les chances de guérison de voisinage 100%.

b. Stade II : T2 et /ou N0 ; M0

- Tumeur localement étendue
- pouvant toujours bénéficier d'un traitement locorégional complet et efficace
- un risque d'échec métastatique
- les chances de guérison définitive sont voisines de 50% .

c. Stade III : T3 et/ou N2, M0

- Tumeur locorégionale avancée, étendue aux organes de voisinages dont le contrôle local ;
- Un risque élevé de métastase ;
- Les chances de guérison de l'ordre 20%.

d. Stade IV : T4 et/ou N3, M+

- Cumule un contrôle local très aléatoire
- Et/ou présence de métastase;
- Les chances de guérison tout à fait exceptionnelle dans la plupart des formes tumorales [73].

B. Grade de Gleason ou Grade tumoral [74]

Le grade de Gleason comporte cinq sous-groupes notés de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié), la différenciation est exprimée par le score de Gleason qui est calculé par la somme du grade des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur étudiée (score coté de 2 à 10). Le score de Gleason calculé sur les biopsie est toujours donné comme supérieur à 4 du fait de l'exiguïté des fragments obtenus par rapport à une pièce de prostatectomie et du risque de sous-estimation du score. Il existe généralement une bonne corrélation entre les résultats des biopsies préopératoires et ceux obtenus après analyse de la pièce de prostatectomie. Tous groupes ethniques confondus, les tumeurs bien (score 2-4), moyennement (score 5-7) ou peu différenciées (score 8-10) représentent respectivement 15 à 20 %, 46 à 56 % et 21 à 29 % des tumeurs au diagnostic aux États-Unis (données SEER 1990-1995)

Tableau 2 : classification et traitement de cancer de la prostate [75].

Stade	Définition	Traitement	Survie médiane
A1 ou T1a	-Présence de cellules cancéreuses dans moins de 5 % des fragments provenant d'une RTU- P Pas de nodule détecté au (TR)	• Observation active • Traitement conservateur, à moins qu'il y ait progression	Plus de 10 ans
A2 ou T1b	• Présence de cellules cancéreuses dans plus de 5 % des fragments provenant d'une RTU- P et Pas de nodule détecté au TR	Prostatectomie ou Radiothérapie (incluant brachythérapie : implants radioactifs)	Plus de 10 ans
B0 ou T1c	Cancer détecté à la suite d'une biopsie transrectale de la prostate pour PSA élevé et Pas de nodule détecté Au TR	Prostatectomie ou radiothérapie (incluant brachythérapie)	Plus de 10 ans
B1 ou T2a	Nodule au TR occupant moins de la moitié d'un lobe prostatique	Prostatectomie ou radiothérapie (incluant brachythérapie)	Plus de 10 ans
B2 ou T2b	Nodule au TR occupant plus de la moitié d'un lobe prostatique	Prostatectomie ou radiothérapie (incluant brachythérapie)	Plus de 10 ans
B3 ou T2c	Tumeur palpable dans les deux lobes prostatiques au TR	Prostatectomie ou radiothérapie (incluant brachythérapie)	10 ans
C ou T3	Tumeur dépassant la capsule prostatique au TR ou envahissant les vésicules séminales	Radiothérapie + hormonothérapie (prostatectomie dans certains centres)	5 à 10 ans
C ou T4	Tumeur envahissant la vessie, les muscle du plancher pelvien ou le bassin	Radiothérapie + hormonothérapie	5 à 10 ans
D1 ou N+	Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens	Hormonothérapie (précoce ou retardée)	5 à 7 ans
D2 ou M+	Métastases à distance (os)	Hormonothérapie	2 à 5 ans
D3	Rechute sous hormonothérapie	Palliation ou protocoles de chimiothérapie	12 à 24 mois

Diagonstic du cancer de la prostate

I. Anatomopathologie

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

1. La néoplasie intraépithéliale :

La néoplasie intraépithéliale (PIN) est constituée d'acini ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais qui sont composés de cellules atypiques de haut grade (**Figure 5**). Elle était auparavant appelée dysplasie intracanalalaire et il en existe trois types : PIN de grades 1, 2, ou 3 correspondant aux dysplasies de faible grade, dysplasie moyenne ou sévère. La dénomination de PIN de haut grade regroupe les PIN des grades 2 et 3 alors que la PIN 1 correspond aux PIN de faible grade **[65]**. Les lésions de PIN de haut grade constituent ainsi des lésions précancéreuses en particulier pour les cancers développés dans la prostate périphérique, les plus fréquents. Il existe néanmoins des CaP sans lésions de PIN associées, comme ceux développés dans la zone de transition **[67]**.

II. Critères de diagnostic :

La détection de ce cancer, chez les hommes âgés de 40 ans et plus, s'effectue présentement en mesurant les niveaux d'PSA dans le sang de pair avec le TR.

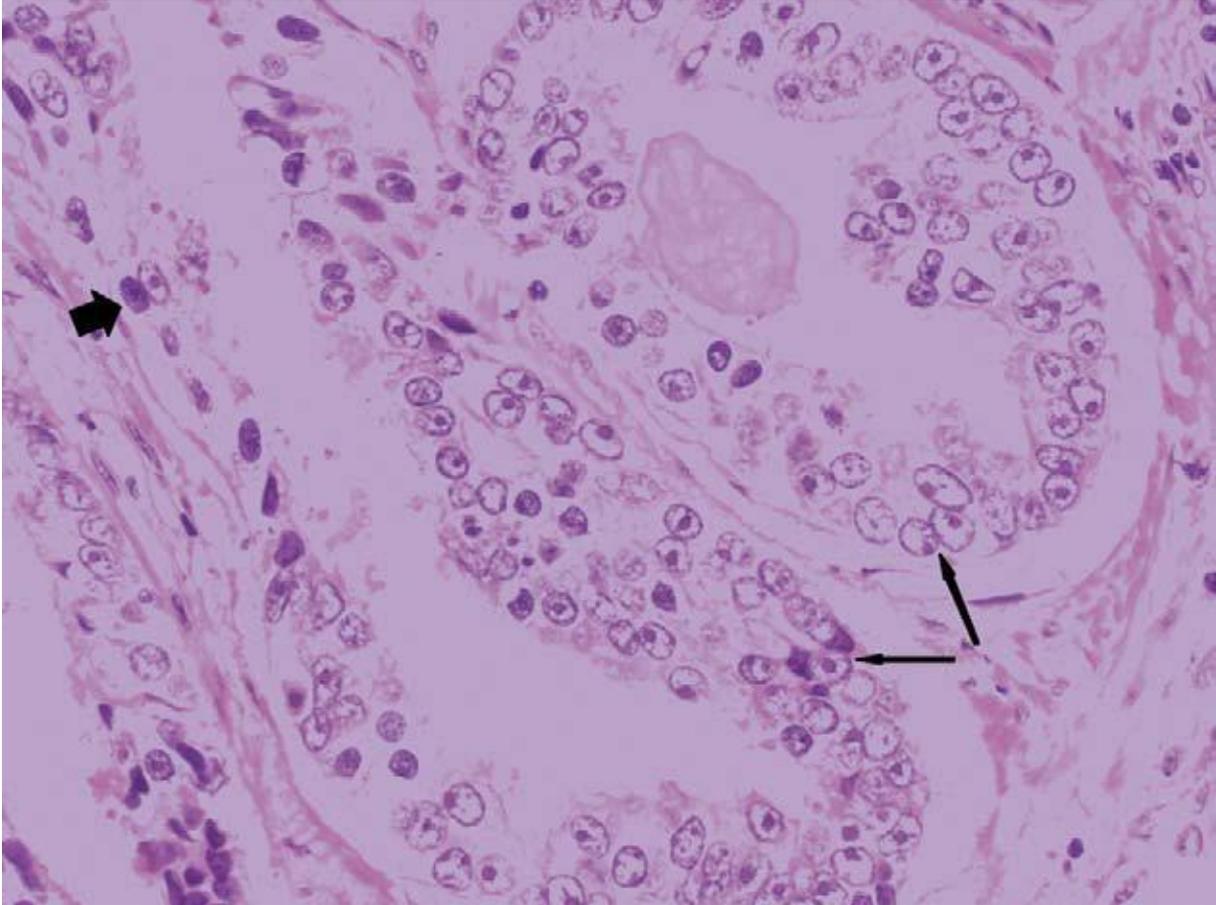


Figure 5 : Néoplasie intra-épithéliale de grade

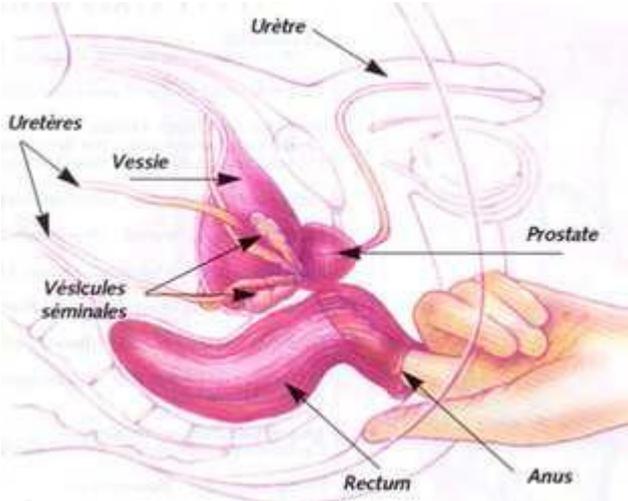


Figure 6 : Comment réaliser un TR ? [78]

Aujourd'hui, il existe une nouvelle approche pour aider à diagnostiquer le CaP. Ce test est disponible en Europe depuis 2006 et maintenant **aux États-Unis. Warnex laboratoires médicaux est fière d'introduire le test PCA3 sur le marché canadien (ajouter et vérifier).**

1. Les moyens de diagnostic :

A. Un examen clinique comportant une TR (Figure 6)

Comme la prostate est située juste en avant du rectum, elle peut être palpée par un doigt introduit dans l'anus et le médecin peut donc apprécier le volume de la tumeur, la régularité des contours et la consistance de la glande [76]. Si le médecin palpe des zones irrégulières et indurées pouvant indiquer un CaP, le TR sera suivi d'une échographie et/ou d'une biopsie [77]. **(Figure 7)**

❖ Avantages du TR :

Le TR est un examen simple pouvant être effectué en quelques minutes dans le cabinet de votre médecin de famille ou de votre urologue.

- Le TR est complémentaire à la mesure du PSA et peut augmenter le taux de détection du CaP.

❖ Inconvénients du TR :

Le TR est un examen très peu précis: sur 100 CaP, une vingtaine seulement peut être découverte par ce moyen. Les autres tumeurs ne sont pas décelables par palpation, en raison de leur trop petite taille, ou en raison de leur localisation qui ne peut être atteinte avec un TR. Si, lors du TR, le médecin ne sent pas d'irrégularités ou de durcissement cela n'exclut pas forcément la présence d'un CaP [77].

B. Un examen biologique comportant un dosage sérique de PSA total.

Le dosage du PSA constitue une percée importante dans l'utilisation des marqueurs biochimiques pour la détection précoce CaP. Le principal avantage de cette technique par rapport au TR réside dans le fait qu'elle permet de

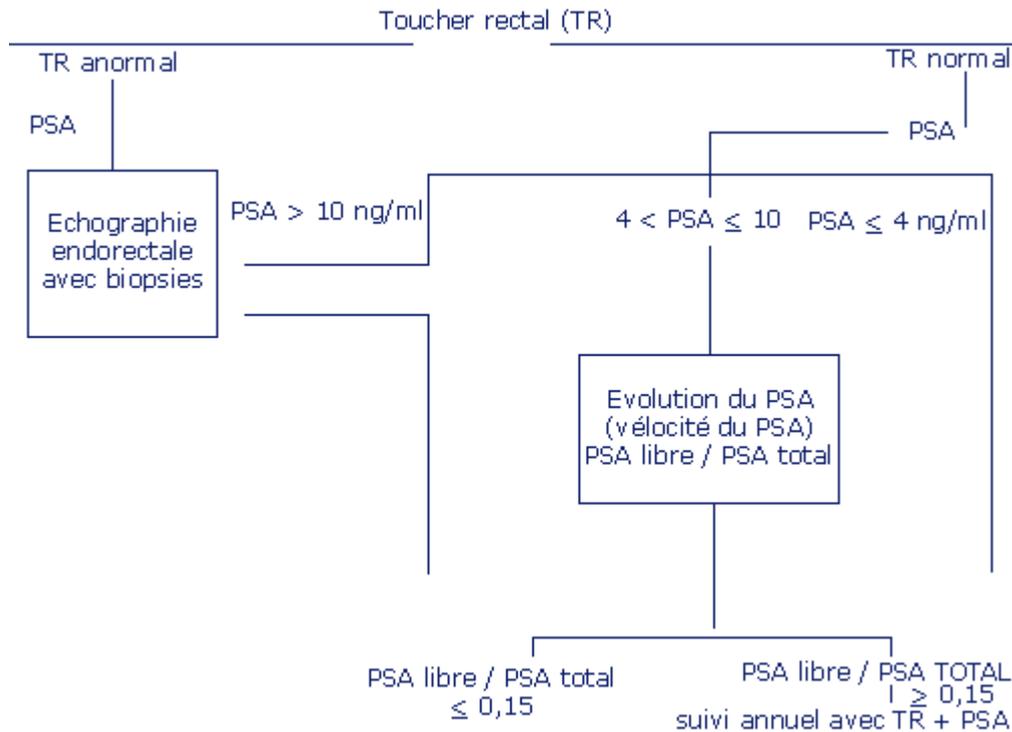


Figure 7: la démarche diagnostique habituelle pour la recherche d'un cancer [79]

Tableau 3 : taux de détection, stade de révélation du cancer et taux de curabilité en fonction de la valeur du PSA

PSA(ng/ml)	Taux de détection	de Stade du cancer et taux de curabilité
3 à 7	25%	Très précoce, curable dans plus de 8 cas sur 10
7 à 30	65%	Précoce, curable dans moins de 5 cas sur 10
30 à 100	90%	Avancé, non curable , métastases régionales
100 à 1000	100%	Tardif, non curable , métastases osseuses ou à distance

détecter les tumeurs prostatiques a un stade plus précoce [79]. Il présente un intérêt pronostique reconnu avant comme après la thérapeutique du CaP [80].

a. Nature, Origine, Rôle physiologique :

Le PSA est une glycoprotéine, de 240 acides aminés, de poids moléculaire 33 kD, à activité sérine protéase appartenant au groupe des kallikréines.

Les kallikréines sont des protéines ayant des propriétés hypotensives [81]. Le PSA correspondait à l'origine à la kallikréine 3, Le gène du PSA est sous la dépendance des androgènes [82].

Initialement retrouvées en 1930 par l'équipe du docteur Frey dans les urines humaines [81], En 1987, Stamey a publié dans le New England Journal of Médecine la première étude démontrant que l'augmentation du taux de PSA était un signe de cancer de la prostate [83]. En 2004, il conclut dans le Journal of Urology qu'un taux élevé de PSA serait surtout le signe d'une augmentation bénigne de la taille de la prostate et que le dosage du PSA entraîne inutilement des milliers de chirurgie qui visent à enlever de minuscules cancers qui pourraient être sans danger pour le patient [84].

Théoriquement le PSA est sécrété **exclusivement** chez l'homme par les cellules épithéliales de la glande prostatique, mais des glandes autres que la prostate sont capables d'exprimer et de produire le PSA (la thyroïde, la glande salivaire et les glandes mammaires) à des quantités infimes. Des études récentes ont mis en évidence du PSA dans les glandes para-urétrales de la femme. Il est sécrété aussi bien par le tissu prostatique **normal**, que par le tissu hyperplasique bénin et par les CaP primitifs ou secondaires [85]. Le PSA est aussi sécrété par les cellules tumorales bénignes (HBP) et cancéreuses. La quantité de PSA sécrétée par gramme de cancer est supérieure à celle de l'HBP [86]. Quelques

expressions ectopiques ont été décrites dans le tissu ovarien cancéreux sous forme de préproPSA, activé ensuite par des protéases en proPSA puis en PSA mature [81]. En dehors des tissus, le PSA est détecté dans plusieurs fluides de l'organisme comme le sang et l'urine ou dans les sécrétions mammaires et le liquide amniotique chez la femme [87].

Le PSA est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal où il intervient dans la liquéfaction du sperme et facilite le déplacement des spermatozoïdes [88]. Et aussi le clivage d'une protéine impliquée dans la liquéfaction du coagulum séminal. La demi-vie du PSA est de 2 à 3 jours.

b. Indication du dosage de PSA :

Le tissu prostatique a la particularité de sécréter de manière spécifique une protéine contre laquelle est dirigé le PSA. L'augmentation de l'incidence du CaP est concomitante du dépistage individuel par le dosage du PSA et du développement des biopsies échoguidées. Cette pratique conduit donc à la découverte de CaP à un stade précoce et plus tôt dans la vie [89].

-Le PSA sanguin se retrouve sous deux formes : libre ou conjuguée (PSA-T). Des concentrations de PSA-T élevées suggèrent la présence d'un CaP.

c. Valeurs physiologiques normales du PSA :

Les valeurs de PSA couramment admises sont inférieures à 4 ng / ml de PSA-T. Cependant, il existe des variations physiologiques liées à l'âge dues à l'augmentation du volume de la prostate augmentant avec l'âge. Il conviendrait donc d'interpréter tout dosage du PSA en fonction de l'âge du patient. PSA, est un marqueur tumoral utilisé pour la détection du CaP. Le taux de PSA est considéré comme normal lorsqu'il est inférieur à 4ng/ml. Plus le taux de PSA est élevé plus le risque de CaP est grand mais le test ne permet pas de dire s'il y a

un cancer ou pas de la prostate [89]. Notamment, lorsqu'il est compris entre 4 et 10 ng/ml, zone où se pose la question d'un diagnostic différentiel entre l'HBP et CaP, mais également pour des valeurs comprises entre 0 et 4 (15 % des patients ayant un cancer ont un PSA inférieur à 4 ng/ml) [90].

d. Facteurs influençant le dosage du PSA : [91]

➤ **Les conditions d'examen:** TR, le massage prostatique, l'échographie endorectale ne sont à l'origine que de faibles variations du PSA [92]. En revanche, le PSA peut être élevé en cas de sondage vésical, de rétention d'urine, d'un geste endoscopique (cystoscopie, résection endoscopique de la prostate, d'une BP, d'un massage prostatique ou d'une éjaculation récente (l'augmentation est dans ce cas minime).

➤ **Obésité :** une diminution des taux de PSA a été rapportée chez les sujets obèses par rapport aux sujets normaux [93].

➤ **Variations pathologique:** les prostatites aiguës et les retentions vésicales aiguës peuvent entraîner une élévation importante du taux sérique du PSA. Il en est de même, mais de façon sporadique, pour certaines pathologies aiguës comme l'insuffisance rénale aiguë, les hépatites aiguës ou l'infarctus du myocarde³⁴. Des situations particulières ont été décrites au cours desquelles la concentration de PSA est augmentée. On note, par exemple, une élévation du PSA dans environ 30% des cancers du sein. Cette concentration peut également être à des proportions très significatives en cas d'hépatite [94,95,96].

➤ **Certains traitements :** les médicaments réduisant la stimulation androgénique diminuent le taux du PSA Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase entraînent une diminution du PSA d'environ 50% en moyenne après un an de traitement (34). La curiethérapie peut augmenter le taux de PSA [97].

➤ **Autres facteurs :** l'éjaculation, l'activité physique ou la pratique des sports de selle sont origine d'une augmentation météorologiques pourraient expliquer en pratique les variations intra individuelles du PSA [98].

e. Condition de dosage du PSA

Les dosages du PSA-T et de la forme libre sont réalisés sur le sérum ou le plasma non citraté. Il ne nécessite pas que le patient soit à jeun. Le prélèvement doit être effectué avant tout geste invasif sur la prostate. Le PSA est stable dans le plasma à +4 °C pendant 24 heures et à -20 °C pendant deux ans [80].

f. Prescription le dosage de PSA : [99]

-Le dosage du PSA-T reste le test biologique de référence pour le dépistage du CaP.

-Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention.

-L'utilisation en deuxième intention du rapport PSA libre / PSA total apporte un élément prédictif de la présence d'un cancer lors d'une deuxième série de biopsie chez un homme ayant eu une première série de biopsie négative.

g. Signification d'un taux anormal : [100]

Une valeur du PSA supérieure au seuil de normalité ou une augmentation suspecte nécessite l'avis d'un urologue sans attendre un autre dosage de confirmation. Le taux de détection et le stade du cancer augmentent en fonction du PSA. Une confirmation histologique est toujours nécessaire même en cas de taux très élevé. L'augmentation du PSA s'observe également en cas HBP. Une HBP n'explique pas à elle seule une valeur du PSA > 4 ng/ml. Une biopsie reste recommandée.

Le taux de PSA est corrélé au stade du cancer et au volume tumoral. En effet le PSA est directement corrélé au volume tumoral mais son élévation dépend aussi d'autres facteurs: volume de l'HBP souvent associée et grade tumoral.

-De façon générale 70 à 80 % des hommes qui ont un cancer avec un PSA inférieur à 4 ng/ml ont un cancer intracapsulaire.

-PSA entre 4 et 10 ng/ml, deux tiers ont une maladie localisée.

-PSA > à 10 ng/ml, plus de la moitié des patients ont une atteinte extracapsulaire.

-Au-delà de 20 ng ml⁻¹, il existe des métastases ganglionnaires dans 20 % des cas et au-dessus de 50 ng/ml, dans 75 % des cas.

L'utilisation du ratio PSA libre/PSA-T n'apporterait pas d'information supplémentaire pour la prédiction du stade pathologique [101].

h. Les différentes formes moléculaires du PSA

❖ Les formes liées du PSA [102]

La majorité du PSA détecté dans le sang est liée à des inhibiteurs circulants comme les serpines (ou serine protease inhibitor) ou l'alpha-2- macroglobuline.

➤ Complexes PSA- serpine

Les serpines circulantes capables d'interagir avec le PSA in vitro sont: l'alpha1-PI (alpha1- protease inhibitor), l'ACT (alpha1-antichymotrypsine) et le PCI (Protein C Inhibitor). Les complexe PSA-PCI n'a été détecté dans la circulation générale.

➤ Complexes PSA-A2MG

Ces complexes correspondent à du PSA lié à des dimères ou des tétramères d'alpha2-macroglobuline (A2MG). La réaction associant le PSA à cet inhibiteur donne lieu à un changement de conformation de l'A2MG qui forme un véritable manchon autour de la protéase.

❖ Les formes libres du PSA

Le PSA-L regroupe : les précurseurs du PSA (formes immatures ou zymogènes), ce sont les pro-PSA. [103]

➤ **Le proPSA (pPSA) et ses formes tronquées**

Le proPSA est une protéine de 244acides aminés clivée par la trypsine et l'hK2 lors de la maturation en PSA [104,105] Les formes « troniquées » du proPSA, sont inactives et possèdent leader de un à cinqu acides amines. [104]

➤ **BPSA (benign prostatic specific antigen)**

BPSA est une forme dégradée du PSA mature, clivée au niveau de deux sites internes : Lys 182-183 et Lys 145-146. Cette forme mature a exactement la même structure primaire que le PSA, mais les deux clivages la rendent enzymatiquement inactive. Elle n'a pas de fonctions biologiques spécifiques connues [104,106].

➤ **Nicked PSA (nPSA) [103]**

C'est une forme du PSA mature clivée uniquement entre les acides amines Lys 145-146

➤ **PSA intact [103]**

Le PSA mature Intact (iPSA) est une forme non clivée du PS, identique au PSA actif, mais inactivé par un changement de conformation moléculaire.

C. Biopsies prostatiques :

les biopsies prostatiques (BP) ont été proposées pour estimer le volume tumoral et l'extension locale (extra-capsulaire et aux vésicules séminales) dans le cas de tumeurs cliniquement localisées au TR et en l'absence de métastases aux examens d'imagerie. L'intérêt pratique est d'améliorer la prédiction du stade pathologique réel avant traitement [107]. La BP est un examen au cours duquel le médecin prélève des échantillons de tissu de la prostate. Ces échantillons sont ensuite analysés afin de déterminer s'il s'agit d'un cancer. La BP est pratiquée sous anesthésie locale. Le patient est couché sur le côté, le médecin introduit une sonde ultrasonique de la grosseur du pouce dans le

rectum. Les ultrasons permettent de générer une image de la prostate sur un écran de contrôle. Une aiguille à biopsie est introduite à travers la sonde jusque dans la prostate (Figure 8). Le médecin contrôle le cheminement de l'aiguille sur un écran. Généralement, le médecin prélève 8 à 12 échantillons de tissus. Une biopsie négative (normale) n'écarte pas totalement l'existence d'un CaP. Il est possible que les prélèvements manquent la zone tumorale et que l'homme concerné ait un CaP malgré le résultat normale de la biopsie. Sur quatre BP effectuées en raison d'un taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, une seule révélera un cancer [108].

-Chez les patients de moins de 50 ans, il est conseillé de réaliser la biopsie pour des valeurs de PSA supérieures à 2,5 ng/ml. En cas de valeurs litigieuses, on pourra s'aider de la cinétique du PSA. Une élévation progressive conduira à la réalisation de biopsie [109].

-Seules les BP réalisées le plus souvent par voie transrectale sous contrôle échographique confirment le diagnostic [110].

Selon les résultats, d'autres examens pourront être réalisés afin de préciser une éventuelle extension aux ganglions, aux autres organes et/ou aux os [111].

➤ **Numérotation des biopsies : [112]**

L'intérêt de numéroter les biopsies réside dans la constitution d'une cartographie de la glande prostatique et donc dans la localisation de la tumeur prostatique. Il semble souhaitable que les carottes biopsies soient numérotées et envoyées de façon distincte à l'anatomopathologiste avec les renseignements cliniques (stade clinique, PSA, volume prostatique, présence de zone échographiquement suspecte)

➤ **Les effets secondaires des biopsies de la prostate les plus fréquents sont :**

- une hématurie (sang dans les urines) qui dure habituellement quelques jours,

- une hémospémie (sang dans le sperme) qui peut persister quelques semaines,
- les rectorragies (sang par l'anus) sont beaucoup plus rares.

La complication la plus rare est la prostatite aiguë : infection de la prostate suite à l'ensemencement de la prostate lors de la ponction trans-rectale. La fréquence des prostatites est d'environ de 1%.[113]

➤ **L'indication des biopsies de la prostate :**

-La BP est indiquée si le PSA est supérieur à 4 ng/ml et le rapport PSA libre/PSA total est inférieur à 25 %.

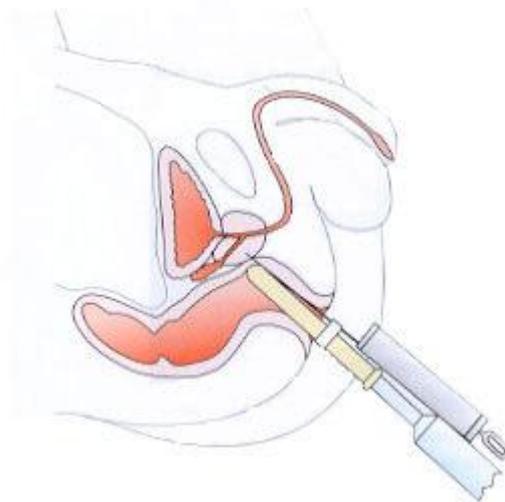


Figure 8 : Comment réaliser la biopsie sous anesthésie.[114]

D. Imagerie :

Le rôle d'imagerie est double : détecter le cancer et en faire le bilan d'extension. Pour la détection, l'échographie transrectale (ETR) associée aux biopsies écho-guidées est très performante. Pour les patients à biopsies négatives et à PSA en ascension, les re-biopsies sont préconisées.

-L'échographie permet d'estimer la taille de la prostate [115].

L'évaluation radiologique était corrélée avec les données anatomopathologiques après curage ganglionnaire.

-EER une des premières méthodes d'imagerie utilisée dans ce contexte a été l'EER, qui peut également permettre la réalisation de biopsies guidées.

-La tomodensitométrie (TDM) peut être utilisée pour la recherche d'une récurrence ganglionnaire ou dans la loge de prostatectomie. La sensibilité et la spécificité de la TDM dans l'évaluation ganglionnaire chez les patients atteints d'une tumeur de la prostate.

-L'imagerie par résonance magnétique (IRM) endorectale, la spectroscopie IRM et l'IRM dynamique peuvent parfois permettre d'améliorer la détection en recherchant des cibles à biopsie [116].

-L'IRM peut être utilisée pour la détection d'une récurrence locale, ganglionnaire ou osseuse. Les produits de contraste constitués de nanoparticules d'oxyde de fer augmentent très significativement la sensibilité et la spécificité de l'IRM dans la détection de l'envahissement ganglionnaire, notamment dans l'abdomen et le pelvis [117].

III. Recommandation du bilan d'extension:

Le bilan d'extension (BE) du CaP est en fonction de son pronostic, qui est évalué à partir du stade clinique, de la valeur du PSA et du score de Gleason (classification de d'Amico).

➤ Le BE n'est pas nécessaire :

-lorsque le pronostic est favorable (T1-2a clinique et PSA < 10 ng/ml et score de Gleason < 7).

-Lorsque le pronostic est défavorable (T3 clinique ou PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason > 7), le bilan d'extension est recommandé et doit faire appel à la scintigraphie osseuse et au scanner abdomino-pelvien.

-Lorsque le pronostic est intermédiaire (T2b-c clinique ou PSA entre 10 ng/ml et 20 ng/ml ou score de Gleason égal à 7), ces examens sont optionnels [118].

1. Evaluation d'espérance de vie du patient : [119]

Les recommandations thérapeutiques des CaP se déterminent selon l'espérance de vie (EDV) du patient et de la prise en compte des facteurs de Co-morbidité du patient (morbidité compétitive) pouvant moduler son EDV. La prévalence exacte des pathologies associées aux CaP n'est pas connue. Aux USA, l'ICD (index of coexistent disease) est l'outil plus conforme pour mesurer la morbidité compétitive chez les patients présentant un CaP localisé.

2. Evaluation de la tumeur : locale, régionale et à distance : [119]

Le BE est réalisé pour distinguer les CaP localisés, accessibles à un traitement à visée curative, des tumeurs avec échographie régionale et pour déterminer les facteurs pronostiques. Le TR sous-estime souvent la tumeur prostatique extracapsulaire. BE ganglionnaire et métastatique est recommandé si un traitement curateur doit être proposé. Ce bilan est optionnel dans le groupe de patient qui présentent un faible risque d'échographie ganglionnaire ou métastatique (PSA inférieur à 10ng/ml, **stade T2a, Gleason < 7**).

A. Bilan d'extension local

Pour le BE du cancer, IRM endorectale et la spectroscopie IRM sont utiles dans la stadification locale.

-La spectroscopie IRM peut permettre la détection d'une échographie extraprostatique et une prédiction du score de Gleason [120].

- Une échographie rénale est recommandée si l'examen clinique fait évoquer une échographie tumorale extraprostatique (stade clinique > T3).
- L'évaluation du volume tumoral ou de l'échographie péri-prostatique par EER ou TDM est peu fiable.
- Une IRM prostatique peut permettre de mieux apprécier une échographie péri-prostatique avant de proposer une prostatectomie totale (PT) ou une radiothérapie (RT).
- Les biopsies des vésicules séminales et des tissus péri-prostatiques peuvent également permettre une évaluation de l'échographie péri-prostatique de la tumeur. Ces biopsies peuvent être réalisées lors de la première série de biopsie devant un TR, imagerie ou une valeur du PSA évoquant une échographie extraprostatique. Elles peuvent être proposées en deuxième intention si les biopsie des deux bases sont positives [119].

B. Bilan d'extension régional

Lors du BE des CaP, la mise en évidence d'adénopathies abdominopelviennes n'est pas rare. Ces adénopathies sont en général peu volumineuses et prédominent dans la région iliaque externe médiale (75 %), dans la région para-aortique (26 %) et dans la région iliaque interne antérieure (24 %) [121].

-TDM après curage ganglionnaire étendu, le drainage lymphatique est modifié et plus de la moitié des patients atteints d'une récurrence ganglionnaire peuvent ne présenter que des adénopathies rétro-péritonéales [117].

Bien que le risque d'envahissement ganglionnaire soit corrélé au stade tumoral, au grade et à la valeur du PSA, aucun paramètre clinique ne permet d'avoir la certitude de l'absence d'atteinte ganglionnaire. Les tumeurs à faible échographie ganglionnaire sont tumeurs de stade < T2a, avec PSA totale < 10 ng/ml et score de Gleason < 7, sans grade 4. La suspicion d'atteinte

ganglionnaire est forte en cas d'image TDM suspecte, le stade T3 clinique, de PSA > 20ng/ml ou les cellules très indifférenciée.

-La recherche d'adénopathie par TDM ou IRM est limitée par la faible sensibilité de ces examens. Elle n'est recommandée qu'en cas de stade T2a, valeur de PSA > 10ng/ml et de score de Gleason 7.

-La lymphadénectomie Limitée aux aires ilioobturatrice permet la stadification histologique ganglionnaire pronostique. Elle est recommandée si un traitement curateur par une PT ou RT est proposé dans les stades localisés. Elle est optionnelle pour les tumeurs à faible risque (stade < T2a, PSA < 10, score de Gleason 7, sans grade 4) les techniques de lymphadénectomie modifiées avec prélèvement u ganglion sentinelle sont en évaluation dans les CaP.

-IRM peut permettre de connaître la cartographie du cancer [122].

En particulier la décision de résection des plexus vasculo-nerveux peut être prise en tenant compte de la localisation du cancer sur la cartographie [123].

Au cours d' une prostatectomie, l'examen extemporané des ganglions n'est recommandé que si la révélation d'un envahissement ganglionnaire doit conduire à une interruption de la technique chirurgical de prostatectomie .il est optionnel si la tumeur est cliniquement localisée à un seul lobe prostatique (stade T2a), que l'élévation de PSA est faible(PSA totale<10ng/ml)et sil n'existe pas de cellules tumorales indifférenciées (absence de grade 4, score de Gleason<7) et de ganglions macroscopiquement normaux. Le risque de faux négatifs en extemporané est de 30% et concerne le plus souvent les micro-métastases ou les petites ganglions non examinés.

-En cas de forte suspicion d'atteinte ganglionnaire (TDM suspecte, T3 clinique, PSA > 20ng/ml, cellule très indifférenciées) ou dans le contexte du traitement à visée non curative d'un cancer à haute risque, une lymphadénoctomie peut être

proposée pour permettre une stadification ganglionnaire pathologique avant décision thérapeutique [119].

C. Bilan d'extension métastatique

-Scintigraphie osseuse: cet examen était recommandé en cas d'élévation du PSA (PSA sérique $>$ à 10ng/ml) ou score de Gleason 7.

-TDM n'a plus de rôle sauf dans le bilan ganglionnaire chez les patients à haut risque ayant un PSA $>$ à 20ng/ml ou un score de Gleason $>$ à 7, avec une sensibilité de l'ordre de 40 % [120].

Mais il s'agissait de patients atteints de cancer plus évolués qu'à l'heure actuelle, avec notamment 60 à 70% d'envahissements ganglionnaires lors du diagnostic initial chez les patients dont la scintigraphie osseuse était « positive ». L'incidence des métastases osseuses est faible (0 à 2%) pour des valeurs de PSA $<$ à 10ng/ml ; la scintigraphie osseuse ne pas être réalisée dans cette situation pour des lésions localisées bien différenciées, en absence de douleurs osseuses.

Une valeurs de PSA $>$ à 100ng/ml est le facteur prédictif majeur d'une atteinte métastatique osseuses. La présence de métastases osseuse est un indicateur de mauvaise pronostic indépendant qui contre un traitement radical. Le nombre (>6), la topographie (os longs et côtes) et le volume tumoral métastatique osseux sont des facteurs prédictifs de la durée de survie. L'urologue doit préciser au médecin isotopiste les données cliniques du patient (signes cliniques de douleurs osseuses, stade TNM et grade de Gleason, valeur de PSA) et traitements antérieurs.

-Des radiographies osseuses standards, voire des clichés TDM ou IRM sont proposés en cas de doute scintigraphique ou dans le bilan d'éventuelles complications liées à l'atteinte osseuse.

La recherche d'autres sites métastatiques viscéraux fait l'objet de bilans spécifiques en cas de doute clinique (ganglions rétro-péritonéaux et médiastinaux, poumon, foie, cerveau et la peau) **[119]**.

Traitement

Le choix d'un traitement est le résultat de la comparaison entre bénéfice-risque pour le patient. Le traitement est décidé en évaluant l'agressivité de la tumeur, l'âge du patient et son EDV, l'activité physique et sexuelle et la présence de comorbidités. Le traitement choisi est un équilibre entre l'efficacité, la morbidité et l'altération de la qualité de vie du patient [124].

I. Traitement à visée préventive :

1. Aliments protecteurs :

- **Sélénium** : Ce micro-élément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase anti-oxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200g/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer [125].

- **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 pro-apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études. Dans une étude finlandaise chez des fumeurs, le risque de CaP 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.

- **Polyphénols du thé vert** : Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de poly-phénols (epigallocatechin-3-gallate EGCG) et leur action antiproliférative est double: propriétés pro-apoptotiques démontrées expérimentalement et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le CaP.

- **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 [126].

- **Phyto-estrogènes** : Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité de l'œ. 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.

2. Dépistage

A. BUT

Les dépistages ont en commun leur objectif, la détection des cancers au stade précoce asymptomatique, en vue d'améliorer l'efficacité des traitements curatifs. Ils soulèvent également toutes les questions relatives à leur efficacité du point de vue de la mortalité, à l'existence de sur diagnostics et à la gestion des faux-positifs. Le dépistage des tumeurs cancéreuses s'est considérablement développé ces dernières années sous l'influence de plusieurs facteurs : l'apparition de nouveaux tests de dépistages, utilisant notamment des marqueurs tumoraux, le développement des campagnes de dépistage dans une perspective d'amélioration [127].

Propositions de l'AFU en matière de dépistage [128]

A la lumière du résultat des récentes études (ERSPC, Concord), l'AFU fait de nouvelles propositions :

- de 45 à 54 ans : un dépistage organisé pour les groupes à risques ;
- de 55 à 69 ans : un dépistage organisé, annuel si le PSA est supérieur à 1 ng/ml, tous les 3 ans si PSA est inférieur à 1 ng/ml ;

- de 70 à 75 ans : un dépistage individuel proposé au patient qui doit être informé de la maladie, de ses traitements et de leurs effets indésirables ;
- après 75 ans : le dépistage n'est pas recommandé.

L'AFU souhaite associer à cette démarche l'ensemble des médecins généralistes en les incitant à proposer ce dépistage à leurs patients selon des modalités précises :

- l'âge de la population cible ;
- le toucher rectal et le dosage du PSA ;
- l'information à délivrer aux patients concernant les bénéfices et les risques du dépistage et des éventuels traitements en cas de détection d'un cancer.

En signant un contrat avec l'HAS, l'AFU s'est engagée dans un programme pilote d'amélioration de la qualité des pratiques de prise en charge des CaP.

La société savante développera également un programme d'enseignement spécifique aux médecins généralistes.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'intérêt du dépistage dépend: [127]

- De l'existence d'un test permettant d'isoler une population à risque à un coût raisonnable ;
- De l'existence d'un traitement utile et efficace de la maladie. Le dépistage d'une maladie dépourvue de thérapeutique au stade où elle est dépistée n'a pas d'utilité médicale ;
- De l'absence d'effets secondaires des actes consécutifs au dépistage (examens de diagnostic et traitements thérapeutiques).
- Le dépistage du CaP multiplie par trois le nombre de cancer détecté. Il réduit le nombre de lésions de haut grade ou les formes avancées.

B. Les différents types de dépistage :

Rappel sémantique : dépistage organisé ou dépistage individuel ?

-Le dépistage est dit organisé lorsqu'une action d'incitation au dépistage est mise en œuvre par les autorités de santé. 2 exemples : le cancer du sein et, plus récemment, le cancer colorectal.

-Le dépistage est dit individuel quand il repose sur une initiative du médecin ou de son patient.

C. Les moyens de dépistage :

Pour procéder au dépistage, les médecins utilisent deux types d'examen:

- Le TR,
- La mesure du taux de PSA dans le sang.

D'autres méthodes telles que l'échographie et la biopsie (prélèvement de tissus) ne sont généralement utilisées que lorsque les résultats du TR et/ou de la mesure du PSA laissent soupçonner la présence d'un CaP [126].

❖ La mesure du taux de PSA:

-La mesure du taux sérique du PSA, introduite dans les années 1980, a révolutionné la découverte du CaP et sa prise en charge.

-Ce test sanguin permet de détecter une protéine fabriquée exclusivement par la prostate, PSA.

-PSA sert à liquéfier le sperme afin de faciliter le déplacement des spermatozoïdes. Il est présent dans le sperme à la concentration de l'ordre de 1 mg/ml, mais il se retrouve à une concentration infime dans le sang (de l'ordre de 1ng/ml. Son dosage sanguin est utilisé pour le diagnostic ou le suivi du CaP [129]. Si le PSA perd sa valeur discriminante du fait de la migration des stades vers les faibles volumes il faudra alors se poser la question d'une BP de dépistage chez tous les hommes après 50 ans [130].

❖ **Le Toucher Rectal:**

Il reste indispensable pour révéler le CaP alors que la valeur de PSA normale. -De tous les tests utilisés pour le dépistage précoce du **CaP**, le TR est le plus ancien et le plus simple sur le plan technique. Malgré sa simplicité, la technique comporte toutefois des limites importantes puisque seules les parties postérieure et latérales de la prostate sont accessibles à la palpation; [131]

Lors d'un TR, le médecin introduit son index dans l'anus du patient afin de procéder à une palpation de la prostate située derrière la paroi du rectum.

❖ **Biopsie: [132]**

Il n'existe pas de recommandations sur l'indication de nouvelles séries de biopsie chez des patients avec suspicion de cancer et biopsie négative. Néanmoins il semble qu'une seconde série de biopsie soit la règle chez les patients jeunes ayant un PSA élevé.

Des traitements appropriés à chaque stade clinique: [133]

Chaque stade du cancer détermine le choix du traitement le plus adapté à l'état du patient. Des cancer au stade T1 ou T2 (M0N0) sont des cancer localisés pour lesquels les traitements curatifs peuvent avoir une action curative tandis que les patients dont le cancer est à un stade avancé ou généralisé se voient proposer des traitements palliatifs visant à ralentir au mieux la progression de la maladie tout en limitant le plus possible les effets secondaires du traitement. Les traitements par lesquels il est possible de traiter médicalement le CaP sont multiples. Il y a trois principales modalités : la chirurgie, RT et le traitement par antihormones. Les deux premières font partie de la panoplie des traitements à visée curative ; la troisième des traitements à visée palliative.

II. Traitement à visée curative ou Traitement des formes localisées :

1. Définition du traitement à visée curative

Le CaP est localisé lorsqu'il n'existe pas de franchissement capsulaire décelable à l'examen clinique stades (T1à T2c).il s'agit de la forme la plus fréquemment diagnostiquée [134]. Nous considérons comme CaP localisés les cancers de stade T1-2, N0, M0, c'est-à-dire ceux qui ne s'étendent pas au-delà de la capsule prostatique, n'envahissent pas les structures lymphatiques et ne s'accompagnent pas de métastases à distance. Les traitements du CaP localisé à visée curative consistent en diverses modalités de la radiothérapie externe et la prostatectomie radicale (PR). Les options thérapeutiques récemment introduites sont la curiethérapie, la cryothérapie prostatique et les ultrasons focalisés de haute densité (UFHI) [120]. Ces techniques visent à éradiquer définitivement toutes les cellules porteuses du cancer [135].

2. Les moyens de traitement à visée curative :

A. Chirurgie.

La PT correspond à l'ablation totale de la glande prostatique mais également des vésicules séminales situées à sa base. Une fois la glande prostatique retirée, une anastomose est réalisée entre la vessie et l'urètre. [136] Il s'agit tout d'abord de l'ablation chirurgicale des deux lobes de la glande prostatique: c'est la prostatectomie radicale (PR), réalisée par voie chirurgicale classique ou par cœlioscopie (laparoscopie). [135]

a. Techniques chirurgicales :

Les différentes voies d'abord sont décrites pour réaliser une PT :

- La voie rétro-pubienne PRRB.
- La voie radicale périnéale PRP.
- La voie prostatectomie radical cœlioscopie PRC ou La voie laparoscopie.

➤ **Critères d'appréciation des différentes voies d'abord de la prostatectomie radicale dans le traitement du cancer de la prostate localisé.**

- **Critères de morbidité :**

Sous cette notion sont regroupées les complications attachées aux différentes techniques de PR pour le traitement du CaP. Nous diviserons les complications en complications intraopératoires et postopératoires précoces et tardives selon leur apparition avant ou après 30 jours de l'intervention (**Tableau 1**) [137].

- **Critères d'efficacité :**

Le meilleur critère d'évaluation de l'efficacité d'une technique chirurgicale dans le traitement du CaP est la survie globale des patients.

- **Critères de qualité de vie :**

La qualité de vie est une donnée à considérer au moment d'évaluer des traitements

ayant une efficacité similaire et une morbidité non négligeable.

a.1. Prostatectomie radicale par voie rétro-pubienne : PRR [137]

La voie d'abord la plus utilisée aujourd'hui dans le monde est la voie rétropubienne (chirurgie ouverte). La préparation préopératoire se résume à un lavement rectal ainsi qu'une déplétion de la région pubienne. Il est souhaitable de disposer d'un examen cyto bactériologique des urines préopératoire afin de s'assurer la stérilité. L'utilisation de bas de contention pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse péropératoire est recommandée.

L'intervention se pratique le plus souvent sous anesthésie générale, Le patient est placé en décubitus dorsal avec hyperlordose afin d'exposer au mieux la région rétro-pubienne. L'incision cutanée est sous-ombilicale et la voie d'abord exclusivement sous-péritonéale. Le curage ganglionnaire premier n'est pas systématique, il sera réalisé en fonction des éléments pronostiques du

patient. La dissection de la prostate débute par les faces latérales et la partie inférieure de la prostate (apex). L'aponévrose pelvienne est ouverte de chaque côté et le muscle obturateur refoulé de façon à libérer latéralement la prostate.

a.2. Prostatectomie radicale par voie périnéale : PRP

- La voie périnéale présente les **avantages** suivants:

-moins de saignements et de transfusions [138-139].

-Puisqu'il n'est pas nécessaire d'accéder au complexe veineux dorsal du pénis,

-une bonne exposition pour la réalisation de l'anastomose et un rétablissement rapide du patient.

- Comme **inconvénients**, citons :

-un manque de pratique dans le domaine chirurgical,

-un taux plus élevé d'impuissance et le fait que la lympho-adénectomie(LDN) doit être réalisée en effectuant une autre incision abdominale.

À l'heure actuelle, la lympho-adénectomie n'est pas toujours nécessaire.

-La technique est **indiquée** chez les patients présentant une grande probabilité de cancer confiné à l'organe prostatique et une EDV > à 10 ans.

-La technique est **Contre-indications** de la PRP.

- Antécédent de chirurgie ou de pathologie vertébrale qui empêche de placer le patient en position de lithotomie exagérée.

- Volume prostatique ≥ 60 g
- Antécédent de chirurgie prostatique par voie abdominale
- Présence d'hémorroïdes volumineuses
- Altérations non réversibles de l'hémostase [133].

Points forts : [140]

- La PRP est une alternative aux autres voies PRC du CaP.

- La sélection des patients doit être rigoureuse et tenir compte des contre-indications spécifiques à cette voie d'abord.
- Sa réalisation technique impose une bonne connaissance de la voie d'abord périnéale.
- Les astuces techniques qui permettent de mener à bien cette intervention doivent être bien connues de l'urologue.
- La morbidité et les résultats de cette intervention sont très satisfaisants.

a.3. Prostatectomie radicale cœlioscopie : PRC

Cœlioscopie ou laparoscopie: [141]

Réservée, en cancérologie, à des **indications** parfaitement **ciblées**, où il existe une assurance de ne pas augmenter le risque de récurrence en utilisant cette nouvelle technologie.

Technique chirurgicale de la PRC :

Intérêt : Amélioration de la qualité de vie postopératoire immédiate (réduction des douleurs, reprise plus rapide du transit intestinal, réduction de la durée d'arrêt de travail et reprise plus rapide de l'activité professionnelle) La PRC peut être réalisée par voie trans ou extra-péritonéale, en fonction des indications lymphadénectomie associée, des antécédents chirurgicaux du patient, et des habitudes de l'opérateur. On ne réalise pas de cystoscopie préopératoire afin de visualiser la position des orifices urétéraux. Après création de l'espace de travail, et mise en place d'un trocart optique au niveau de l'ombilic, 3 trocarts de 5 mm et 1 trocart de 10 mm sont placés sous contrôle visuel (**figure 9**).

On réalise l'hémostase de la veine superficielle, puis la libération de la face antérieure de la prostate. Les aponévroses pelviennes sont incisées. On désinsère la vessie après avoir récliné les fibres vésicales. Le col vésical est ouvert à sa

face antérieure. Il est important à ce stade de l'intervention de visualiser les orifices urétéraux (**figure 10**).

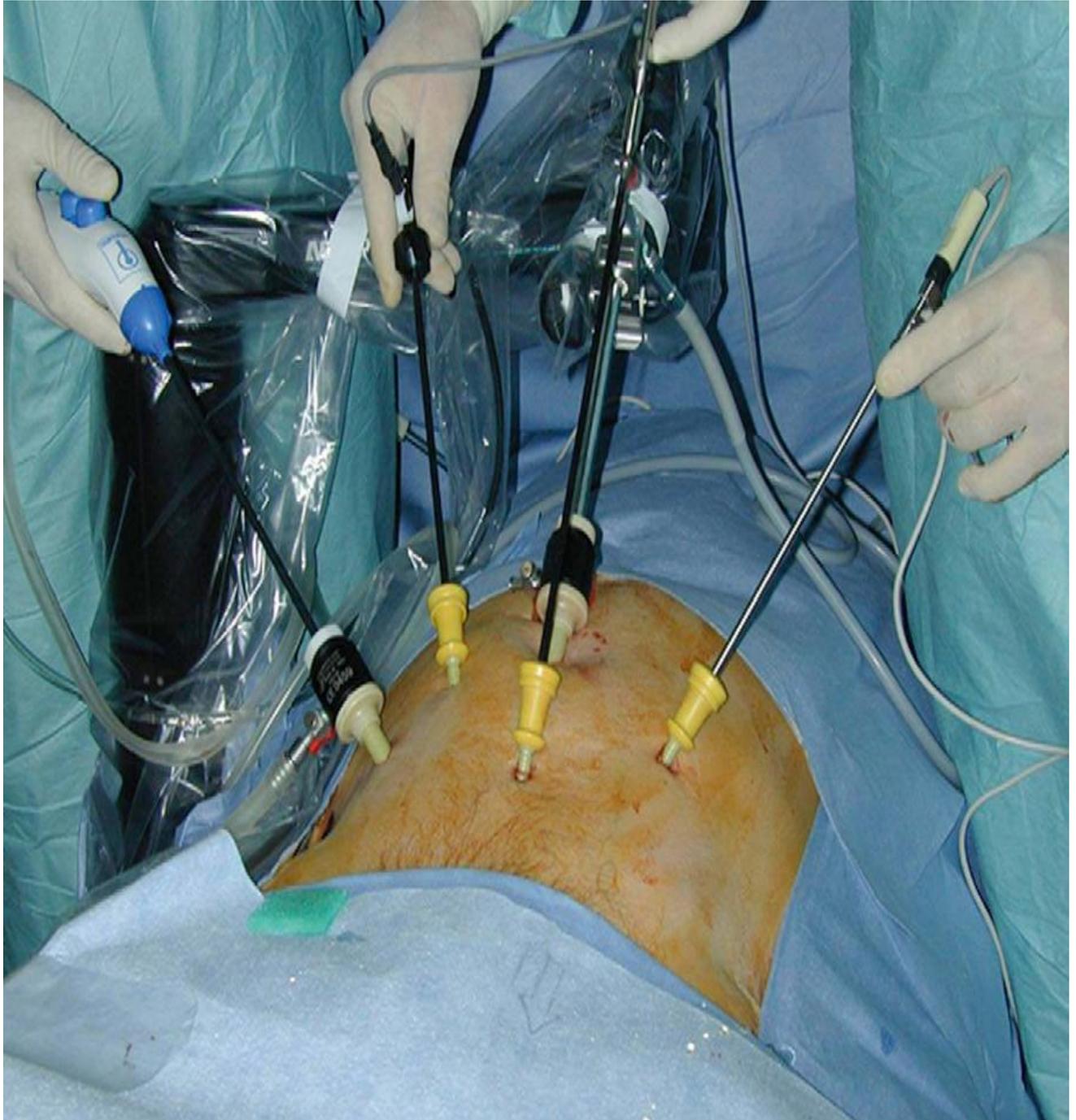


Figure 9 : Prostatectomie radicale coelioscopique : disposition des trocar

On ne place pas de sonde urétérale de manière préventive. L'incision postérieure de la vessie est réalisée à distance des orifices. Le plan de dissection vésico-prostatique est identifié de façon progressive en disséquant la vessie de dehors en dedans (**figure 11**) [142].

La PRC est techniquement possible après RTUP.

- La PR réalisée après RTUP est une intervention difficile.
- La PRC est techniquement possible.
- Comme pour la voie rétro-pubienne, il existe un risque d'augmentation de la morbidité directement liée à la difficulté de dissection opératoire.

Cette donnée doit être prise en compte lors de la discussion des approches thérapeutiques en réunion de concertation pluridisciplinaire [142].

La PRC reproduit les différents temps de la prostatectomie chirurgicale. Elle a pour objectif de diminuer la morbidité opératoire (saignement) et postopératoire (douleur), mais également d'améliorer les résultats fonctionnels sur la continence et la puissance sexuelle, pas une contre indication à cette technique [143-144].

b. Les complications :(Tableau 4) [143-144]

❖ Complication chirurgicales en per-opératoire, sont :

- l'hémorragie, risque important : pertes entre 300 et 2000 CC, moindre dans la PRP.
- La plaie rectale, rare.
- La plaie urétrale, elle est exceptionnelle,
- La mortalité opératoire et péri-opératoire ne dépasse pas 1,5 % et le plus souvent inférieure à 1%.

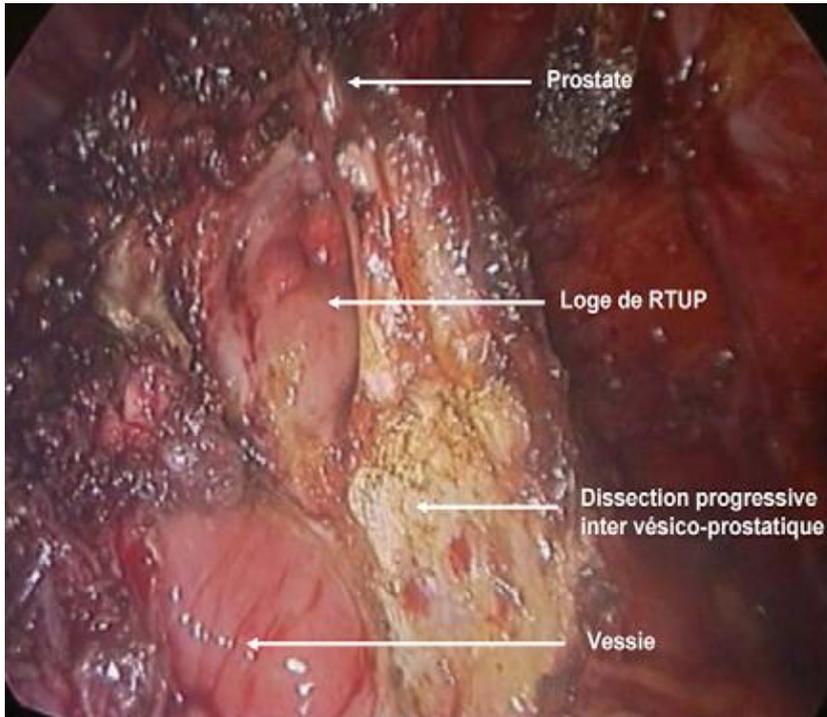


Figure 10: Dissection de la face postérieure col : modification de l'anatomie post RTUP

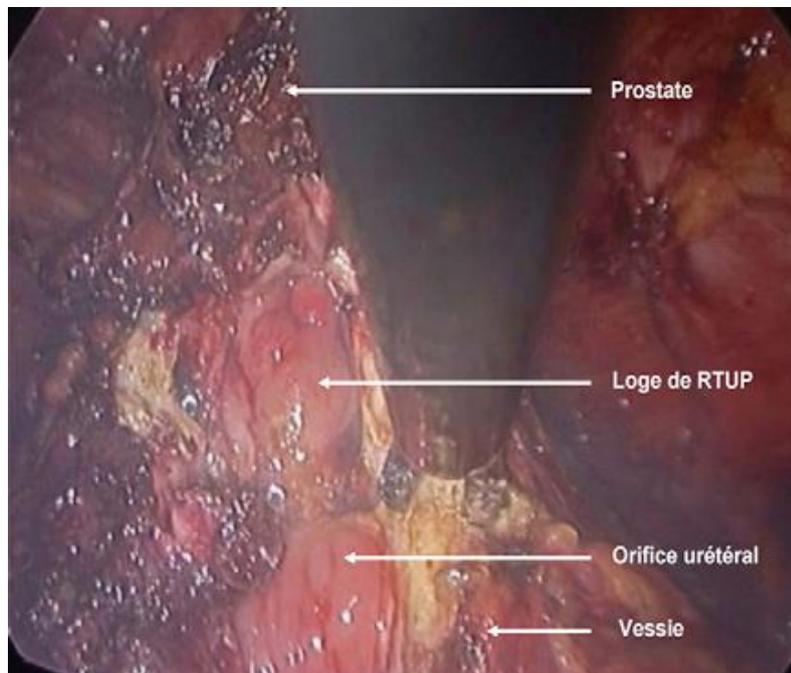


Figure 11 : Dissection progressive inter vésico-prostatique

- **Complications chirurgicales en post opératoire**, on observe :
 - Des accidents thromboemboliques et cardiovasculaires dont le taux varie de 0,8 à 4%.
 - La lymphocèle, elle survient dans l'espace sous péritonéal disséqué lors du curage ganglionnaire sa fréquence littérature varie entre 0,5 et 8% (moyenne 2%). La prévention passe par une lymphostase rigoureuse.
 - la fistule anastomotique
 - les infections périnéales et, hématome.

- **Complication chirurgicales en post opératoire tardives sont faites de :**
 - Sténose anastomotique de l'urètre**, les taux rapportés varient entre 0,5% et 4% (en moyenne 54%) et semblent plus conditionnés par les complications locales (fuites anastomotiques hématomes) que par la technique de confection [143-144].
 - **L'incontinence urinaire** : La définition de continence est très variable et oscille entre l'absence totale de pertes d'urine et l'emploi d'une ou plusieurs compresses par jour. La récupération de la continence à la suite d'une chirurgie PRP ou PRRB est progressive et n'est pas évaluable avant 1 an de l'intervention.
 - L'impuissance sexuelle** est généralement définie comme l'incapacité d'accomplir la pénétration vaginale. La conservation des bandelettes vasculo-nerveuses uni- ou bilatéralement permet de maintenir l'érection chez un pourcentage élevé de patients puissants avant l'intervention [145].

Tableau 4 : Complications de la PRP [133]

Complications intra-opératoires

Saignement

Lésion rectale

Complications postopératoires précoces

Mort

Thrombo-embolisme pulmonaire et problèmes cardiovasculaires

Infections de blessure/cellulite périnéale

Lésions rectales/fistule uréthrorectale

Lymphocèles/hématomes

Complications postopératoires tardives

Incontinence

Impuissance

Sténose du col vésical

Autres complications :

hydrocèle opérée, hernie, lésions nerveuses

c. Risques de la chirurgie prostatique : [146]

❖ Risque infectieux :

Il existe un consensus sur la nécessité d'urines stériles en préopératoire avant toute instrumentation ou intervention chirurgicale portant sur l'arbre urinaire. En effet, l'infection urinaire en préopératoire d'une chirurgie urologique expose au risque de septicémie engageant le pronostic vital.

Une bactériurie est à prendre en considération si elle est $\geq 10^3$ ufc/ml sous respect strict des conditions de prélèvement, de transport et d'analyse des urines.

❖ Risque thrombotique :

Les facteurs de risque (âge, antécédent de thrombophlébite, chirurgie oncologique, chirurgie du petit bassin, anesthésie générale versus anesthésie locorégionale, durée de l'intervention) et l'incidence de la maladie thromboembolique sont comparables en chirurgie urologique et en chirurgie abdominale

❖ **Risque hémorragique et transfusionnel :**

-PR et adénomectomie par voie haute : Au cours de la PRRB et au cours de l'adénomectomie, les pertes sanguines préopératoires sont en moyenne de 1 à 2l.

-Résection transurétrale de la prostate : RTUP

Les pertes sanguines restent habituellement faibles lors de la RTUP et une transfusion est rarement nécessaire.

L'estimation du saignement lors de la chirurgie endoscopique est délicate car le sang se dilue dans le liquide de lavage vésical, et les formules proposées pour le quantifier restent discutées. Il existe une relation entre l'importance du saignement, le temps de résection et le poids de prostate. L'héparinothérapie prophylactique n'augmente pas les pertes sanguines lors de la RTUP. La ticlopidine pré- et postopératoire augmente le saignement et les besoins transfusionnels postopératoires dans la RTUP.

En revanche, les données sont contradictoires sur le risque et l'exposition transfusionnelle des patients sous aspirine ou AINS préopératoires. Dans les indications reconnues des agents antiplaquettaires, l'attitude habituelle est un relais préopératoires par le flurbiprofène à la posologie de 100 mg par jour.

❖ **Risques liés à la posture :**

Les effets de la gravité expliquent en partie l'influence de la posture sur les systèmes cardiovasculaire et pulmonaire.

Dans les positions tête basse (position de Trendelenburg) la pression veineuse s'élève dans le système cave supérieur, favorisant le retour veineux.

B. La radiothérapie :

La destruction du tissu prostatique résulte de l'effet radiobiologique de photons X produits par un générateur à haute énergie [147].

La RT représente à l'heure actuelle une technique de traitement reconnue dans les cancers localisés de la prostate. La relation entre la dose et le taux de contrôle tumoral a été largement démontrée.

Cependant, l'augmentation de la dose est confrontée à la proximité des structures anatomiques normales, essentiellement la vessie et le rectum.

La délivrance de doses élevées en utilisant des techniques d'irradiation classiques est associée à une incidence majorée de la toxicité liée au traitement[148]. La toxicité de l'irradiation sur les organes de voisinage est réduite par l'irradiation conformationnelle. Les effets secondaires sont urinaires et digestifs et sont corrélés à la dose et à l'existence de symptômes avant traitement. Le taux de complications urinaires sévères varie de 4 à 13 % en fonction des séries. Le taux de complications digestives significatives est compris entre 2,6 et 11,8 %. Le taux de dysfonction sexuelle qui est globalement estimé à 38 % à trois ans se majore en cas de troubles préexistants à l'irradiation. L'efficacité du traitement varie entre 29 et 81 % en fonction du groupe à risque concerné [147].

La RT est indiquée lors d'une récurrence secondaire biochimique dont la tumeur a initialement été classée pT3a, pNo, ceux dont le PSA s'est initialement

normalisé pendant au moins un an, dont le temps de doublement est de plus de six mois et qui ont une valeur inférieure à 1,5 ng/ml lors de la radiothérapie.

La RT peut administrée par voie externe, par implantation permanente ou par implantation interstitielle dans la prostate.

a. La radiothérapie externe :

Peut être conventionnelle délivrant 70Gy en 35 fractions, son bénéfice dans le contrôle local n'est pas dose plus élevée de 70-74Gy de façon homogène en adaptant les faisceaux d'irradiation au volume cible. Celle-ci privilégiée pour réduire la morbidité aiguë et tardive de l'irradiation et améliorer le contrôle local. La complication de la RT externe est la cystite, la rectite la dysfonction érectile, l'incontinence urinaire et la fibrose.

c. La radiothérapie interstitielle :

La RT interstitielle ou **brachythérapie** peut se faire à l'aide d'implant temporaire : Iridium192 (Ir192) dont la demi-vie est de 74 jours. Les implants temporaires sont le plus souvent utilisés en association avec la RT externe pour le traitement des adénocarcinomes de la prostate.

d. La radiothérapie interstitielle :

La RT interstitielle ou **curiethérapie** peut également se faire par implant permanent utilisant l'iode radioactif (I-125) ou le palladium103 (Pd-103) on met en place 40 à 70 implants d'iode 125 disposés régulièrement en ligne verticale. la dosimétrie doit être homogène pour éviter de laisser des zones froides à l'intérieur de la tumeur. **(Figure 12 et 13)**

Actuellement, on considère que la dose optimale est de 180 gray à la périphérie de la tumeur ce qui équivalant à 80 grays en irradiation externe [148]. Les nouvelles techniques de curiethérapie interstitielle viennent compléter l'arsenal

thérapeutique du cancer localisé de la prostate, dans le but de limiter les effets secondaires et garder une efficacité équivalente aux traitements standards que sont la PT et la RT externe.

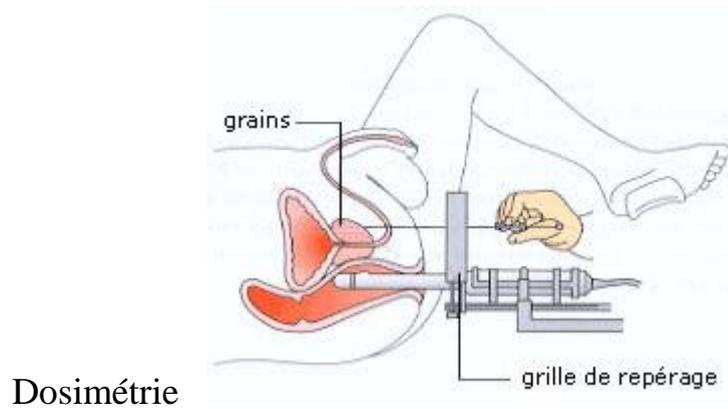


Figure 12 : l'implantation des gaine radioactive a l'aide dosimètre.

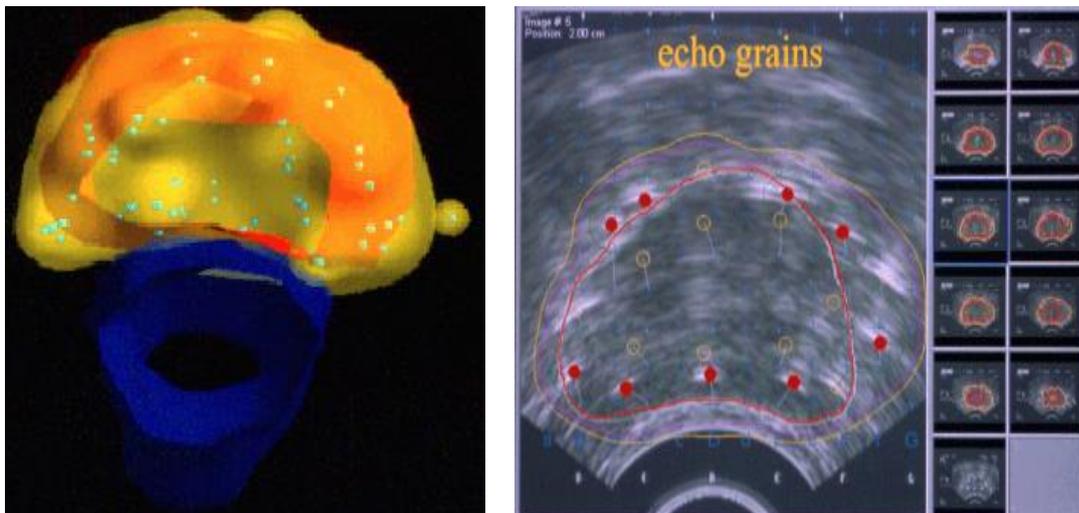


Figure 13 : Echographie en cours de curiéthérapie

Il y a différentes techniques d'implantation des sources. La technique d'implantation interactive en 3D repose sur un logiciel qui calcule la dosimétrie en temps réel, au cours même de la mise en place des sources radioactives, ce qui permet un traitement optimal. Grâce à cette technique, le traitement peut se faire en une seule séance, avec une grande précision de placement des grains et donc une meilleure efficacité. Si la sélection des patients et la mise en place des gains sont faites correctement, les effets secondaires de la curiethérapie sont très minimes. La curiethérapie est une technique fiable et reproductible dont la morbidité est minime. La curiethérapie est réservée aux tumeurs localisées et les résultats à 10 ans publiés récemment sont comparables à ceux de la PT [149]. Une indication idéale pour une curiethérapie prostatique est représentée par une tumeur de bon pronostic, définie par un volume tumoral faible et un risque d'extension extraprostatique minime (stade T2a-b, PSA \leq 10, score de Gleason \leq 6), un volume prostatique inférieur à 50 ml et des troubles mictionnels modérés [150].

La curiethérapie exclusive peut donc être proposée à ces patients, avec quelques contraintes complémentaires :

- une EDV supérieure à cinq ans ou dix ans;
- une absence de « comorbidité » majeure empêchant la technique
- une absence de symptomatologie urinaire franche ; c'est-à dire un volume prostatique inférieur à 50–60
- une absence d'antécédents de résection transurétrale de prostate;

-une absence de lobe médian très proéminent, lequel peut gêner techniquement l'implantation même si certaines parades techniques sont actuellement à l'étude. [151]

❖ **Objectif de la curithérapie :**

D'irradier la totalité de la glande prostatique (en négligeant les vésicules séminales). La fixité des grains dans la prostate permet de réduire la marge de sécurité et de s'affranchir des mouvements internes tout en assurant une bonne couverture du volume cible. La dose délivrée à la vessie, au rectum et aux bandelettes vasculo-nerveuses est réduite. L'objectif dosimétrique est de délivrer au volume **cible anatomo-clinique** (CTV) une dose supérieure à 145 Gy en six à huit mois (équivalent biologique d'une dose de 70 Gy délivrée par RT externe en 35 fractions et sept semaines). Les contraintes aux organes sensibles varient selon les équipes, mais reposent sur la dose à l'urètre (30 % de l'urètre doit recevoir moins de 240 Gy) et la dose à la paroi rectale (moins de 1,6 cc recevant moins de 160 à 180 Gy). Contrôle de qualité est recommandé de réaliser une dosimétrie de contrôle pour confirmer la position des sources par rapport aux données prévisionnelles et de l'implantation. [152]

C. les nouveaux traitements disponibles

a. Les bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse induite par les ostéoclastes dont le rôle est démontré dans le traitement des atteintes osseuses du cancer du sein métastatique et du myélome multiple. Les métastases osseuses du CaP étant essentiellement ostéoblastiques, le rationnel de l'utilisation des bisphosphonates dans cette maladie est moins clair. Néanmoins, il existe des éléments forts selon lesquels la résorption osseuse est augmentée dans le CaP, et on estime que l'activité ostéoclastique joue un rôle important

dans l'évolution de la maladie en augmentant la réceptivité du microenvironnement osseux aux dépôts métastatiques [153].

Les bisphosphonates (une classe de médicaments qui aident à reconstruire et à fortifier l'os) peuvent s'avérer utiles en permettant d'atténuer la douleur chez les patients ayant des métastases osseuses. Les résultats d'une étude internationale portant sur l'utilisation d'un bisphosphonate de troisième génération,

-l'acide zolédronique (un médicament très puissant utilisé dans l'ostéoporose), ont été les premiers à démontrer son efficacité chez les hommes présentant un CaP. On a montré que **l'acide zolédronique** réduisait effectivement le risque de complications comme les fractures, ainsi que le recours à la RT chez les patients présentant des métastases osseuses. Le traitement est administré par voie intraveineuse en clinique toutes les 3 à 4 semaines.

Cela a constitué l'une des premières étapes dans la bonne direction pour notre lutte contre le cancer métastatique de la prostate devenu réfractaire au traitement hormonal. Des études sont en cours, qui examinent le potentiel de **l'acide zolédronique** et d'autres médicaments similaires à prévenir l'apparition de métastases [154]. Ce traitement a une excellente tolérance, un intérêt pour la prévention des accidents osseux et ont une action sur la douleur.

Les effets secondaires à type de syndrome grippal sont facilement contrôlés par le paracétamol, en revanche la toxicité rénale en cas d'insuffisance rénale modérée incite à contrôler avant chaque injection la clairance de la créatinine. L'ostéonécrose de la mandibule est une complication rare, mais qui justifie un contrôle par un examen endobuccal et une consultation chez un spécialiste dans le doute [155].

-Le dénosumab (AMG 162) est un anticorps monoclonal entièrement humanisé, spécifique du Receptor Activator for Nuclear-KB Ligand (RANKL) et ayant

ainsi un pouvoir de neutralisation de l'activité de RANKL comparable à l'ostéoprotégérine. RANKL a été identifié comme étant un élément majeur de la résorption osseuse dans le CaP. **Le dénosumab** pourrait par son inhibition de RANKL s'accompagner d'un retard d'apparition des métastases osseuses de CaP. Les premiers résultats du **dénosumab** administré en une seule injection, dans le cancer du sein et le myélome, montre une diminution des marqueurs de résorption osseuse de façon prolongé (jusqu'à 84 jours).

Des essais cliniques de phase III avec **le dénosumab** ont démarré à la fois dans le CaP non métastatique (versus placebo) et métastatique hormon-résistant (versus acide zolédronique). [156]

b. Traitement par ultrasons : [157]

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) est un traitement mini-invasif du cancer localisé de la prostate bien adapté aux patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie radicale du fait de leur EDV à 10 ans ou de comorbidités associées. Il peut être réalisé chez les patients dysuriques (résection transurétrale [RTU] associée) et chez les patients ayant déjà subi une adénomectomie. Le traitement par HIFU peut être renouvelé plusieurs mois ou plusieurs années après la première session si un foyer cancéreux résiduel est identifié par les biopsie de contrôle

➤ **Principe :**

Le transducteur de thérapie est placé dans le rectum. Il est inclus dans un ballon contenant une liquide anticavitation réfrigérée (Figure 14).

Le transducteur de thérapie est couplé à une sonde échographie qui permet le repérage tridimensionnel de la glande prostatique. Le transducteur de thérapie est un élément piézocomposite qui émet des ultrasons convergents à haute intensité par salve d'une durée de 5 à 6 secondes.

La destruction tissulaire dans la zone cible est provoquée par la combinaison de trois phénomènes :

- ❖ Nécrose de coagulation liée à l'absorption par le tissu prostatique de l'énergie ultrasonore au point focal.

- ❖ Cavitation liée à la mise en vibration de microbulles de gaz intratissulaires par les impulsions ultrasonores successive.

- ❖ Accumulation thermique liée à la répétition des tirs toutes les 4 secondes qui provoque une très forte élévation de température au centre du volume traité associée à une diffusion de la chaleur sur plusieurs millimètres autour du volume cible proprement dit, ce qui impose de ménager des marges de sécurité par rapport à la région sphinctérienne et éventuellement par rapport aux bandelettes neurovasculaires [157].

➤ **Indications :**

Le comité de cancérologie de l'AFU a fait des recommandations sur les indications du traitement par Ablatherm pour les patients porteurs de cancer localisé.

- ❖ Les recommandations portent sur l' EDV, les caractéristiques de la tumeur et de la glande (volume).

- ❖ Le traitement HIFU peut être proposé aux patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie du fait de leur âge (>70-72 ans) ou du fait de leur état général (obésité, comorbidité en particulier obésité morbide et maladies cardiovasculaires), ou enfin chez des patients qui ont de lourds antécédents de chirurgie prostatique (adénomectomie par voie haute). Le traitement par HIFU est recommandé uniquement chez des patients porteurs de CaP localisé (stade T1/T2) dont le score de Gleason ≤ 7 et dont PSA ≤ 15 . En effet, chez les patients non candidats à la chirurgie et à haut risque de progression (PSA ≥ 15 ,

Gleason ≥ 8), il est recommandé d'utiliser d'emblée un traitement combiné associant RT et hormonothérapie. Le traitement par HIFU n'est réalisable que chez les patients ayant un volume prostatique maximal de 35 ml [158]. Si le volume prostatique est ≥ 35 ml, il faut réduire la taille de la prostate par un traitement préalable. Soit par une résection endoscopique 2 mois avant HIFU instituer un traitement hormonal néo-adjuvant de 3 à 6 mois en contrôlant par échographie la régression du volume prostatique.

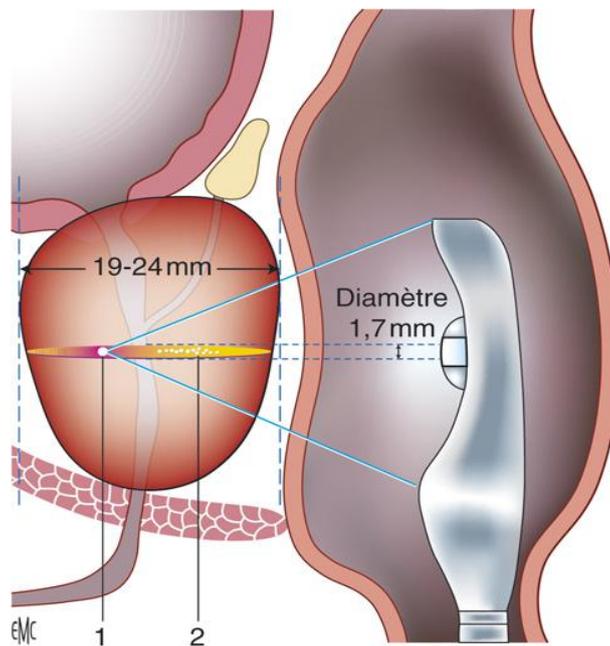


Figure 14 : Transducteur de thérapie, lésions élémentaires. 1. Point focal ; 2. Bulles de cavitation. [157]

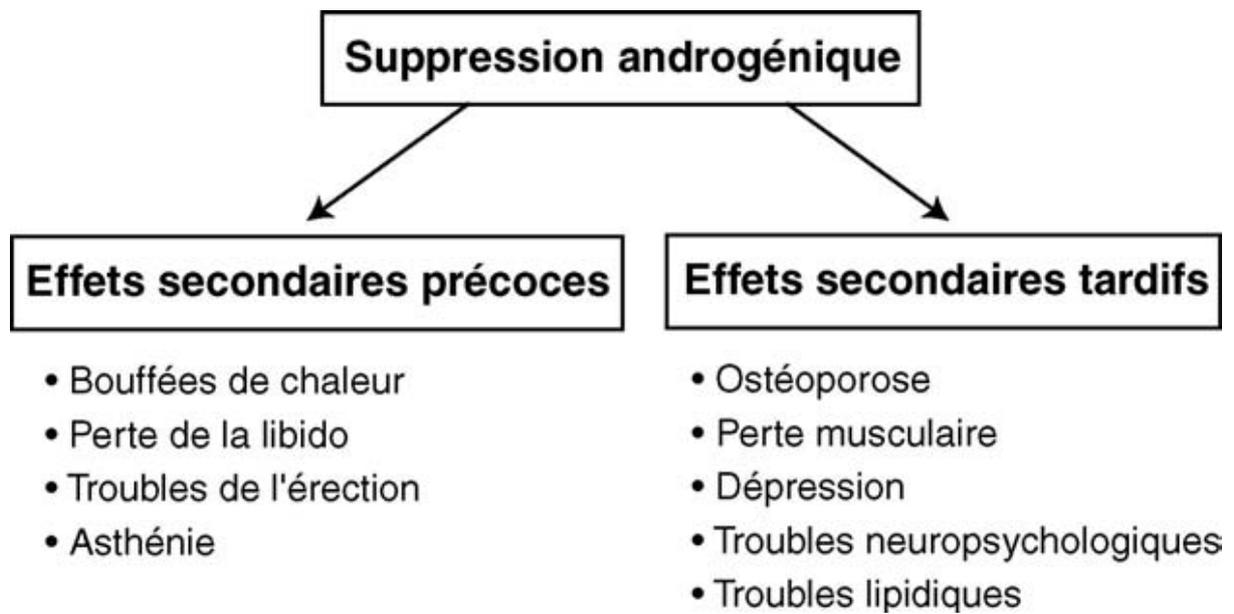


Figure 15: Effets secondaires du traitement hormonal dans le CaP [161].

III. Traitement à visée palliative

1. Définition du traitement à visée palliative

Le CaP est généralisé ou le cancer à un stade avancé lorsqu'il existe de franchissement capsulaire, la tumeur s'étend dans la graisse périprostatique, dans la majorité des cas à la partie postérolatérale de la glande via les espaces périnerveux[159], puis vers les vésicules séminales par contiguïté (extension directe le long des canaux éjaculateurs ou à partir de la graisse de voisinage), ou exceptionnellement par métastase [160]. L'atteinte rectale est très rare, elle est observée dans les tumeurs volumineuses. (Figure 15)

2. Les moyens de traitement à visée palliative

A. HORMONOTHERAPIE

Après l'échec d'une première hormonothérapie, il n'existe pas de recommandation concernant le choix entre une deuxième ligne d'hormonothérapie ou une chimiothérapie. De plus, l'échec de la première ligne

est le plus souvent diagnostiqué sur la réascension du PSA, qui précède l'apparition de symptômes. Il n'a pas été clairement démontré que débiter un traitement au moment de la réascension du PSA ait un réel effet sur la survie des patients. Cependant, une deuxième ligne d'hormonothérapie est généralement proposée si le patient est asymptomatique, âgé et/ou présente des comorbidités importantes associées [162].

Traitement par prise de médicaments. Permet de ralentir l'évolution de la tumeur de la prostate, en privant l'organisme de T :

- C'est un Traitement non chirurgical
- Peut être utilisé pour un cancer déjà avancé
- Effets secondaires : (**Figure 16**)

- bouffées de chaleur,
- perte des pulsions sexuelles,
- impuissance, risque de problèmes-cardiovasculaires
- effets limités à long terme, dus à l'accoutumance au traitement [163].
- ne traite pas la maladie [164].

a. Principe de l'hormonothérapie :

Le principe de ce traitement est que CaP répond cliniquement au sevrage de l'androgène. Il est considéré comme le traitement principal du CaP **métastaté**. En effet 70% des malades traités ainsi présentent une réponse bénéfique subjective et objective. L'efficacité du traitement hormonal est conditionnée par le fait que les cellules cancéreuses de la prostate gardent l'hormono-dépendance vis-à-vis de la T. La durée de réponse à ce traitement varie de plusieurs années, la majorité des malades ayant une reprise de leur maladie au bout de deux ans en moyenne.

Les classes thérapeutiques disponibles sont:[165]

Les analogues de la LH-RH :

Ces médicaments, administrés par injection mensuelles, bimensuelles ou trimensuelles diminuent la production de testostérone de façon que l'ablation chirurgicale des testicules. L'administration préalable d'un AA (pendant 2 à 3 semaines avant le début de la prise de l'agoniste) est associée à la prescription.

❖ Goséréline : ZOLADEX* 3,6mg implante a un effet prolongé par voie sous cutanée(SC) toutes les 8 semaines

❖ Goséréline : ZOLADEX* 10,8mg implante a un effet prolongé par voie SC toutes les 12 semaines

Les anti-androgènes (AA):

Les AA agissent en bloquant l'action de T au niveau des organes cibles, en particulier la prostate. Les médicaments de ce type sont prise en comprimés. Les prescriptions d'analogues de la LH-RH car ils bloquent ainsi la petite part de la sécrétion de T due aux glandes surrénales. Cette combinaison est appelée blocage androgénique totale (BAT). BAT améliore la durée de survie et la qualité de vie de patients en cas de maladie minime.

• **Les anti-androgènes non stéroïdiens «AANS» :** comprennent le bicalutamide (**Bicalutamide : CASODEX* cp. 50mg 1cp/j**), le flutamide et le nilutamide. Ils interviennent comme inhibiteurs compétitifs de la T. [165]

• **Les anti-androgènes stéroïdiens «AAS » :** Les corticoïdes (prednisone 10 mg/j ou Hydrocortancyl® 40mg/j) et le kétoconazole (300 à 600 mg/j) agissent de cette façon, respectivement par inhibition de l'axe corticotrope et par inhibition de la conversion du cholestérol en prégnénolone au niveau des surrénales, bloquant ainsi la production de stéroïdes surrénaux [166].

D'autres traitements hormonaux: [16]

D'autres médicaments sont utilisés pour bloquer le CaP en particulier quand le traitement hormonal initial perd son efficacité et que les cellules deviennent hormono-résistantes. Dans ces cas, on peut utiliser des CE ou la chimiothérapie.

➤ **les œstrogènes :**

Les CE constituent le traitement de référence pour le CaP métastatique, mais sont utilisés actuellement en seconde intention. Déthylstilbestrol(DES) est l' CE le plus couramment utilisé, à la dose 1mg par jour. Le stilbestrol(ST) est un dérivé hydrosoluble du DES, de ce fait il est administrable par voie intraveineuse et à fortes doses [16]. Il faut ajouter la castration chirurgicale qui est un traitement hormonal ayant un coût moindre [167]. Si le patient prend encore des AA, il y a un risque que les cellules cancéreuses mutent et soient stimulées par des médicaments AA, comme Casodex® ou Euflex®. Ainsi, la première tâche du médecin pourrait être d'interrompre le médicament ou de le changer. De 15 % à 30 % des hommes en tireront un avantage temporaire en voyant chuté leur concentration de PSA en cessant de prendre ces AA. Lorsque cela se produit, c'est ce qu'on appelle le « syndrome de retrait des AA». On ne sait toujours pas très bien si, à ce moment-là, il est utile de passer à un nouvel AA. En général, il n'est pas nécessaire de commencer un autre traitement tant que la concentration de PSA n'augmente pas. Néanmoins, il peut s'avérer important de poursuivre le traitement à la gonadolibérine (ou hormone de libération des gonadotrophines – GnRH) (par exemple, Zoladex®, Lupron®, Suprefact® Depot ou Eligard®) afin de garder le contrôle sur la partie du CaP répondant encore aux hormones. Enfin, un consensus recommande de poursuivre la castration (chimique ou chirurgicale) pour les patients entrant dans les essais cliniques [150].

b. Points forts : [169]

- Le traitement hormonal intermittent dans le CaP est une alternative au traitement hormonal continu.
- Il peut être indiqué dans le cancer métastatique, en cas de récurrence après traitement local ou dans le cancer localisé chez les patients âgés.
- Ses résultats carcinologiques à court terme sont au moins équivalents au traitement hormonal continu.
- Il permet une réduction des bouffées de chaleur et une amélioration de la qualité de vie durant les phases sans traitement.
- Les seuils de PSA pour interrompre et reprendre le traitement n'ont pas été établis.
- Il n'a pas encore été démontré que le traitement hormonal intermittent permet de retarder la survenue de l'hormonorésistance.

B. CHIMIOThERAPIE

a. Définition :

La chimiothérapie est utilisée dans le CaP quand celui-ci a évolué avec une extension extra-capsulaire. Elle permet de diminuer la croissance tumorale et les douleurs liées au cancer [16]. Le CaP reste une maladie peu chimiosensible. En cas d'échec de l'hormonothérapie, si l'état général du patient le permet, on pourra proposer une chimiothérapie. La première drogue ayant montré une efficacité supérieure aux corticoïdes seuls est **la mitoxantrone**. Plus récemment, plusieurs essais utilisant le **docétaxel** ont également montré l'efficacité de cette drogue. [170]

c. Les produits utilisés en chimiothérapie [171]

La majeure partie des recherches menées chez les patients souffrant d'un cancer **avancé** de la prostate s'est concentrée sur une chimiothérapie prometteuse.

En 1994, une équipe canadienne a été la première à montrer que, combiné à des stéroïdes, un agent chimiothérapeutique nommé **la mitoxantrone** permettait une amélioration de la qualité de vie d'un nombre important de patients en atténuant leurs douleurs et en diminuant leur recours aux médicaments antidouleur.

Ce traitement est donné toutes les 3 semaines aux patients non hospitalisés et, malgré certains effets secondaires, il permet de contrôler l'intensité de la douleur des patients, qui se sentent globalement beaucoup mieux. En 2004, furent publiés les résultats d'essais cliniques utilisant un agent chimiothérapeutique plus efficace, connu sous le nom **de docetaxel :Taxotere®**

Deux grandes études internationales, publiées dans le New England Journal of Medicine, ont montré, pour la première fois, qu'il était possible de prolonger la vie d'hommes atteints de cancer hormono-résistant de la prostate et, en même temps, d'améliorer leur qualité de vie. L'un de ces rapports publiés provenait d'une étude réalisée à l'Hôpital Princess Margaret de Toronto, où ont été réalisées les premières recherches portant sur la mitoxantrone et les stéroïdes. Leur conclusion indique qu'un traitement au docetaxel (Taxotere®), administré avec le stéroïde prednisone, toutes les 3 semaines produisait des améliorations de la survie, de la réponse de l'PSA, et des mesures de la douleur et de la qualité de vie. L'introduction de Taxotere® est une étape clé dans l'histoire du traitement du CaP. Il est actuellement autorisé dans le traitement du CaP hormono-résistant.

- **Taxotere® dans le cancer de la prostate**

Taxotere® est un agent chimiothérapeutique utilisé avec efficacité dans le traitement de nombreux types de cancer, et ayant récemment obtenu l'autorisation pour traiter le cancer métastatique hormono-résistant de la prostate. Nous pouvons maintenant aborder certaines des questions spécifiques concernant cette nouvelle option de traitement. Il est généralement administré toutes les 3 semaines.

Le médecin pourrait prescrire un stéroïde dont la prise doit commencer le jour précédant le traitement. Il faut prendre ce stéroïde avec de la nourriture ou du lait, car il peut provoquer un embarras gastrique. Si le patient est diabétique, la dose du stéroïde doit être ajuster. Il faut prendre des repas normaux le jour de la chimiothérapie. On fera une prise de sang avant chaque traitement chimiothérapeutique afin de vérifier si les résultats de l'hémogramme sont suffisamment **élevés** pour pouvoir administrer la chimiothérapie en toute sécurité. Le patient sera surveiller de très près pendant les premières minutes de la première perfusion. Celle-ci dure généralement moins d'une heure. Après quelques cycles de traitement, il pourra ressentir un grand soulagement, surtout s'il souffre de symptômes liés à la maladie. La plupart des nouveautés dans sa vie ne sont jamais aussi fâcheuses qu'on peut se l'imaginer.

Effets secondaires :

- **Perte de cheveux,**
- **Éruption cutanée,**
- **Anomalies des ongles,**
- **Leucopénie (Faible nombre de globules blancs).**

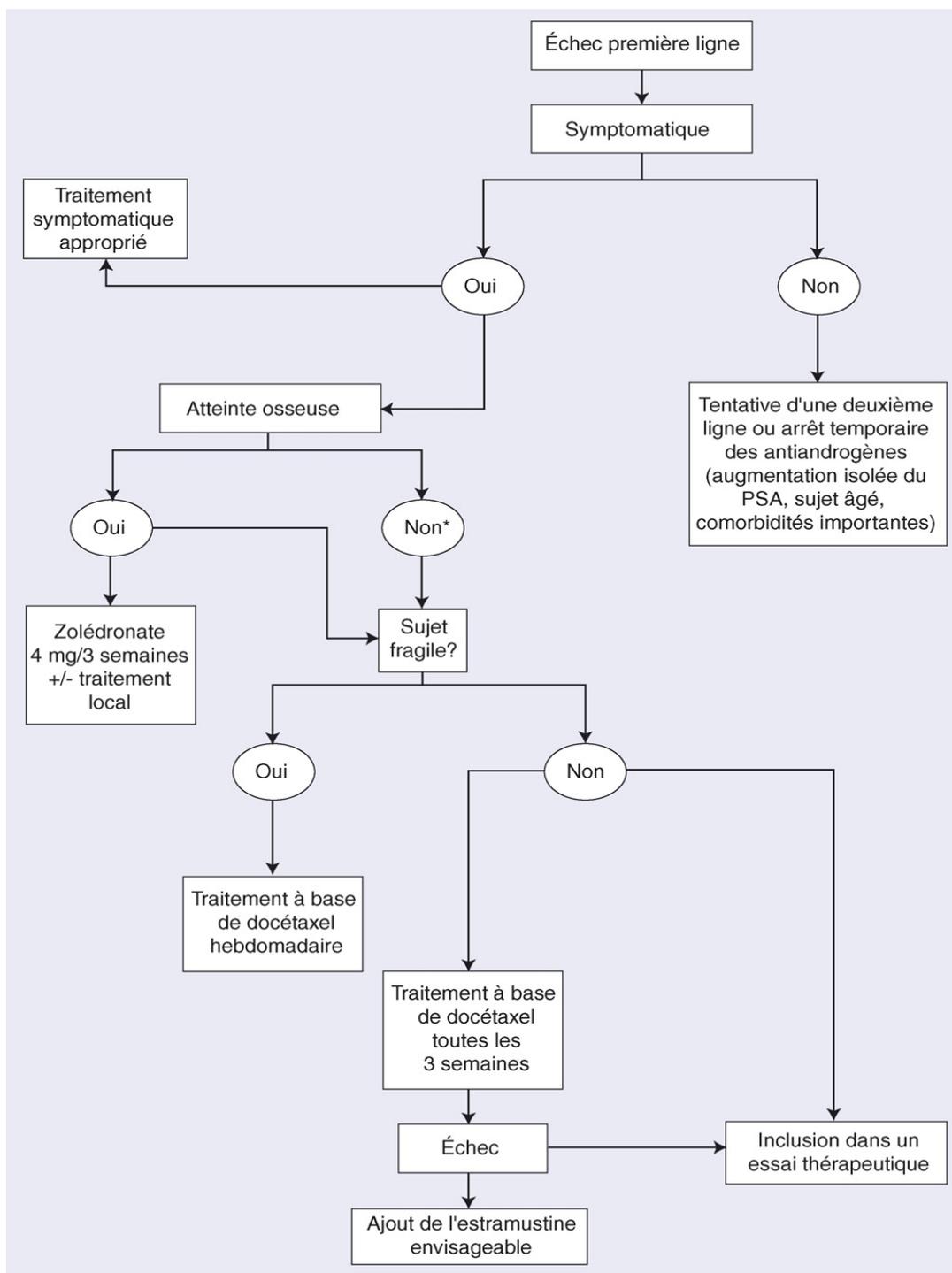


Figure16: Arbre décisionnel du traitement des CaP [170]

Surveillance post thérapeutique

En l'absence d'un marqueur unique de progression tumorale, il est cohérent de surveiller tous les paramètres ayant conduit à qualifier la tumeur de latente :

- Toucher rectal,
- Dosage du PSA,
- Score de Gleason [170].

I. Pronostic d'un cancer de la prostate localisé :

1. Définition de la rechute biologique :

La récurrence biologique est définie par un PSA $>$ à 0,2 mg/L après PR ou par un taux de PSA égal à la valeur du nadir plus 2 mg/L après irradiation. Elle précède l'apparition de métastases de huit ans [172]. La survie spécifique est corrélée à la rechute biologique et notamment à la date de survenue par rapport au traitement initial. Le pronostic vital est d'autant plus sombre que la rechute survient dans les trois premières années [173].

1. Rechute biologique et stade pathologique : [174]

La récurrence d'un CaP est corrélée au risque d'extension extra-capsulaire ou lymphonodale. Pour Ohori et al, le risque de rechute à cinq ans est de 5 % 4 en cas de pathologie localisée à la glande. Il est compris entre 22 et 32 % en cas d'atteinte capsulaire et atteint 57 % en cas d'infiltration des vésicules séminales (stade pT3b).

2. Rechute biologique et différenciation tumorale :

Pour Hull et al, le risque de rechute d'une tumeur de score Gleason 7 est 2,5 fois supérieur à celui d'une tumeur plus différenciée. Le risque de rechute est majoré d'un facteur 4,5 si le score de Gleason est $>$ à 8 [175]. Le terme « CaP

localisé » regroupe donc sous une même dénomination des tumeurs de pronostic très différent.

3. Cinétique de PSA et autres facteurs pronostiques :

L'impact pronostique d'une tumeur prostatique peut être estimé par la cinétique évolutive du PSA avant traitement. Pour Patel et al, le risque de rechute est d'autant plus important que la vélocité de PSA avant traitement est importante [176]. Une élévation de PSA $>$ à 2 mg/l dans l'année qui précède le diagnostic est par ailleurs corrélé à la survie spécifique [177]. Le taux de T a été rapporté au pronostic du CaP. Certains travaux mettent en évidence un impact péjoratif d'une testostéronémie basse lors du diagnostic [178]. Une validation à plus grande échelle reste cependant nécessaire. Il en est de même pour la valeur pronostique péjorative de l'obésité [179].

4. Nomogrammes et notion de groupe à risque :

Afin de mieux appréhender le pronostic d'un CaP, Kattan a développé un outil statistique présenté sous forme de nomogrammes qui prédit l'absence de rechute biologique à cinq et dix ans du traitement initial en fonction du taux de PSA, des données d'examen clinique, du score de Gleason [180]. Le nomogramme applicable pour un traitement par RT intègre la dose totale d'irradiation délivrée et l'association éventuelle à une hormonothérapie adjuvante [181]. Les tumeurs à risque intermédiaire sont les tumeurs T2b ou celles de stade inférieur mais avec un PSA compris entre 10 et 20 mg/L ou celles dont le score de Gleason est égal à 7. Leur taux de rechute est estimé à 30 % à cinq ans. La tumeur est reclassée dans le groupe à risque de rechute supérieur si plus de la moitié des biopsies sont positives. Elle est déclassée dans le groupe à risque favorable si

moins du tiers des biopsies sont positives. Les autres cas de figure correspondent aux tumeurs à risque.

II. Les critères de surveillance active après le traitement [182]

-Les critères permettant la sélection de patients candidats à une surveillance active peuvent être listés comme suit :

1. Espérance de vie du patient :

La durée du suivi est un prédicteur important du risque de mort par cancer. Ainsi, la prudence (en attendant la découverte de critères prédictifs plus puissants) est de ne pas proposer une surveillance active chez des hommes de moins de 65 ans, c'est-à-dire avec une très longue EDV.

2. Stade tumoral :

Aujourd'hui, la plupart des tumeurs sont de stade T1c, rarement T2 (palpable). Même si l'évolution des stades T2 n'est pas véritablement différente de celle des T1c, la tendance est de proposer une surveillance plus active que pour des stades de petits volumes, c'est-à-dire T1c.

2. Grade histologique tumoral :

La présence d'un grade 4 est associée à un risque évolutif multiplié par 16 à 47; ainsi, seuls les Gleason 6 ou inférieurs font l'objet d'une proposition de surveillance active.

3. Pourcentage de biopsies envahies :

La relation entre le volume tumoral et l'importance de l'extension de la tumeur sur les biopsies est reconnue.

4. Présence d'un envahissement périneural :

Elle peut être considérée comme un facteur de gravité qui devrait orienter vers un traitement curatif,

6. Densité du PSA :

La densité PSA a été reliée à un risque de décès par cancer plus élevée. Ainsi une densité PSA $< 0,1$ est donc fortement recommandée dans les critères d'inclusion d'un homme présentant une surveillance active.

7. vélocité du PSA :

La vélocité du PSA est considérée comme un reflet potentiel d'évolutivité des tumeurs. Les patients avec un PSA à vélocité > 2 ng/ml/an, dans l'année qui précède la PR, présentent un risque accru de mort par cancer dans les suites. Un seuil de vélocité du PSA de 0,42 ng/ml/an a été retenu comme critères significativement associé au risque de progression [183].

III. Recommandation de suivi après le traitement :

En cas de surveillance active, le patient est vu en consultation tous les six mois avec un dosage du PSA, et un TR est réalisé [184].

1. Clinique :

TR annuel

2. Biologique :

PSA sérique :

Après prostatectomie: trimestriel pendant 1an, semestriel pendant 4 ans, annuel ensuite. Le dosage du PSA sérique permet de juger précisément des résultats de la PR dans les premières années postopératoires mais n'est pas utilisable de la même façon pour la RT qui laisse la prostate en place. La décroissance lente et progressive du PSA après radiothérapie externe est expliquée par l'effet anti-tumoral différé de la RT (temps de doublement cellulaire relativement long des CaP). Le délai pour obtenir la valeur minimale de PSA après la RT est corrélé au risque d'échec: schématiquement, plus le temps pour atteindre la valeur minimale est court, plus le risque d'échec ultérieur est élevé. La valeur minimale

du PSA après RT était utilisée auparavant pour juger de l'efficacité du traitement, les patients étant considérés comme probablement guéris en cas de PSA < 1 ng /ml.

Un autre critère d'évaluation a été défini au cours de la conférence de consensus de l'American Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ASTRO) en 1996 : l'échec de la RT est défini par une augmentation du PSA au-dessus de la valeur minimale observée (nadir), trois dosages consécutifs en augmentation à 3-4 mois d'intervalle étant nécessaires pour l'affirmer [185].

3. Imagerie et biopsie: (Figure 16)

-scintigraphie osseuse si évolution biologique (PSA > 1ng/ml) ou clinique.

-Echographie rénale semestrielle si lésion clinique T3-T4

-TDM abdomino-pelvienne ou IRM si suspicion de récurrence locale après PT, avant traitement complémentaire local par RT.

-Echographie et biopsie de la région péri-anastomotique après prostatectomie ou de la prostate après RT (non recommandées en routine)

VI. Schéma Thérapeutique du Cancer de la Prostate

1. Stade localisé: T1-T2, N0 ; M0 [184]

➤ EDV > 10 ANS

Surveillance si stade T1a (absence de grade4) et réévaluation négative

- Prostatectomie
- RT:

Si âge > 70-75ans, ou **contre indication** à la chirurgie ou préférence du patient.

-Curithérapie(en évaluation) :

Si stade < T2a, score de Gleason < 7 (3-4) ou grade 4 < 50%, PSA < 10ng/ml, volume prostatique < 50% de la longueur de chaque carotte envahie (CC).

La surveillance reposait sur: [156]

-Un TR et un dosage du PSA tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois (En cas de stabilité du PSA),

-La réalisation de biopsies prostatiques systématiques à 1 an (10 – 12 carottes) puis tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 80 ans.

➤ **EDV <10 ANS [184]**

- Surveillance puis hormonothérapie en cas de progression
- RT +/- hormonothérapie si EDV >5ans et score ≥ 7

2. Stade localisé avancé : T3-T4, N0-N1 ; M0 [184]

Le traitement de référence des stades localisé avancé est la radiothérapie

➤ **EDV > 10 ANS**

❖ **T3, N0**

- RT+hormonothérapie :

La synergie des deux traitements repose sur une coopération spatiale, un effet apoptotique supra-additif et une inhibition prolongée de la croissance cellulaire. De nombreuses études se sont intéressées aux effets de cette association. Celle du RTOG (**radiation therapy oncology group**) 86-10 a montré qu'une hormonothérapie adjuvante courte de 4mois permettait un gain de survie globale uniquement pour les tumeurs de pronostic intermédiaire T3 et Gleason < 7 [186]. Les études RTOG 85-31 et EORTC 22863 ont montré un bénéfice en terme de survie globale dans le groupe associant RT et agoniste de LHRH par rapport au groupe RT seul [187-188]. La réactualisation de l'étude EORTC à 10ans présentée en 2008, a montré un gain de survie de 20% dans le bras radio-hormonothérapie. Enfin, l'essai EORTC 22961, qui comparait, pour les cancers localement avancés, une hormonothérapie courte de 6mois à une hormonothérapie de 3ans, a montré un gain statistiquement significatif à 5ans en terme de survie globale, de survie sans récurrence biologique dans le bras

hormonothérapie longue [189]. On peut toutefois se demander dans quelle mesure l'administration d'une hormonothérapie de 3ans chez des patients de plus de 70 ans ne correspond pas à une castration définitive.

Durée de l'hormonothérapie adjuvante.

L'essai de bolla et al. a comparé l'hormonothérapie concomitante et adjuvante de 6mois à celle de 3ans chez 970 patients. Un traitement de 6 mois était moins efficace qu'un traitement adjuvant de 3ans pour les CaP localement avancés [190]. Par ailleurs, chez 415 patients avec un CaP localement avancé, traités par radiothérapie seul ou RT et hormonothérapie à long terme (3ans) avec un suivi à 10 ans, le traitement combiné a amélioré la survie globale à long terme sans accroître la toxicité cardio-vasculaire [191].

- Prostatectomie+/- RT +/- Hormonothérapie si T3 limité ou pN1 limité

❖ T3, pN1ouN1 :

- Hormonothérapie

➤ EDV <10 ANS

- Surveillance puis hormonothérapie en cas de progression
- Hormonothérapie
- RT +/- hormonothérapie si EDV >5ans et score ≥ 7

3. Stade T4 :

- Hormonothérapie
- Résection endoscopique palliative
- Dérivation interne ou externe du haut appareil.

4. Stade métastatique M1 : traitement palliatif

Les indications de ce traitement dans le CaP localement avancé sont encore débattues. Pour les formes localement avancées M0, l'hormonothérapie immédiate améliore la survie globale [192].

En cas de CaP métastatique, a fortiori symptomatique, la prescription d'une hormonothérapie est unanimement admise [193]. L'utilisation d'une monothérapie d'emblée par analogue de la LHRH ou d'un BAC fait encore débat. Une méta-analyse portant sur 8000 patients [194], a montré un bénéfice de moins de 2 % en termes de survie à 5 et 10 ans en faveur du BAC. Le gain était plus important dans le sous-groupe possédant une EDV > à 48 mois. Les recommandations du CC-AFU à ce sujet sont explicites : « il n'existe pas d'indication à un blocage androgénique complet, sauf le premier mois pour limiter l'effet de flambée » [195]. Concernant la date d'instauration du traitement, elle doit correspondre à celle du diagnostic en cas de forme symptomatique [196]. Si elle ne prolonge pas la survie, l'hormonothérapie permet d'améliorer les symptômes, de réduire le risque de complications osseuses ou urinaires [195]. Pour les formes asymptomatiques, l'attitude à adopter est moins tranchée car l'altération de la qualité de vie que le traitement peut susciter est à prendre en considération. Pourtant certaines études randomisées ont montré que, s'il n'existait pas de différence de survie à 2 ans entre traitement immédiat ou différé, l'augmentation du nombre de complications sévères était plus importante en cas de traitement différé [196]. Par conséquent, la décision doit se faire au cas par cas.

La chimiothérapie n'a pas montré d'efficacité dans les cancers prostatiques métastatiques.

- Surveillance
- Hormonothérapie :

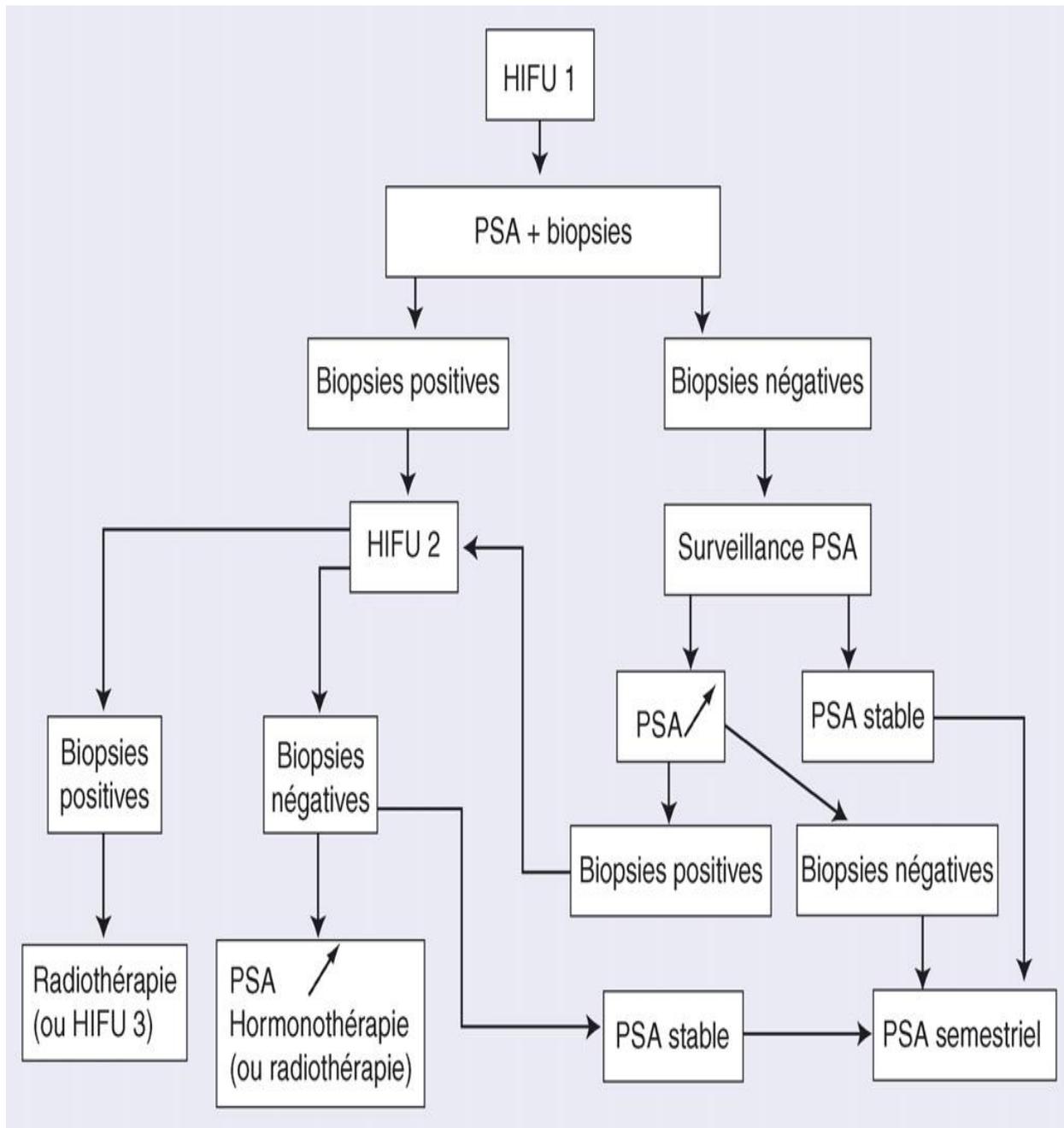


Figure 17 : Arbre décisionnel. Suivi post-HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité). [106]

CONCLUSION

Le CaP est le cancer masculin le plus fréquent. Le décès par le CaP occupe la deuxième rang après le cancer bronchique. ne sera pas responsable de complications mortelles.

Les facteurs de risque formellement reconnus sont, le grand âge, l'antécédent familial de CaP et, l'ascendance Africaine. D'autres facteurs de risque sont en cours d'analyse notamment l'alimentation, les facteurs d'environnement et le métabolisme hormonal.

Le diagnostic du CaP ne peut être porté que sur un examen anatomopathologique. Donc le diagnostic précoce, les chances de guérison sont élevées et les traitements proposés sont moins lourds et plus localisés.

Le dépistage du cancer devrait être systématique à partir de 45 ans en cas d'existence de facteurs de risque et plus de 50 ans le cas échéant, l'AFU est recommandé un dépistage annuel par dosage du PSA et un toucher rectal.

Au stade localisé du cancer, le traitement est préférable l'attitude dite « attent-surveillance ». La radiothérapie qui fait le suite à la chirurgie serait plus efficace si associée à l'hormonothérapie à court ou long terme selon le cas. La chimiothérapie quoique palliative, connaît des évolutions tant en terme d'amélioration de la qualité de vie que de la survie.

Résumé

RESUME

Mots Clé : Prostate – Cancer – diagnostic précoce – traitement – surveillance thérapeutique

Titre : Cancer de la prostate : Diagnostic et démarche thérapeutique

Rapporteur : Mr Mimoun Zouhdi

Auteur : Moutaki Sanaa

Le cancer de la prostate représente une pathologie fréquente dont l'incidence et la mortalité augmentent avec l'âge, surtout les sujets de plus de 50ans. Elle nécessite de ce fait un dépistage systématique annuel. L'histoire naturelle du cancer de la prostate évolue sur dix à quinze ans. L'utilisation du taux de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), en pratique clinique quotidienne, a entraîné une augmentation de la détection du nombre des formes localisées et localement avancées, alors que le nombre des formes métastatiques diminue et touche surtout le patient âgé. C'est un cancer qui est parfois d'évolution très lente, dont la période de latence, dépourvue de symptômes, peut s'étendre sur une dizaine d'années.

Le but de notre travail est d'évaluer l'intérêt du dosage sanguin de PSA dans le diagnostic précoce et la surveillance thérapeutique c'est-à-dire que le dosage de PSA présente un intérêt pronostique reconnu avant comme après la thérapeutique du cancer de la prostate, et aussi d'évaluer l'intérêt de la démarche thérapeutique.

Le taux de PSA permet le diagnostic précoce d'une pathologie prostatique. La valeur physiologique normale du PSA doit être inférieure à 4ng/ml qui est détectable avant le traitement et indétectable après le traitement mais reste un élément essentielle dans le cas de surveillance post-thérapeutique pour éviter le risque d'évolution de cancer de la prostate à un stade avancé ou métastatique.

La démarche thérapeutique chez les personnes de plus de 50 ans commence obligatoirement par un traitement à visée préventive par des mesures diététiques (vitamine E...) et par le dépistage à l'aide du taux de PSA et du toucher rectal. En cas d'un stade localisé, on passe à un traitement à visée curative de première intention utilisant la chirurgie seul ou associée à la radiothérapie, mais cette démarche est contre indiquée chez les personnes âgées en raison de la survenue de cas d'échec. Le traitement de deuxième intention est la radiothérapie.

La démarche suivie en cas d'un cancer à un stade avancé englobe l'hormonothérapie en première intention. Le recours à la chimiothérapie est envisagé en cas d'échec. Cette dernière reste le traitement de choix.

ABSTARCT

Key word: prostate – cancer- diagnosis- treatment -therapeutic monitoring

Title: The prostate cancer: diagnosis and treatment process

Rapoter: Mr. Mimoun Zouhdi

Autor: Moutaki Sanaa

The prostate cancer is a common condition whose incidence and mortality increase with age, especially in subjects over 50 years. It thus requires an annual screening. The natural history of prostate cancer develops in ten to fifteen years. The utilization rate of antigen prostate specific (PSA) in routine clinical practice has led to increased detection of many forms of localized and locally advanced while the number of metastatic disease decreases and affects mainly elderly patients. It is a cancer that is sometimes very slow change, the period of latency, with no symptoms, may last a decade.

The aim of our work is to assess the value of blood PSA assay in early diagnosis and therapeutic monitoring is to say that the PSA assay has a prognostic value recognized before and after therapy of cancer prostate, and to evaluate the benefit of the treatment process.

The PSA allows early diagnosis of prostate disease. The normal physiological value of PSA must be less than 4ng/mL is detectable before treatment and undetectable after treatment but remains an essential element in the case of post-therapeutic monitoring to avoid the risk of progression of prostate cancer in advanced or metastatic.

The therapeutic approach in people over age 50 must begin with a covered preventive treatment by dietary measures (vitamin E ...) and screening using the PSA and DRE. In case of a localized stage, we move to a curative treatment of first-line using surgery alone or combined with radiotherapy, but this approach is indicated cons among people ages due to the occurrence of failure. The second-line treatment is radiotherapy.

The approach taken in cases of cancer at an advanced stage includes the first-line hormonal therapy. The use of chemotherapy is considered as failure. This remains the treatment of choice.

ملخص

الكلمات الأساسية: سرطان-البروستاتا التشخيص-العلاج المراقبة العلاجية

العنوان : سرطان البروستاتا : التشخيص والطريقة العلاجية

المشرف:ميمون زهدي

الكاتب: متقي سناء

يعد سرطان البروستاتا حالة مرضية شائعة التي تزداد وفياتها مع تقدم السن ، وخصوصا عند الشخص

البالغ من العمر أكثر من 50 عاما. وبالتالي فإنه يتطلب فحصا سنويا. يمتد التطور الطبيعي لسرطان

البروستاتا في عشرة إلى خمسة عشر عاما. ادى استعمال قيمة المضاد النوعي للبروستاتا (م . ن .

ب)

المعين في الممارسة السريرية الروتينية أدى إلى زيادة الكشف في العديد من الأشكال المحلية كثير

والمحلية المتقدمة. في حين أن عددا الأشكال المرض المنتشر قد تقلص و يمس أساسا الأشخاص كبار

السن. تطور هذا السرطان يكون بطريقة بطيئة جدا في بعض الأحيان والتي هي مرحلة الكمون بدون، مع

أي أعراض على امتداد عقد من الزمان.

بالهرمون في الدرجة الأول في حالة الفشل يتم باستخدام العلاج الكيميائي . لا يزال هذا العلاج في

الاختيار.

يتجلى هدف د راستنا في تقد ير أهمية تحليل قيمة الدم (م . ن . ب) في التشخيص المبكر ورصد العلاجية

هذا يعني أن تحليل (م . ن . ب) ذو قيمة النذير المعترف بها قبل وبعد العلاج من السرطان البروستاتا،

وإجراء تقييم للفوائد من عملية العلاج. تمكن القيمة (م . ن . ب) التشخيص المبكر للأمراض يكون

البروستاتا يجب أن القيمة العادية الفسيولوجية أقل من 4mL/ng التي يمكن كشفها قبل العلاج لا يمكن

ذلك بعده، لكن يعد عنصرا أساسيا في الرصد بعد العلاج قصد تفادي تطور سرطان البروستاتا إلى

مرحلة المتقدمة أو المنتشرة. يبدأ النهج العلاجي عند للأشخاص فوق سن 50 عاما يجب العلاج طريق

باتخاذ تدابير وقائية تشمل نظام الغذائي متوازن (فيتامين هـ...) والفحص باستخدام (م . ن . ب) ودري. في

حالة وجود مرض محلي، ننتقل إلى المرحلة العلاجية من الدرجة الأول باستخدام الجراحة وحدها أو

مجتمعة مع العلاج الإشعاعي، ولكن هذا النهج غير مسموح به للأشخاص كبار السن لوجود حالات فشل.

يتم العلاج من الدرجة الثانية

بالأشعة. في حالة وجود مرحلة مرضية متقدمة يتم العلاج

يتم العلاج

BIBLIOGRAPHIE

- 1. C. Émile. Biologiste**, CH de Montfermeil (93) carole.emile@dbmail.com
Nouveaux marqueurs du cancer de la prostate Option **Bio** | Lundi 23 mars 2009 | n° 415
- 2. P.-M. Martin et al.** Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique Hormono-dépendante hormono-indépendante. *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 5–23
- 3. J.-L. Descotes, P. Cadi, J.-A. Long.** Cancer de prostate métastatique : prise en charge, *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 51–56
<http://france.elsevier.com/direct/MEDNUC>
- 4. L. Coussa, S. Machuca, A.-S. Gauchez.** Le dépistage du cancer de la prostate en 2005 : quelle place pour le PSA ? *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 21 (2006) 105–109
- 5.** Association française d'urologie Dossier de presse, journée de la prostate d'urologie 15 septembre 2009 www.Urofrance.org
- 6. Eckert & Ziegler, BEBIG GmbH.** Cancer de la prostate: Informations destinées aux patients 72200–0132 / Rev. 04 / 06.2008
- 7.** www.warnex.ca, PCA Pour détecter le cancer de la prostate,
- 8. O. Cussenot, A. Valleri.** Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med* 2001;**12**:11–6/ *Ethiologie Annales d'urologie* 38 (2004) 199 sur
- 9. La prostate et ses affections : Questions et réponses** Copyright © 2006 Pharma-Sites.
- 10. A. Viller et M. Devonec** Anatomie de la prostate EMC néphrologie-urologie (1993) ,18-500-A-10

11. **Gary D. Steinberg** et **Charles B. Brendler** in **CECIL** Traité de Médecine interne ; première édition français
12. **C. Roy, B. Sauer.** Imagerie de la prostate: principe, applications et perspectives, Elsevier 2005. 160 pages. Page 6
13. **P. Puech, A. Villers, D. Mouton, X. Leroy et L. Lemaître.** Cancer de la prostate : les aspects cliniques, biologiques et histopathologiques utiles au radiologue. *JRadiol* 2006; 87: 189-200.
14. **RO. Fourcarde, M. Tahan.** Hypertrophie bénigne de la prostate. Encyclopédie Médical Chir (Editions Scientifiques et Médicales Néphrologie-Urologie), 18550-A-10, 2000, 3.
15. **L. Lemaître, A. Villers, D. Mouton et P. Puech.** Echographie et biopsies de la prostate. *J Radiologie* 2006; 87: 201-9. Editions françaises de Radiologie, Paris 2006.
16. **N. Mottet, P. Costa, L. LE Pellec, J-F Louis, H. Navratil** **Cancer de prostate. 2. Physiologie et développement cellulaire**, *Progrès en Urologie* (1995), 5, 39-47.s
17. cahiers d'anatomie ; Coll Heures De France. Edition 1992; 13prostate; Pp113 ,114 ,119
18. **A. Lahlaidi :** Anatomie Topographique Trilingue ; Membres, thorax,Abdomen, volume1; Pp661-3
19. **P.-M. Martin, X. Muracciole, C. Berenguer, F. Boudouresque, L'H. Ouafik** Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique Hormono-dépendante – hormono-indépendante.
20. http://www.uropage.com/ART_malpros2.htm/Maladies de la Prostate/
12/10/2003 Page 11-16

21. **P. Coloby**, Cancer localisé de la prostate, *Annales d'urologie* 40 (2006) S18-S23
22. **OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ** Rapport au le dépistage et le traitement du cancer de la prostate, N° 318 SÉNAT SESSION ORDINAIRE DE 2008-2009 www.urofrance.org
23. **M. Bernard DEBRÉ**, Député Rapport de dépistage et de traitement du cancer de la prostate, Annexe au procès-verbal de la séance du 2 avril 2009 www.urofrance.org
24. **[www.zoomcancer.com/maladie/cancer de la prostate/l'épidémiologie](http://www.zoomcancer.com/maladie/cancer_de_la_prostate/l'epidemiologie): les chiffres.**
25. **A. Villers, P. Grosclaude** .Épidémiologie du cancer de la prostate, Article de revue /*Médecine Nucléaire* 32 (2008) 2–4
26. [http: // www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr)
27. **MR. Spitz, R. currier, J.-J. fueger, R.-J. Babaian, Newell GR**. Familial patterns of prostate cancer : a case- control analysis. *J Urol* 1991.146 : 1305-7
28. **Dr E. Ebnöther**, Ligue suisse contre le cancer Jürg Hablützel, Ligue suisse contre le cancer Le dépistage du cancer de la prostate, LSC/01.2008/4000 F/2526 www.liguecancer.ch
29. **Larry F Ellison, J. Stokes, L. Gibbons, J. Lindsay, I. Levy and Howard Morrison** ; volume 19, N°1 (2000) Monograph series on aging-related Diseases : X. prostate
30. **H. Gronberg**. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; **36**(1):859–64.
31. **MF. Holick**. Vitamine D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88(2):296-307. www.cerim.org cancer
32. **T. Shaneyfelt, R. Husein, G. Bublely, CS. Mantzoros**. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;**18**:847–53.

- 33. G. Fournier, A. Valleri, P. Mangin, O. Cussenot. Cancer de la prostate. Epidémiologie, facteurs de risque et anatomopathologie. Encyclopédie Médico-chirurgicale 18-560-A-10 (2004).**
- 34. BE. Henderson, HS. Feigelson. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:427–33.**
- 35. I.-M Lee, R.-S. Paffenbarger Jr, C.-C. hsienh. Physical activity and risk of prostatic cancer among college alumni. *Am J Epidemiol* 1992 ; 135 :169-79**
- 36. D. Albanes, A. Blair, P.-R. Taylor. Physical activity and risk of prostatic cancer in the NHANES I population. *Am J Public Health* 1989 ; 79 :744-50**
- 37. O. Cussenot, G. Fournier. Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2000;10:857–95.**
- 38. A.-M. DeMarzo, W.-G. Nelson, W.-B. Isaacs, J.-I. Epstein. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003;361:955–64**
- 39. E.-B. Jaeger, R.-S. Samant, C.-W. Rinker-Schaeffer. Metastasis suppression in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2001;20:279–86.**
- 40. S. TAILLIBERT : biologie du cancer, cancérologie DCEM3, CHU PITIÈRE SALPETRIÈRE 2004 Pp 47-50**
- 41. V. Phé1, L. Salomon2, L. Guy3, M. Rouprêt*4 Résumé des communications d'onco-urologie présentées au 101e Congrès de l'AFU. *Progrès en Urologie* (2008), 18 Suppl. 2, S31–S37**
- 42. JH. Luo. Gene expression alterations in human prostate cancer. *Drugs Today* 2002;38:713–9**
- 43. V. Phé1, L. Salomon, L. Guy, M. Rouprêt. Résumé des communications d'onco-urologie présentées au 101eme Congrès de l'AFU *Progrès en Urologie* (2008), 18 Suppl. 2, S31–S37**

- 44. G. Yousef, C.-V. Obiezu, L. Luo, A. Magklara, C. Borgono, T. Kishi, et al.** Human tissue kallikreins: from gene structure to function and clinical applications.
Adv Clin Chem 2005;39:11–79.
- 45. TA. Stamey, M. Caldwell, JE. McNeal, et al.** The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? J Urol 2004;172(4):1297–301.
- 46. L. Coussa et al.** / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 (2006) 105–109
- 47. J.-M. Hannoun-Levi et al.** / Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 848–855 de la Taille A, Colombel M, Amsellem S, Muscatelli B, Radvanyi F, Mazeman E, et al. The PSA gene: value in detection of circulating prostate cancer cells. Progrée d’Urologie 1997;7:930–6.
- 48. L. Coussa et al.** Origine du PSA / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 (2006) 105–109.
- 49. H. Lilja.** A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76:1899–903.
- 50. W.-J. Catalona, D.-S. Smith, R.-L. Wolfert, T.-J. Wang, H.-G. Rittenhouse, T.-L. Ratliff, et al.** Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995;274:1214–20.
- 51. D. Deperthes, G. Frenette, M. Brillard-Bourdet, L. Bourgeois, F. Gauthier, R. Tremblay, et al.** Potential involvement of kallikrein hK2 in the hydrolysis of the human seminal vesicle proteins after ejaculation. J Androl 1996;17:659–65 Colette Jolivet-

- 52. J. Gao, R.-L. Collard, L. Bui, A.-C. Herington, D.-L. Nicol, J.-A. Clements.** Kallikrein 4 is a potential mediator of cellular interactions between cancer cells and osteoblasts in metastatic prostate cancer. *Prostate* 2007;67:348–60.
- 53. T. Nakamura, A. Scorilas, C. Stephan, et al.** The usefulness of serum human kallikrein 11 for discriminating between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Cancer Res* 2003;63:6543–6.
- 54. G. Yousef, C. Stephan, A. Scorilas, M. Ellatif, K. Jung, G. Kristiansen, et al.** Differential expression of the kallikrein gene 14 (KLK14) in normal and cancerous prostatic tissues. *Prostate* 2003;56:287–92
- 55. C. Stephan, G Yousef., A. Scorilas, K. Jung, M. Jung, G. Kristiansen, et al.** E. Diamandis. Quantitative analysis of kallikrein 15 gene expression in prostate tissue. *J Urol* 2003;169:361–4.
- 56. C.-A. Borgono, L. Grass, A. Soosaipillai, G.-M. Yousef, C. Petraki, D Howarth, et al.** Human kallikrein 14: a new biomarker for ovarian and breast cancer. *Cancer Res* 2003;63:9032–41.
- 57. J. Shaw, L. Grass G., Sotiropoulou, E. Diamandis.** Development of an immunofluorometric assay for human kallikrein 15 (KLK15) and identification of KLK15 in tissues and biological fluids. *Clin Biochem* 2007;40:104–10.
- 58. C. Émile,** Biologiste, CH de Montfermeil (93) carole.emile@dbmail.com, **Nouveaux marqueurs du cancer de la prostate, pratique | immunologie OptionBio** | Lundi 23 mars 2009 | n° 415.
- 59. E. Compérat., P. Camparo, M. Roupret, S. Drouin, P. Conort, C. Vaessen et al.** C-myc : un marqueur prédictif de la récurrence biologique dans le cancer de la prostate. *progrès urologie* 2008; 18 :Abstract170.

- 60. J.-B. Nelson, M.-S. Udan, G. Guruli, B.-R. Pflug.** Endothelin-1 inhibits apoptosis in prostate cancer. *Neoplasia* 2005;7:631-7.
- 61. L.-A. Lambert, A.-R. Whyteside, A.-J. Turner, B.-A. Usmani.** Isoforms of endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1) have opposing effects on prostate cancer cell invasion. *Br J cancer* 2008;99:1114-20.
- 62. T. Perez, K. Joseph, P. Birembaut, F. Staerman.** Expression immunohistochimique de l'endothéline-1 : marqueur pronostique d'adénocarcinome pT3a sur biopsie prostatique ? *progrès d'urologie* 2008;18:Abstract 173.
- 63. A. Coulon, M. Yacoub, O. Celhay, J. Irani, B. Doré, O. Cussenot, et al.** Expression de la sémaphorine-3A dans le cancer de la prostate cliniquement localisé et le cancer hormono-résistant. *Progrès d'urologie* 2008 ;18 :Abstract 172.
- 64. N. Mottet, P. COSTA, L. LE PELLEC, J.-F. LOUIS, H. NAVRATIL,** Cancer de prostate, Physiologie et développement cellulaire *Progrès en Urologie* (1995), 5, 39-47.
- 65. S. Halabi, EJ. Small, PW. Kantoff, MW. Kattan, EB. Kaplan, NA. Dawson, et al.** Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1232-7.
- 66. V. Soerdjbalie-Maikoe, RC. Pelger, GA. Lycklama Nijeholt, JW. Arndt, AH. Zwinderman, H. Bril, et al.** Bone scintigraphy predicts the risk of spinal cord compression in hormone refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:958-63.
- 67. E. CABARROT,** Tumeur urogénitales : tumeur de la prostate 2^{em} édition : collection d'abrèges modules transversaux module 10, Masson : 2002 Item n°156, Pp : 181-192

- 68.** Annexe au procès-verbal de la séance du 2 avril 2009, Rapport au **le dépistage et le traitement du cancer de la prostate**, Annexe au procès-verbal de la séance du 2 avril 2009, N° **318 SÉNAT** SESSION ORDINAIRE DE 2008-2009
- 69. M. Soulié, et al.** Cancer de la prostate. Progrès en Urologie (2004), 14, 913-955
- 70. C. Coulange., J.-L. Davin.** Le cancer de la prostate Page 71, Urologie et cancer 232 pages 2004. John Libbey EUROTEXT.
- 71. M. Roupret, G. Perlemuter,** AFU. Urologie. Consensus. Dépistage individuel du cancer de la prostate. Recommandation de l'AFU. Editions Masson 2007. Page 97.
- 72. A.-V. D'Amico, R. Whittington, S.-B. Malkowicz, D. Schultz, J. Fondurulia, M.-H. Chen, et al.** Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18(6): 1164–72.
- 74. D.-M. Steinberg, J. Sauvageot, S. Piantadosi, J.-I. Epstein.** Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol 1997;21:566–76. (<http://seer.cancer.gov/publications>).
- 75. J.-B. Lattouf, M.-D, FRCS et Fred Saad, M.-D, FRCS** Classification et traitement de cancer de la prostate Présenté dans le cadre de la conférence: Urologie – néphrologie – sexologie, Université de Montréal, septembre 2006; 71-75

76. Dr P. Bonfils. Cancer de la prostate, Hôpital Privé du Val d'Yerres ▪ 31 avenue de l'Abbaye ▪ 91330 Yerres Tél : 01 69 48 48 13 ▪ Fax : 01 69 48 29 38 ▪ www.hpvy.fr

77. Dr E. Ebnöther, Ligue suisse contre le cancer, Jürg Hablützel, Ligue suisse contre le cancer. Le dépistage du cancer de la prostate **11/** LSC/01.2008/4000 F/2526

78. LA PROSTATE ET SES AFFECTIONS : QUESTIONS ET RÉPONSES Copyright © 2006 Pharma-Sites.

79. L. Coussa et al. / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 (2006) 105–109

80. T.-A. Stamey, M. Caldwell, J.-E. McNeal, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172(4):1297–301.

81. J.M Hannoun-levi et al. L antigène spécifique de prostate : modalités d'utilisation et interprétation, cancer/ Radiothérapie (2008)

82. L. Coussa et al. / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 (2006) 105–109

83. TA. Stamey, N. Yang, AR. Hay, et al. Prostate-specific antigen as serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15): 909-16.

84. TA. Stamey, M. Caldwell, JE. McNeal, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172(4):1297–301.

85. H. Lilja. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899–903.

- 86. Heuzé-Vourc'h N, Courty Y.** Les formes circulantes du PSA. *Revue générale et analyses prospectives. Immunoanal biologie spécial* 2001; 16 :295-301.
- 87. H. Lilja.** A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899–903.
- 88. TA. Stamey, N Yang, AR. Hay, et al.** Prostate-specific antigen as serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15): 909–16.
- 90. D. Deperthes, G. Frenette, M. Brillard-Bourdet, L. Bourgeois, F. Gauthier, R. Tremblay, et al.** Potential involvement of kallikrein hK2 in the hydrolysis of the human seminal vesicle proteins after ejaculation. *J Androl* 1996;17:659–65
- 91.** Maladies de la Prostate ;http://www.uropage.com/ART_malpros2.htm12/10/2003Page 5-16,
- 92. G. Fournier, A.Valleri, P. Mangin, O. Cussenot.** Cancer de la prostate : Diagnostic et bilan d'extension. *Encyclo Médico-chirurgicale*18-560-A-12(2004).
- 93. S. Larré et al.** Impact de l'obésité sur le PSA lors du dépistage du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* (2007), 27 8 15-8 18.
- 94. GM. Yousef, EP. Diamandis.** The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Revu* 2001 ; 22 ; 184-204.
- 95. D. Narita, AM. Cimpean, A. Angel, M. Raica.** Prostate-spécific antigen value as a marker in breast cancer. *Neoplasma* 2006; 53:161-7.

- 96. GM. Oremek, A.Weis, N. Sapoutezis, H. Sauer-Eppel.** Diagnostic value of bone and tumor markers in patients with malignant diseases. *Anti cancer Res* 2003; 23: 987-90.
- 97. L. Coussa, S. Machuca, AS. Gauchez.** Le dépistage du cancer de la prostate en 2005 : quelle place pour le PSA? *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 21 (2006) 105-109. Doi : 10.1016/j.immobio.2006.01.004
- 98. H. Benaqqa.** Epidémiologie du cancer de la prostate en milieu hospitalier militaire sur une période de un an. Thèse N°297.2006 (Université Mohammed V Suissi : faculté de médecine et pharmacie de Rabat).
- 99. J.-L. Letran, A.-B. Blase, F.-R. Loberiza, G.-E. Meyer, S.-D. Ransom, M.-K. Brawer.** Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J. Urolog.* 1998, 160: 426-9
- 100. W.-J. Catalona, A.-W. Partin, J.-A. Finlay, D.-W. Chan, H.-G. Rittenhouse, Wolfert RL et al.** Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998, 279: 1542-1547.
- 101. 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).
- 102. N. Houzé-Voure'h, Y. Courty.** Les formes circulantes du PSA. *Revue générale et analyses prospectives. Immunoanal Biol Spécil* 2001; 16 : 295-301.
- 103. El. Benchik, A. fegoun, A. Villers.** Les formes moléculaires du PSA. *Progrès en Urologie* 2007, 17, 383-391.

- 104. L. Rigollet et al.** Précurseurs et dérivés du PSA : nouveaux marqueurs dans les pathologies prostatiques ? immuno-analyse et biologie spécialisée 22(2007) 101-106: 10.1016/j.immbio. 2007.01.001.
- 105. SP. Blak, YJ. Ko, GJ. Bublely.** Pro PSA : a more cancer specific form of prostate specific antigen for te early detection of prostate cancer. Keio J Med 2003; 52: 86-91.
- 106.** Linton HJ et al.
- 107. G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot** Cancer de la prostate. Traitement,Encyclopédie Médico-Chirurgicale 18-560-A-14 (2004),
- 108.** Dr E. Ebnöther, Ligue suisse contre le cancer, Jürg Hablützel, Ligue suisse contre le cancer. Le dépistage du cancer de la prostate **11/ LSC/01.2008/4000 F/2526**
- 109. P. Granier, M. Mourad.** Cancer de la prostate et masses abdominopelviennes fixant le 99mTc-HDP. Apport (TEMP–TDM) Médecine Nucléaire 33 (2009) 380–385.
- 110. D.-J. Grossklaus, C.-S. Coffey, S.-B. Shappell, G.-S Jack, S.-S. Chang, M.-S. Cookson.** Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. Journal Urologie 2002;167(5):2032–5 / C. Avancès, Cancer de la prostate : la maladie localisée Médecine Nucléaire 32 (2008) 46–50
- 111. DOSSIER DE PRESSE, journée de la prostate 15 septembre 2009.**
www.orofrançais.org
- 112. A. de la Taille⁽¹⁾, X. Martin,** CHU Mondor, Créteil CHU Lyon Biopsies échoguidées endorectales de la prostate 30 mars 2004.

113. Dr P. Bonfils, Cancer de la prostate, informations aux patients
www.hpvy.fr

114. Maladies de la Prostate ; <http://www.uropage.com>
ART_malpros2.htm12/10/2003Page 5-16

115. S.-J. Freedland, W.-B. Isaacs., E.-A. Platz, M.-K. Terris, W.-J. Aronson, C.-L. Amling, et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. J Clin Oncol 2005;23(30):7546–54.

116. E.-J. Halpern, F. Frauscher, S.-E. strup, L.-N. Nazarian, P. Okane, L.-G. Gomella. prostate :higt frequency devloppe USimaging for cancer detection.radiology 2002 ;225 :71 -7

117. E.-J. Halpern, F. Frauscher, S.-E. strup, L.-N. Nazarian, P. Okane, L.-G. Gomella,prostate : higt frequency devloppe USimaging for cancer detection.radiology2002 ;225 :71 -7

118. P. Granier, M. Mourad /Cancer de la prostate et masses abdominopelviennes fixant le 99mTc-HDP. Apport (TEMP–TDM) Médecine Nucléaire 33 (2009) 380–385

119. X. REBILLARD, A. VILLERS, A. RUFFION, P. BEUZEBOC, et al. cancer de la prostate ; progrès en urologie(2002), 12, N°5, Support.2

120. P. YOUNES, en collaboration avec A. Descazeaud. Apport avant, pendant et après la prostatectomie/ Annales d’Urologie 41(2007) S59-S63 ;

121. ASN. Jackson, SA. Sohaib, JN. Staffurth, RA. Huddart, CC. Parker, A. Horwich, et al. Distribution of lymph nodes in men with prostatic adenocarcinoma and lymphadenopathy at presentation: a retrospective radiological review and implications for prostate and pelvis radiotherapy. Clin Oncol 2006;18:109–16.

122. M. Mullerad, H. Hricak K. Kuroiwa, D. Pucar, HN. Chen, MW. kattan,et al. camparison of endorectal magnetic resonane imaging, guided prostate biopsy and digitale rectal examination in the preoperative anatomicallocalization of prostate cancer. J.Urolo2005, 174 :2158-68

123. H. Hirack, L. Wang, DC. Wei FV. Coakley, O. Akin, VE. Reuter, et al. The role of preoperative endorectal magntic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resectneurovascular bundles during radical retropublic prostatectomy. Cancer 2004 ; 100 :2655-63

124. H. Hirack, L. Wang, DC. Wei, FV. Coakley, O. Akin, VE. Reuter, et al. The role of preoperative endorectal magntic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resectneurovascular bundles during radical retropublic prostatectomy. Cancer 2004 ; 100 :2655-63

125. Communiqué de presse, Journée nationale de la prostate 15 septembre 2009 www.urofrance.org

126. **Dr E. Ebnöther**, Ligue suisse contre le cancer, Jürg Hablützel, Ligue suisse contre le cancer. Le dépistage du cancer de la prostate 11/ LSC/01.2008/4000 F/2526

127. Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale Le 2 avril 2009, rapport au **le dépistage et le traitement du cancer de la prostate N° 318 SÉNAT SESSION ORDINAIRE DE 2008-2009**

128. P. Perrin, Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre »Médecine Nucléaire 32 (2008) 41–45.

129. J.-M. Hannoun-Levi et al. / Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 848–855 de la Taille A, Colombel M, Amsellem S, Muscatelli B, Radvanyi F, Mazeman E, et al. The PSA gene: value in detection of circulating prostate cancer cells.

- 130. J.-L. Letran, A.-B. Blase, F.-R. Loberiza, G.-E. Meyer, S.-D. Ransom, M.-K. Brawer.** Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J. Urolog.* 1998, 160: 426-9.
- 131. par J.-W. Feightner,** le dépistage du Cancer de la prostat ,
- 132. V. Phé1, L. Salomon, L. Guy, M. Rouprêt.** Résumé des communications d'onco-urologie présentées au 101e Congrès de l'AFU, Progrès en Urologie (2008), 18 Suppl. 2, S31–S37.
- 133. H. Villavicencio, J. Segarra** Prostatectomie périnéale; Service d'urologie, Fundació Puigvert, C/ Cartagena 340-350, 08225 Barcelone, Espagne ; *Annales d'urologie* 40 (2006) 317–327.
- 134. I.-L. Davin.** . Classification TNM 2002. TNM200 tumeur principal and new findings. *progs urologie* 2004;14.879-80
- 135. M. Bernard DEBRÉ, Député** *le dépistage et le traitement du cancer de la prostate*, Annexe au procès-verbal de la séance/ du 2 avril 2009 ;Pp 455-12 www.urofrance.org
- 136. C. Bastide,** techniques et complications de la prostatectomie totale. *Progrès en Urologie* 2009 ; 19 :269-273.
- 138. H.-A. Frazier, J.-E. Robertson, D.-F. Paulson.** Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol* 1992;147(3Pt2):888–90.
- 139. F. Haab, L. Boccon-Gibod, V. Delmas, L. Boccon-Gibod, M. Toublanc.** Perineal versus retropubic radical prostatectomy for T1, T2 prostate cancer. *Br J Urol* 1994;74:626–9.
- 140. H. Villavicencio, J. Segarra** Prostatectomie périnéale Service d'urologie, Fundació Puigvert, C/ Cartagena 340-350, 08225 Barcelone, Espagne

141. B. BESSE, J.-C. SORIA. ITEM N° 141 : Traitement des cancers, Faculté de Médecine Paris-Sud Page 2 sur 20 DCEM3 – Module 10 / 2008-2009
Module 10 « Cancérologie – Oncohématologie.

142. F. Rozet, É. Barret, X. Cathelineau, M. Galiano, G. Vallancien / Prostatectomie radicale coelioscopique après résection transurétrale de la prostate /Vol. 19 - Juin 2009 - N° 2 Progrès en Urologie – FMC

143. J.-P. Weiss, B.-A Schlecker, A.-J Wein, P.-M. Hanno. Preservation of periprostatic autonomic nerves during total perineal prostatectomy by intrafascial dissection. *Urology* 1985;26:160–3.

144. Standart, Options et recommandation pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique ; Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) et AFU

145. H. Villavicencio, J. Segarra. Prostatectomie périnéale Service d'urologie, Fundació Puigvert, C/ Cartagena 340-350, 08225 Barcelone, Espagne/Annales d'urologie 40 (2006) 317–327

146. J.-Y. Lepage et al. Anesthésie et chirurgie de la prostate/ Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 397–411

147. W.-U. Shipley, H.-D. Thames, H.-M. Sandler, G.-E. Hanks, A.-L. Zietman, C.-A. Perez, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281(17):1598–604/C. Avancès Cancer de la prostate : la maladie localisée / Médecine Nucléaire 32 (2008) 46–50

148. N. Aillères et al. Étude de faisabilité de radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité dans les cancers localisés de la prostate *Cancer/Radiothérapie* 8 (2004) 59–69

149. [http://www.uropage.com/ART_malpros2.htm/Maladies de la Prostate/12/10/2003](http://www.uropage.com/ART_malpros2.htm/Maladies_de_la_Prostate/12/10/2003) Page 11-16
- 150. F. Bladou et al.** Techniques, indications et résultats de la curiethérapie interstitielle par implants permanents dans le cancer localisé de la prostate/ *Annales d'urologie* 41 (2007) 68–79
- 151. J.-M. Cosset et al.** La curiethérapie du cancer prostatique par implants permanents/Permanent implant prostate cancer brachytherapy *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 503–511
- 152. D. Peiffert,** Actualités en curiethérapie des cancers localisés de prostate *Cancer/Radiothérapie* 11 (2007) 373–378
- 153. N.-A. Hamdy, S.-E. Papapoulos.** The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. *Semin Nucl Med* 2001; 31: 62-68
- 154. Vivre avec le cancer e la prostate Chimiothérapie du cancer de la prostate : guide pour le patient Canadien** poste cancer network Reg Charitable Numbre 88716 1859 RR0001
- 155. M. Colombel,** Prescription de bisphosphonates dans le cancer de prostate Vol. 18 - **Février 2008** - N° 1 Progrès en Urologie – FMC
- 156. F. Bladoua, R. Thuretb, G. Gravisc, G. Karsentya, G. Sermenta, N. Salemd.** *Annales d'urologie* 41 (2007) 68–79 Techniques, indications et résultats de la curiethérapie interstitielle par implants permanents dans le cancer localisé de la prostate.
- 157. L. Poissonniera, F.-J. Murata,b, J.-Y. Chapelonb, A. Geleta,b,*** Indications, techniques et résultats du traitement par ultrasons focalisés (HIFU) du cancer localisé de la prostate, *Annales d'urologie* 41 (2007) 237–253.

158. X. Rebillard, J.-L. Davin, M. Soubié. Traitement par HIFU du cancer de la prostate : revue de la littérature et indication de traitement. Prog Urol 2003;12:1428–56.

159 A. Villers, J.-E McNeal, E.-A. Redwine, F.-S Freiha., T.-A. Stamey. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. J Urol 1989;**142**:763–8.

160. D.-M. Steinberg, J. Sauvageot, S. Piantadosi, J.-I Epstein. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol 1997; **21**: 566–76. <http://seer.cancer.gov/publications>).

161. Mc D.-G. Leod. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. Urologie 2003;61:3–7.

162. K. William. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2000;88:3015–21.

163. S. Oudard et al. Perspectives thérapeutiques des métastases osseuses de cancer prostatique Revue du Rhumatisme 75 (2008) 343–351

164. Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, cancer de la prostate : Une attention particulière est portée sur le traitement par Curiethérapie 72200–0132 / Rev. 04 / 06.2008,

165. S.-R. Muthuramalingam, K. Patel, A. Protheroe. Management of patients with hormone refractory prostate cancer. Clin Oncol 2004;16:505–16.

166. Diaz M, Patterson SG. Management of androgen-independent prostate

167. S. Khoury, in le cancer de la prostate en question, traitement :

168. N.-A. Dawson. Apples and orange: building a consensus for standardized eligibility criteria and end points in prostate cancer clinical trials. J Clin Oncol 1998;16:3398–405.

- 169. M. Peyromaure, M. Zerbib.** Traitement hormonal intermittent du cancer prostatique : état actuel des connaissances *Annales d'urologie* 39 (2005) 116–123.
- 170. Alexandre, O. Rixe.** Cancer de la prostate hormonorésistant/ *Annales d'urologie* 41 (2007) 47–55.
- 171 N. Mottet¹, J. Irani.** Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate : présentation du protocole français *Progrès en Urologie - FMC Vol. 18 - Décembre 2008 - N° 4*
- 172. C.-R. Pound, A.-W. Partin, M.-A. Eisenberger, D.-W. Chan, J.-D. Pearson, P.-C. Walsh.** Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May 5;281(17):1591–7.
- 173. S.-J. Freedland, E.-B. Humphreys, L.-A. Mangold, M. Eisenberger, F.-J. Dorey, P.-C. Walsh, et al.** Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4): 433–9. 27.
- 174. M. Ohori, T.-M. Wheeler, M.-W. Kattan, Y. Goto, P.-T.Scardino.** Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1818–24.
- 175. G.-W. Hull, F. Rabbani, F. Abbas, T.-M. Wheeler, M.-W. Kattan, P.-T. Scardino.** Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528–34.
- 176. D.-A. Patel, J.-C. Presti Jr, J.-E. McNeal, H. Gill, J.-D. Brooks, C.-R. King.** Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6157–62.
- 177. A.-V. D'Amico, R. Whittington, S.-B. Malkowicz, D. Schultz, K.Blank, G.-A.Broderick, et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy,

external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74.

178. G. Isom-Batz, F.-J. Bianco Jr, M.-W. Kattan, J.-P. Mulhall, H. Lilja, J.-A. Eastham. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(6):1935–7.

179. E. Spangler, C.-M. Zeigler-Johnson, M. Coomes, S.-B. Malkowicz, A. Wein, T.-R. Rebbeck. Association of obesity with tumor characteristics and treatment failure of prostate cancer in African-American and European-American men. *J Urol* 2007;178:1939–45.

180. M. Graefen, P.-I. Karakiewicz, I. Cagiannos, D.-I. Quinn, S.-M. Henshall, J.-J. Grygiel, et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(15): 3206–12.

[**181. M.-J. Zelefsky, M.-W. Kattan, P. Fearn, B.-L. Fearon, J.-P. Stasi, A.-M. Shippy Scardino** PTP retreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensitymodulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2007;70(2):283–7.

182. J.-M. Hannoun-Levi, A. Ginot, J. Thariat. L'antigène spécifique de prostate : modalités d'utilisation et interprétation *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 848–855

183. S.-J. Drouin, M. Rouprêt. Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate localisé : état des lieux. *Progrès en urologie* (2009) suppl. 1, S3-S7.

184. Standars, Options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique ; fédération nationale lutte contre le cancer (FNCLCC) et association française d'urologie (AFU).

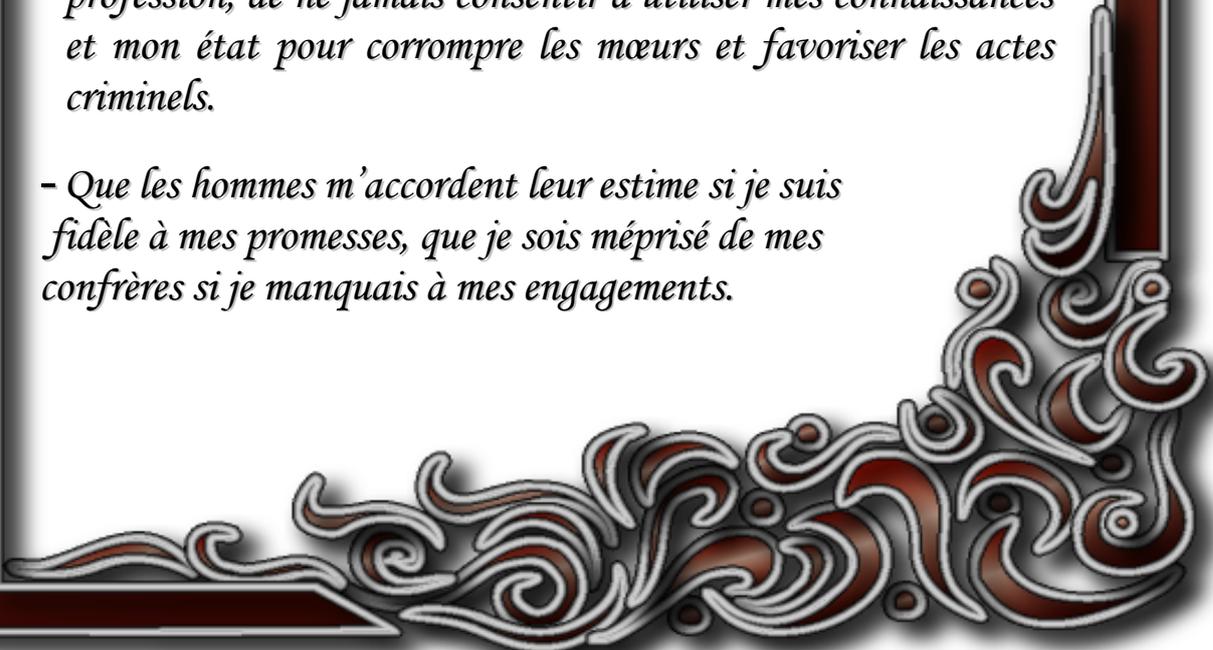
- 185. G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot.** Cancer de la prostate. Traitement, Encyclopédie Médico-Chirurgicale 18-560-A-14 (2004),
- 186. M.-V. Pliepich., K. Winter, M.-J. John, J.-B. Mesic, W. Sause, P. Rubin, et al.** Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radio-therapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 50 :1243-52
- 187. M. Bolla, L. Collette, L. Blank, P. Warde, J.-B. Dubois, R.-O., Mirimanoff et al.** Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study) : a phase III randomised trial. Lancet 2002 ; 360 :103-6.
- 188. M.-V. Pliepich, K. Winter, C.-A. Lawton, R.-E. Krisch, H.-B. Wolkov, B. Movsas, et al.** Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 61 :1285-95/
- 189. M. Bolla, G. Van tiennhover, T. Reijke, A. Van Den Bergh, Vander A. Meijden, P. Poortmans, et al.** Concomitant and androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation for locally advanced prostate cancer : 6 months versus 3 years ADT, results of the randomized EORTC phase III trial 22961. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 2007 ; 25.
- 190. M. Bolla, De Reijke ThM, G.-J. Van tiennhover, Van Den Bergh ACM, J. Oddens, P.M.P. Poortmans, et al.** Collette. Six-month concomitant and adjuvant hormonal treatment with external beam irradiation is inferior to 3-year hormonal treatment for locally advanced prostate cancer : results of the EORTC randomised Phase III trial 22961. Eur Urol Suppl 2008 ; 7 :3 (abstract no 186).

- 191. M. Bolla, L. Collette, G. Van tiennhover, P. Warde, Dubois JB, Mirimanoff ROM, Et al.** Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy. A phase III EORTC study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys Suppl* 2008; 72 :S30-1
- 192. A. Heidenreich, G. Aus, M. Bolla, S. Joniau, V.-B. Matveev, H.-P Schmid.** EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.
- 193. J. Anderson:** androgen-deprivation therapy-it's all a matter of timing. *Eur Urol* 2008 ; 53 :869-71
- 194. Maximum** androgen blockade in advanced prostate cancer :an overview of the randomised trials. Prostate cancer trialists' Collaborative group. *Lancet* 2000 ; 355 :149-8
- 195. M. Soulié, P. Beuzeboc, F. Cornud, P. Eschwege, N. Gaschignard, P. Grosclaude, et al.** Cancer de la prostate. *Progrès Urolo* 2007;17:1159-230.
- 196. B. Nair, T. Wilt, R. MacDonald, I. Rutks.** Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 :CD003506.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

شهادتي " والله على ما أقول

سرطان البروستاتا: التشخيص والطريقة العلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : سناء متقي

المزادة في 01 يناير 1982 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البروستاتا – سرطان – التشخيص – العلاج – المراقبة العلاجية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد عدناوي

مشرف

أستاذ في الطب الداخلي

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الجراثيم

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيد: أحمد عامر

أستاذ مبرز في أمراض المسالك البولية