

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	1
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	16
RAPPELS.....	18
I. ANATOMIE DE LA PROSTATE.....	19
A. Situations et Rapports de la prostate.....	19
B. ANATOMIE ZONALE.....	22
II. Histologie de la prostate.....	24
III. CANCER DE LA PROSTATE.....	28
A. EPIDEMIOLOGIE.....	28
1. Données Mondiales.....	29
2. Données marocaines.....	34
B. Facteurs de risque.....	36
1. Facteurs familiaux et hérédité.....	36
2. Age.....	39
3. Origine ethno-géographique.....	40
4. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance.....	41
5. Facteurs environnementaux, alimentaires, et autres facteurs.....	42
6. Facteurs de risque controversés.....	46
C. Les marqueurs biologiques.....	47
1. Prostate Specific Antigen (PSA).....	47
2. Autres marqueurs biologiques.....	49
D. Stratégie de diagnostic et de dépistage.....	53
1. Dépistage.....	53
2. Diagnostic clinique.....	54

a.	Signes fonctionnels.....	54
b.	Toucher Rectal (TR)	54
c.	Examen physique.....	55
3.	Diagnostic biologique	55
a.	Dosage du PSA total sérique	55
b.	Cinétique du PSA : Vitesse et temps de doublement	56
c.	Rapport PSA libre/PSA total	57
4.	Biopsie échoguidée de la prostate	57
a.	Indications	57
b.	Bilan prébiopsie	57
c.	Antibioprophylaxie	58
d.	Anesthésie.....	59
e.	Position du patient et Technique	59
f.	Biopsies initiales	60
g.	Deuxième série de biopsies	60
h.	Biopsies de saturation	61
i.	Biopsies ciblées	61
j.	Biopsies des vésicules séminales	62
k.	Résection transurétrale de la prostate (RTUP) à visée diagnostique.....	62
l.	Complications des biopsies prostatiques	62
5.	Etude anatomopathologique	66
a.	Classification histologique des tumeurs prostatiques (OMS 2016).....	66
b.	Les anomalies moléculaires.....	68
c.	Lésions pré-cancéreuses	72
d.	Adénocarcinome.....	75
e.	L'immunohistochimie	81
f.	Diagnostiques histologiques différentiels du CaP	85

g. En Pratique	86
6. Classifications	90
a. Classification TNM 2016	90
b. Classification pathologique (pTNM) *	92
c. Classification de D'Amico	93
7. Bilan d'extension	93
a. Échographie	93
b. IRM	94
c. Tomodensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne TDM-TAP	97
d. Tomoscintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au 99mTc	98
e. Tomographie par émission de positons (TEP-scan)	100
E. L'Arsenal thérapeutique	101
1. Surveillance de cancer de la prostate	101
a. Abstention-surveillance (Watchful Waiting)	101
b. Surveillance active	101
2. Prostatectomie totale (PT)	104
a. Rationnel	104
b. Voies d'abord	104
c. Préservation nerveuse	105
d. Curage ganglionnaire.....	105
e. Résultats oncologiques	106
f. Complications de la PT	106
3. La radiothérapie externe	107
a. Traitement du CaP par RT externe exclusive	107
b. Irradiation adjuvante ou de rattrapage	110
c. Irradiation palliative.....	111
4. Autres options thérapeutiques	111

a. La curiethérapie	111
b. L'Hormonothérapie	113
c. Les ultrasons focalisés à haute fréquence: HIFU	114
d. Cryothérapie.....	115
e. Traitement focal	117
f. La chimiothérapie	119
g. Nouvelles thérapies dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration.....	120
MATERIELS ET METHODES	122
RESULTATS	129
I. Résultats épidémiologiques	130
A. Incidence annuelle	130
B. Provenance	131
C. Couverture Sociale	132
D. Age.....	133
E. Antécédents personnels	134
1. Médicaux et Toxiques	134
2. Antécédents chirurgicaux	135
F. Antécédants Familiaux	135
II. Résultats cliniques	136
A. Circonstances de découverte.....	136
B. Motif de consultation	137
C. Le délai de consultation au CHU pour PEC	138
D. Examen clinique	138
1. Général.....	138
2. Toucher Rectal (TR)	140
3. Reste de l'examen somatique	142

III.	Résultats paracliniques	143
A.	Biologie.....	143
1.	Taux de PSA total.....	143
2.	Autres examens biologiques:	144
B.	Imagerie	145
1.	Echographie prostatique et Vésico-rénale.....	145
2.	L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	145
3.	La Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM-TAP).....	147
4.	La scintigraphie Osseuse.....	148
5.	La Classification TNM.....	149
IV.	Résultats Anatomopathologiques sur biopsies	150
A.	La Biopsie	150
B.	Score de Gleason.....	151
C.	Grade Group biopsique	152
V.	La Classification de D'AMICO.....	153
VI.	Résumé des données cliniques et paracliniques	154
VII.	La prise en charge thérapeutique	155
A.	Hormonothérapie.....	155
B.	Hormono-radiothérapie	155
C.	Hormono-chimiothérapie.....	156
D.	La Prostatectomie Radicale Retro-pubienne (PRR)	157
1.	Le score ASA	157
2.	Suites post opératoires	158
3.	Le curage ganglionnaire ilio-obturateur.....	158
4.	La classification pTNM	159
5.	Les lésions détectées sur la pièce opératoire	159
6.	Score de Gleason sur la pièce de prostatectomie radicale.....	160

7. Grade group sur la pièce de prostatectomie radicale	161
E. Autres traitements associés	162
VIII. Résultats Comparatifs	163
A. Corrélation entre le score de Gleason biopsique et celui de la prostatectomie radicale	163
B. Scintigraphie osseuse et histologie	167
C. Scintigraphie osseuse et taux de PSAt	167
D. Taux de PSAt et Histologie	167
DISCUSSION.....	168
I. Le profil de la population étudiée	169
A. Épidémiologie	169
B. Antécédents	170
II. Les Facteurs Cliniques.....	171
A. Le motif de consultation	171
B. Examen clinique	172
1. Examen général	172
2. TR	173
III. Les Examens Paracliniques	174
A. Biologie.....	174
1. Taux de PSA total.....	174
2. Autres examens biologiques:	175
B. Imagerie	176
1. Echographie prostatique et Vésico-rénale	176
2. L'Imagerie par Résonance Magnétique	177
3. La Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM-TAP).....	177
4. La scintigraphie Osseuse.....	179
IV. Classification TNM	180
V. Les données anatmopathologiques.....	181

A. Type histologique	181
B. Score de Gleason biopsique	181
C. Différenciation nucléaire	182
VI. La prise en charge thérapeutique	183
VII. Corrélations	185
A. Corrélation entre l’histologie et la scintigraphie	185
B. Corrélation entre le taux sanguin de PSA et la scintigraphie	185
C. Corrélation entre Score de Gleason biosique et celui sur pièce de PRR.....	186
D. Corrélation entre le taux sanguin de PSA et le score de Gleason biopsique	186
CONCLUSION.....	187
PERSPECTIVES	189
RESUMES.....	191
BIBLIOGRAPHIE.....	198

Liste des Figures

Figure 1: vue de profil montrant la topographie et les rapports de la prostate.

Figure 2 : vue postérieure montrant les rapports de la prostate.

Figure 3: Anatomie zonale de la prostate

Figure 4: Coupes histologiques de la prostate

Figure 5: Les glandes de la prostate

Figure 6: Incidence et décès par cancer dans le Monde en 2012

Figure 7 : Incidence et décès par cancer en France et Europe en 2012

Figure 8: variations mondiales de l'incidence du cancer de la prostate pour 1000 hommes

Figure 9: Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate.

Figure 10 : Biopsie prostatique échoguidée transrectale

Figure 11 : Matériels de réalisation de la BP

Figure 12 : Carottes biopsiques sur une mousse imprégnée de formol

Figure 13 : Voies de PI3K/PTEN/AKT et AR dans le cancer de la prostate. Le spectre des mutations se produit souvent de manière mutuellement exclusive.

Figure 14 : Translocations de gènes ETS dans le CaP. Les premières images d'essais d'une hybridation in situ montrant les translocations récurrentes les plus fréquentes dans le CaP

Figure 15 : Paysage de mutations du cancer de la prostate. Gènes significativement mutés dans un cancer primitif agressif de la prostate

Figure 16 : PIN haut grade

Figure 17 : Adénocarcinome. Les critères diagnostiques histologiques OMS 2016

Figure 18 : Aspect de glande prostatique selon sa différenciation

Figure 19–20 : Adénocarcinome de la prostate, selon le score de Gleason

Figure 21 : Images d'immunohistochimie d'ADK de la prostate, et de métastases osseuses.

Figure 22 : Coupe axiale d'IRM pelvienne montrant un CaP PI–RADS 2

Figure 23 : Coupe axiale d'IRM pelvienne montrant un CaP PI–RADS 3

Figure 24 : Coupe axiale d'IRM pelvienne montrant un CaP PI–RADS 5

Figure 25: Métastases osseuses sur une coupe scannographique du rachis(A) et du bassin(B).

Figure 26 : Exemples de métastases osseuses (face antérieure) à la scintigraphie

Figure 27 : répartition des malades selon leur couverture sociale

Figure 28 : Distribution des patients en fonction de leur tranche d'âge

Figure 29 : Antécédents Médicaux et Toxiques

Figure 30 : Répartition des patients en fonction des antécédents chirurgicaux

Figure 31: Répartition des patients en fonction des circonstances de découverte

Figure 32: Répartition des patients en fonction du motif de consultation

Figure 33: Répartition des patients selon leur score OMS de l'état général

Figure 34: Répartition des patients en fonction des résultats du TR

Figure 35: Répartition des patients selon leur stade clinique

Figure 36 : Répartition des patients selon les résultats du reste de l'examen Somatique.

Figure 37: Distribution des patients selon le taux de PSA

Figure 38: Répartition des patients selon les résultats des examens biologiques autres que le PSA.

Figure 39 : Répartition des patients selon les résultats de l'IRM pelvienne

Figure 40 : Répartition des patients en fonction de l'aspect de la prostate au scanner

Figure 41 : Répartition des patients en fonction des sites métastatiques au scanner

Figure 42 : Répartition des patients selon leur score de Gleason Biopsique

Figure 43: Répartition des patients selon leur grade group biopsique

Figure 44 : Répartition des patients selon la classification de D'AMICO

Figure 45 : Traitement chez les patients à CaP stade avancé

Figure 46 : Répartition des patients selon le score ASA

Figure 47 : répartition des patients selon leur score de Gleason sur pièce de PR

Figure 48 : Répartition des patients selon leur Grade group sur la pièce de prostatectomie Radicale.

Figure 49: Concordance entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce de Prostatectomie.

Figure 50: Age moyen de nos patients comparé à d'autres séries

Liste des Tableaux

- Tableau 1** : valeur prédictive positive du PSA pour le cancer de la prostate
- Tableau 2** : Classification histologique des Tm prostatiques (OMS 2016)
- Tableau 3** : Caractères histologiques plus fréquents dans l'ADK que dans de glandes bénignes
- Tableau 4** : Grade group OMS 2016
- Tableau 5** : caractères histologiques les plus fréquemment retrouvés au cours des lésions pseudo-néoplasiques bénignes que dans les vrais adénocarcinomes
- Tableau 6** : Calcul des tests de dépistage biologiques
- Tableau 7** : l'incidence annuelle de cancer de la prostate au CHU Hassan II
- Tableau 8** : Provenance des patients
- Tableau 9** : Score OMS de l'état général
- Tableau 10**: Sites métastatiques à la scintigraphie Osseuse
- Tableau 11**: Répartition des patients en fonction de la classification TNM
- Tableau 12** : Résumé des données cliniques et para-cliniques
- Tableau 13**: Echelle de risque d'anesthésie, Score ASA
- Tableau 14** : Répartition des patients en fonction des lésions anatomopathologiques détectées sur la pièce de PR
- Tableau 15** : Comparaison des scores de Gleason biopsiques et des pièces de prostatectomie radicale
- Tableau 16** : Distribution des patients selon leur score de Gleason biopsique et celui de la pièce de prostatectomie.
- Tableau 17** : Capacité diagnostique de la biopsie pour prédire le score de Gleason sur la pièce de PR en fonction du groupe de différenciation
- Tableau 18** : Motif de consultation des patients selon les différentes études.

Tableau 19 Etat général des patients selon les différentes études

Tableau 20 : Résultats du TR en fonction des différentes études

Tableau 21 : Taux de PSA_t selon les différentes études.

Tableau 22: Anomalies du bilan biologique selon les différentes études

Tableau 23: Résultats de l'échographie prostatique et vésico-rénale selon les différentes études.

Tableau 24: Sites métastatiques à la TDM-TAP selon les différentes études

Tableau 25: Résultats de scintigraphie osseuse pour chaque étude.

Tableau 26: Classification TNM selon les différentes études.

Tableau 27: Type histologique selon les différentes études

Tableau 28: Score de Gleason biopsique selon les différentes études

Tableau 29: Degré de différenciation tumorale selon chaque étude.

Tableau 30: Prise en charge thérapeutique selon chaque étude.

Tableau 31: Comparaison de la concordance des scores de Gleason biopsique et pathologique

Liste des abréviations

FDR	: Facteurs De Risque
CaP	: Cancer de la Prostate
PSA	: Prostate Specific Antigen
Fig	: Figure
BP	: Biopsies Prostatiques
TR	: Toucher Rectal
PRR	: Prostatectomie Radicale Retro-pubienne
PT	: Prostatectomie Totale
TUBA	: Troubles du Bas Appareil Urinaire
VS	: Vésicules Séminales
SBAU	: Symptômes du Bas Appareil Urinaire.
RTUP	: Résection Trans-Urétrale de la Prostate
ISUP	: International Society of Urological Pathology
HIFU	: High Intensity Focused Ultrasound
PSMA	: Prostate-Specific Membran Antigen
SS	: Survie Spécifique
SG	: Survie Globale
SG	: Score de Gleason
LRA	: Laparoscopie Robot Assistée
PTLRA	: Prostatectomie Totale Laparoscopique Robot Assisté
RT	: Radiothérapie
RCMI	: Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité
IMRT	: Intensity Modulated Radiation Therapy
CHHiP	: Conventional or Hypofractionated High Dose Intensity Modulated

Radiotherapy for Prostate Cancer

PROFIT	: Prostate fractionned Irridiation Trial
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
SWOG	: Soutwest Oncology Group
HT	: Hormonothérapie
ASCENDE	: Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated
HIFU	: High Intensity Focused Ultrasound
COLD	: Cryo On-Line Database
VTP	: Vascular-Targeted Photodynamic Therapy
FLA	: Focal Laser Ablation
HBP	: Hypertrophie Bénigne de la prostate
RAU	: Rétention Aigue des Urines
TVP	: Thrombose Veineuse Profonde
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
PEC	: Prise En Charge
ADK	: Adénocarcinome
PIN	: Prostatic Intraepithelial Neoplasia
ESUR	: European Society of Urogenital Radiology
ACR	: American College of Radiology
Pi-RADS	: Prostate Imaging -Reporting and Data System
SSRB	: Survie Sans Récidive Biologique
CRPC	: Cancer de la Prostate Résistant à la Castration
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulator

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme après 60 ans, exceptionnel avant 40 ans. C'est un véritable problème de santé publique ; il représente ainsi la 2^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme après 50 ans dans les pays développés.

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue de cette pathologie, cependant c'est un cancer essentiellement hormono-dépendant sous l'influence des androgènes. Il est souvent asymptomatique au stade précoce, et son diagnostic repose surtout sur le **toucher rectal** et le dosage du **Prostate-Specific Antigen sérique**. Mais seule la **biopsie avec étude anatomopathologique** qui permette un diagnostic de certitude et aussi de préciser le degré d'agressivité de la tumeur.

Pour l'imagerie, l'échographie prostatique peut mettre en évidence un processus tumoral, mais a surtout un intérêt pour guider les biopsies prostatiques trans-rectales ou trans-périnéales. L'IRM, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne et la scintigraphie osseuse réalisent le bilan d'extension locorégional et à distance du cancer de la prostate.

Ce cancer dispose de plusieurs moyens thérapeutiques dont les indications varient en fonction du stade évolutif de la maladie.

Ainsi notre travail est une étude rétrospective allant du 1^{er} Janvier 2012 au 31 décembre 2017 et a pour objectif d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, anatomopathologique, de tous les patients reçus au CHU Hassan II de Fès pour prise en charge d'un cancer la prostate.

Rappels

I. ANATOMIE DE LA PROSTATE

A. Situations et Rapports de la prostate : [4 ; 231], Figures (1 ; 2)

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

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

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

La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins (Figure 1). L'appareil génital est composé des testicules, des canaux déférents et des vésicules séminales. La prostate est dans une situation topographique particulière, puisqu'elle se trouve au niveau du bas appareil urinaire. Les conduits déférents naissent de l'épididyme de chaque testicule, pénètrent dans

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

Les vésicules séminales sont donc des réservoirs spermatiques (contenant du liquide spermatique et des spermatozoïdes) à paroi musculaire d'aspect bosselé en contact étroit avec la base prostatique et la face postérieure de la vessie (Figure 1).

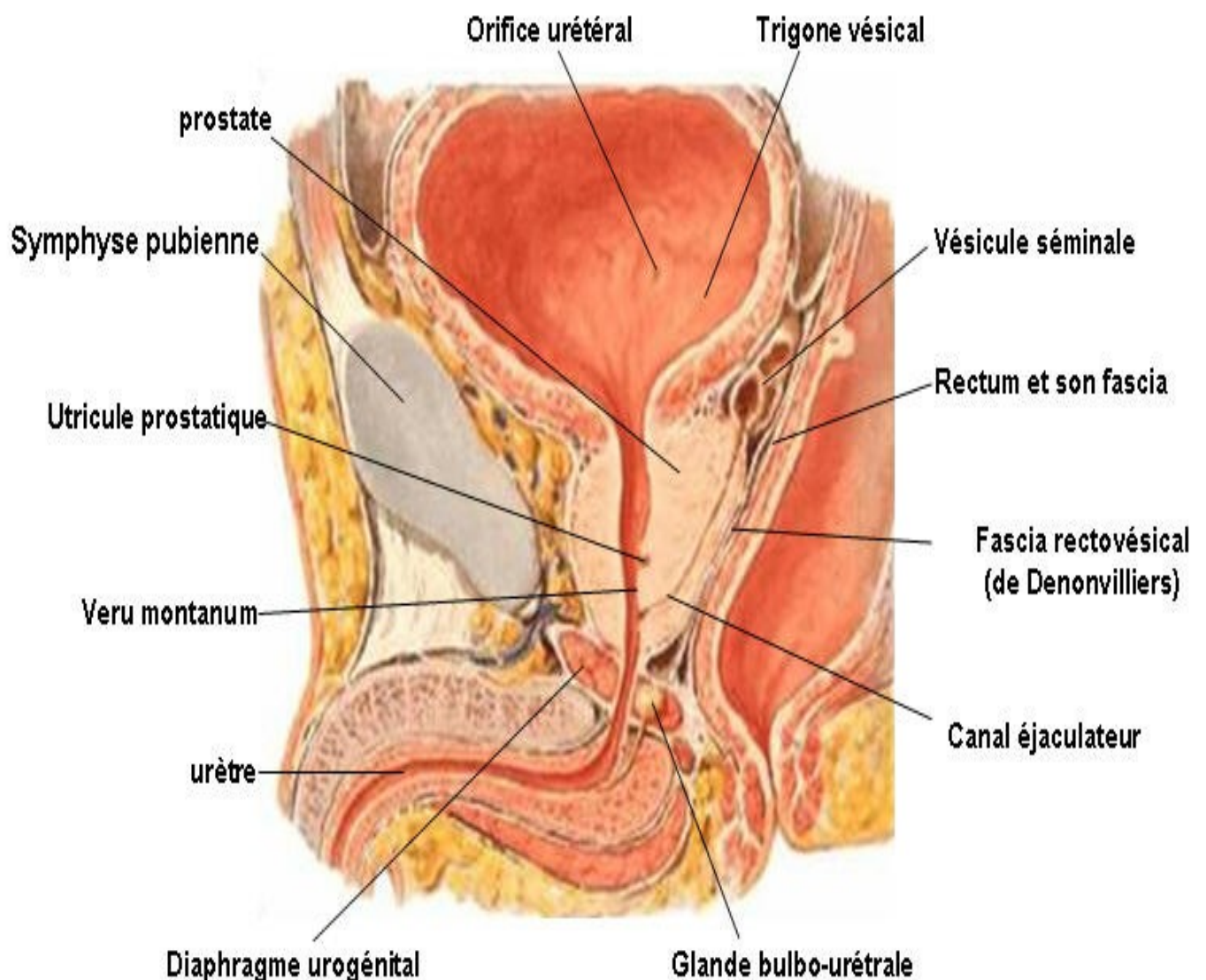


Figure 1 : vue de profil montrant la topographie et les rapports de la prostate.

(D'après Netter)

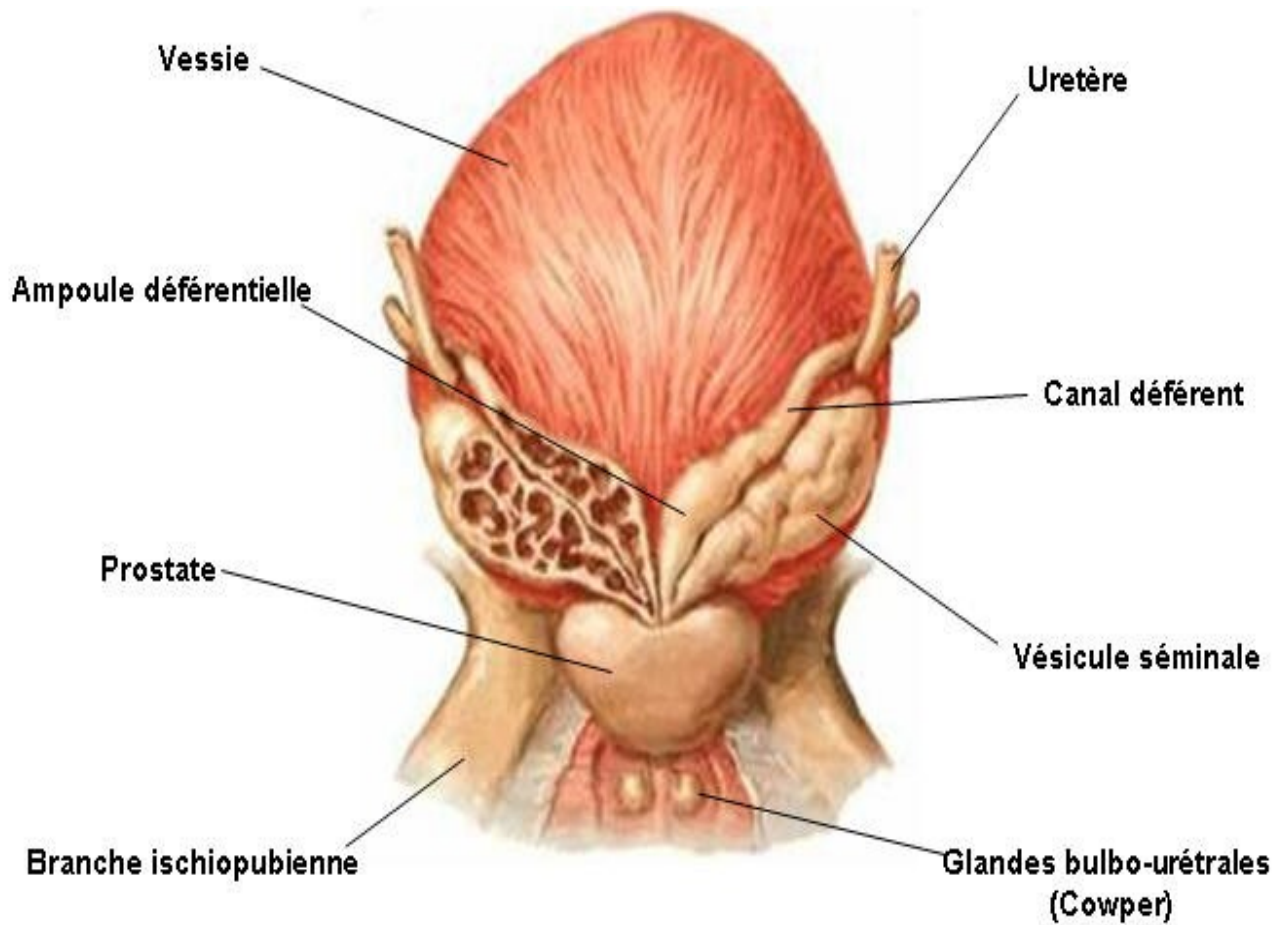


Figure 2: vue postérieure montrant les rapports de la prostate (D'après Netter).

B. ANATOMIE ZONALE: [1;2]_(Figure 3)

D'après plusieurs auteurs, MC Neal publia en 1968 sa première description de l'anatomie zonale de la prostate, puis une description complémentaire en 1978.

Les travaux anatomiques de MC Neal ont permis de différencier cinq zones prostatiques distinctes, à la fois sur un point anatomique et physiopathologique. L'urètre prostatique présente un angle de 120° vers l'avant à partir du veru montanum. La partie distale de l'urètre prostatique est recouverte, sauf en avant, par:

- **La « zone périphérique »**, qui se prolonge en entonnoir sur les faces latérales et postérieures de la glande. Cette zone représente les trois quarts du poids de la glande prostatique et est le lieu principal de survenu du cancer.
- **La partie proximale** de l'urètre prostatique est entourée par la **«zone centrale»**, ouverte en avant et s'insérant dans l'entonnoir de la zone périphérique. Cette zone centrale représente près du quart du tissu glandulaire mais n'est le siège que d'environ 10% des cancers.
- **Deux petits lobes prostatiques**, sont nichés autour de l'urètre à hauteur de son angulation dans **une zone appelée « zone de transition »**, au sein de laquelle se développent près du quart des CaP mais qui est surtout la zone de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate.
- **La plus grande partie de la face antérieure** de la prostate est constitué uniquement de tissu fibromusculaire sans glande.

La compréhension de cette anatomie zonale a permis le développement des biopsies prostatiques échoguidées en sextant, grâce à une meilleure discrimination des lieux de l'origine du cancer et de l'adénome de prostate.

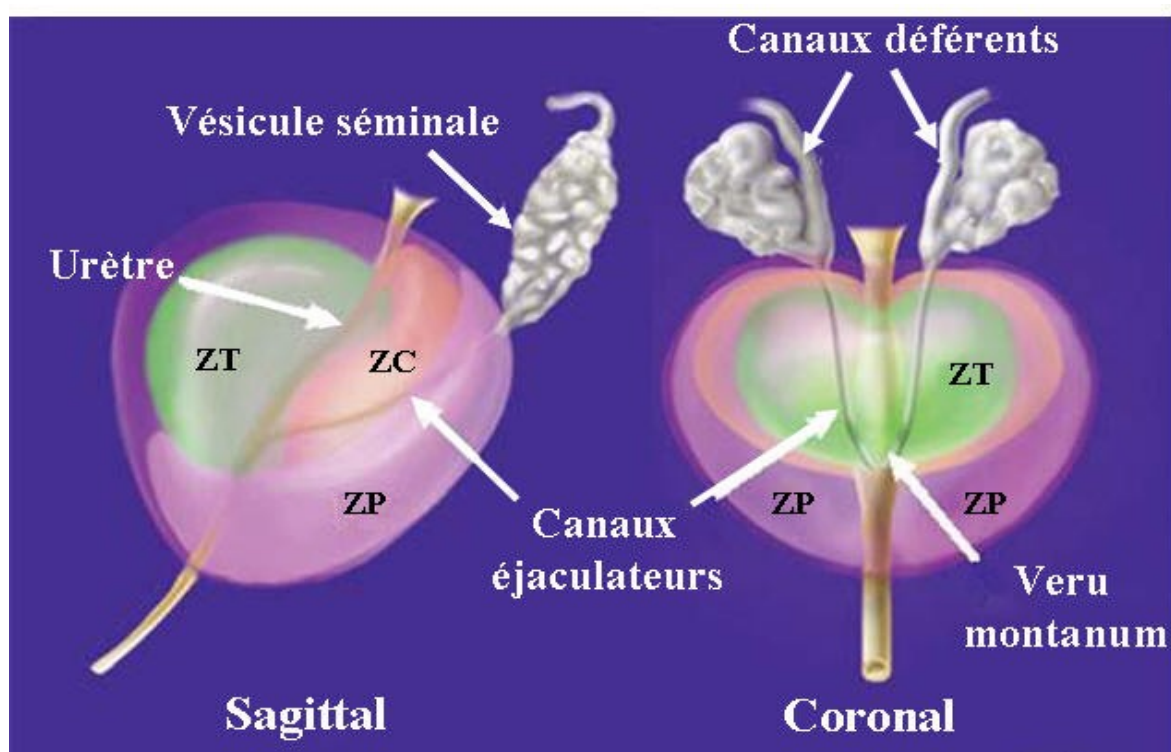


Figure 3: Anatomie zonale de la prostate (C: centrale; P: périphérique; T: transitoire)

II. Histologie de la prostate : [4 ; 204], [225]

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

- **Capsule prostatique** : Epaisse et blanchâtre, il s'agit du tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibro-élastique. Cette couche est absente au niveau de l'apex.
- **Glandes prostatiques** : (Figures 5 et 6)

La prostate comporte une cinquantaine de **glandes tubulo-alvéolaires** logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs; les glandes prostatiques sont réparties topographiquement en trois groupes de glandes concentriques : les glandes péri-urétrales internes, les glandes péri-urétrales externes et les glandes principales; ces dernières constituent la majeure partie du parenchyme (les 2/3) et assurent l'essentiel de la sécrétion prostatique; les glandes péri-urétrales internes s'ouvrent directement dans l'urètre alors que les glandes péri-urétrales externes et les glandes principales s'ouvrent par des canaux excréteurs dans les gouttières urétrales.

L'épithélium glandulaire comprend essentiellement des cellules sécrétantes de hauteur variable, prismatiques ou cubiques voire aplaties et quelques petites cellules basales de remplacement. L'étude au microscope électronique montre un appareil de Golgi développé, un ergastoplasme (REG) abondant, de nombreux lysosomes et grains de sécrétion au pôle apical; l'excrétion peut être mérocrine ou apocrine. Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormonodépendantes.

Dans la lumière des tubulo-acini, on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines,

appelés **sympexions**; à partir de la quarantaine, ces sympexions ont tendance à se calcifier on parle de calculs, de sable ou **lithiase prostatique**.

Le liquide prostatique est épais, blanchâtre, riche en acide citrique, en phosphatases acides (<= lysosomes), en protéines et glycoprotéines (fibrinolysine, albumine etc.), en zinc, magnésium et calcium.

Lors de l'éjaculation, l'innervation sympathique de la prostate provoque, comme pour les vésicules séminales, une contraction rapide et puissante des fibres musculaires lisses ayant pour conséquence l'évacuation importante et accélérée du liquide séminal dans l'urètre prostatique.

- **Stroma myo-élastique** : Caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif, le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est le plus élevé dans la zone périphérique et de transition et est faible dans la zone centrale.

L'**architecture histologique** est différente selon les zones anatomiques, le modèle utilisé est **celui de McNeil** :

- **La zone centrale** : les glandes sont grandes, tapissées d'un épithélium papillaire entouré d'un stroma peu dense, cette zone présente un stroma pauvre et n'est pas entourée de capsule, les fibres musculaires du stroma se continuent avec celle du fascia de Denonvilliers.
- **La zone périphérique** : ses glandes sont de petites tailles, sphériques, à épithélium lisse. Le stroma est plus dense et la capsule est d'une épaisseur de 0.5mm en moyenne.
- **La zone de transition** : les glandes sont de forme identique à celles de la zone de périphérique, mais sont moins nombreuses entourées d'un stroma plus dense.

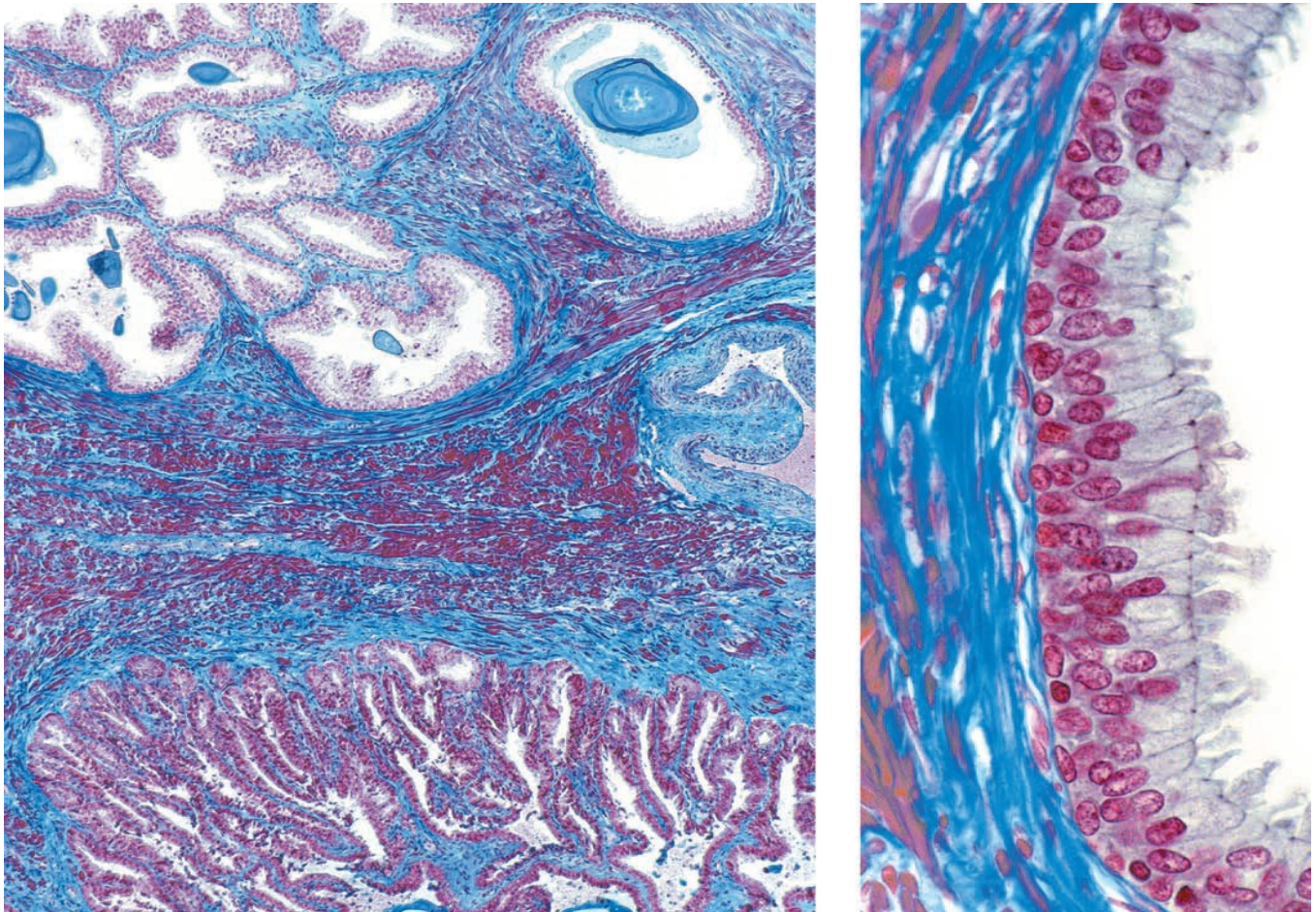


Figure 4 : Coupes histologiques de glande prostatique, montrant les glandes tubulo-alvéolaires de la prostate contenant des concrétions (sympexions), et séparées par du tissu fibromusculaire (septa) ,et un épithélium pseudo-stratifié de la prostate [204].

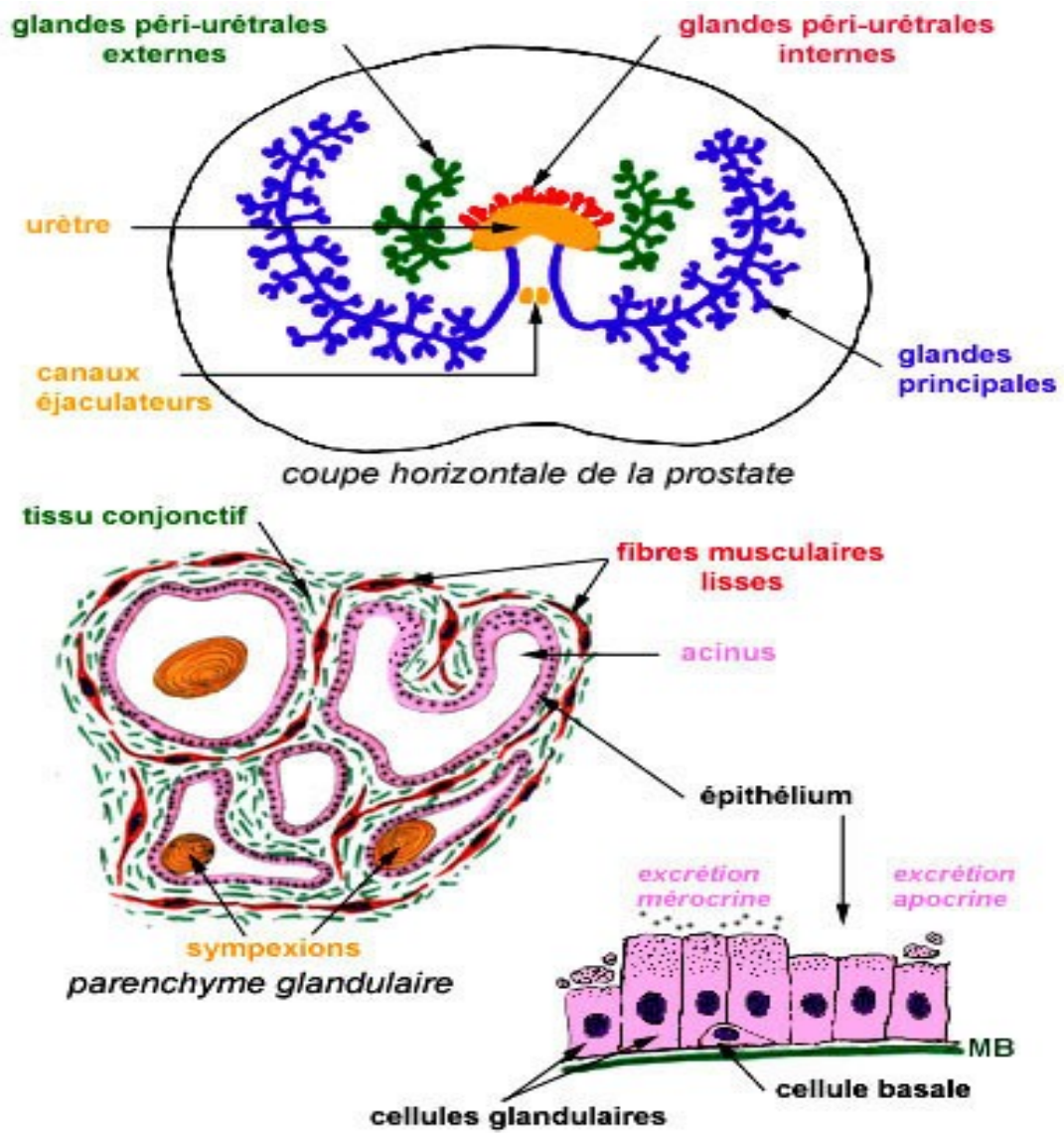


Figure 5: Les glandes de la prostate [225]

III. CANCER DE LA PROSTATE

A. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer de la prostate ne fait pas exception, il est aussi une maladie de l'homme âgé. L'âge médian au diagnostic est en train de se modifier, mais il reste proche de 70 ans [5]. Comme cela a été établi sur une population traitée de façon palliative aux États-Unis, le facteur pronostique largement prééminent est le score de Gleason. Le taux de décès spécifique des patients atteints d'un cancer de score de Gleason élevé, c'est à dire de mauvais pronostic, reste significatif quel que soit l'âge. L'histoire naturelle de la maladie ne semble donc pas dépendre de l'âge du patient [6]. Or, le cancer de la prostate est le plus souvent diagnostiqué sous une forme de mauvais pronostic dans la population âgée [7]. Parallèlement, il a été observé une diminution de la mortalité par cancer de la prostate durant la dernière décennie, diminution probablement multifactorielle, mais constante [8]. Mais cette baisse n'a pas été observée dans les mêmes proportions selon les classes d'âges, celles-ci étant moindres pour les classes d'âges les plus élevées. Et cette différence de diminution de mortalité entre les classes d'âges « jeunes » (moins de 70 ans) et « âgées » (plus de 70 ans).

1. Données Mondiales

➤ Incidence :

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique, avec plus de 899102 nouveaux cas/ans recensés en 2008 [9].

Ce cancer présente 3 caractéristiques épidémiologiques : variations selon les pays, selon l'origine ethnique et l'incidence croissante avec l'âge.

La plus grande incidence est observée en Australie/nouvelle Zélande par une incidence arrivant à 104.2/100000 suivi de l'Europe occidentale et l'Amérique du nord par des taux d'incidence de 93.1 et 85.6/100000 respectivement. Aux Etats-Unis, le cancer de prostate touche 16,15% des hommes, et le nombre de nouveaux cas par an est de 241 740 dont 28 000 décèdent de leur cancer [10]. En France le CaP est le plus fréquent des cancers:

16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28 % des cas chez l'homme.

Le nombre de nouveaux cas observés en 2011 s'élevait à 53 917 [11]. Après une forte augmentation de l'incidence entre 1980 (20 000 cas - 24,8/100 000 hommes/années) et 2005 (64 457 cas - 124,5/100 000) du fait de l'usage large du Prostatic Specific Antigen (PSA) depuis les années 1990 et de l'amélioration des moyens diagnostiques, on a observé une baisse très nette de celle-ci en 2011 (53 917 cas - 97,7/100 000). Cette diminution d'incidence s'est fait sentir initialement sur les classes d'âges les plus élevées, et s'explique par la réticence actuelle de la population et de certains médecins vis-à-vis du dépistage du cancer de la prostate, afin d'éviter le surdiagnostic de cancer indolent et leur sur-traitement [12]. Le taux d'incidence (standardisé monde) qui était à 124,5 cas pour 100 000 en 2005 est passé à 97,7 cas pour 100000 en 2011 [13].

La plus faible incidence est observée aux pays asiatiques (<5 par 100.000/an).

Actuellement, il est admis que le cancer prostatique est beaucoup plus fréquent chez la population de race noire. Une étude récente focalisée sur le profil épidémiologique de l'affection chez cette population a montré les résultats suivants : l'incidence dans L'Afrique subsaharienne est de 17.5/ 100000 variant entre 59.7/100000 en Afrique de sud et 5.1/100000 au Niger. Cette incidence est largement faible par rapport à l'incidence dans la population afro-américaine 159.6/ 100000 habitants ou dans les Caraïbes 71.1/100000 où deux pays présentait l'incidence la plus élevé dans le monde la Martinique 174 et les îles Barbades 140/100000. [14]

L'incidence en Afrique du nord est de l'ordre de 8.1/100000 en 2008. En effet, la Tunisie a une incidence de 11.5/100000 [15], l'Algérie à 11.2/100000 [16], l'Egypte à 5.7/100000 [17].

International Agency for Research on Cancer World: Male, all ages

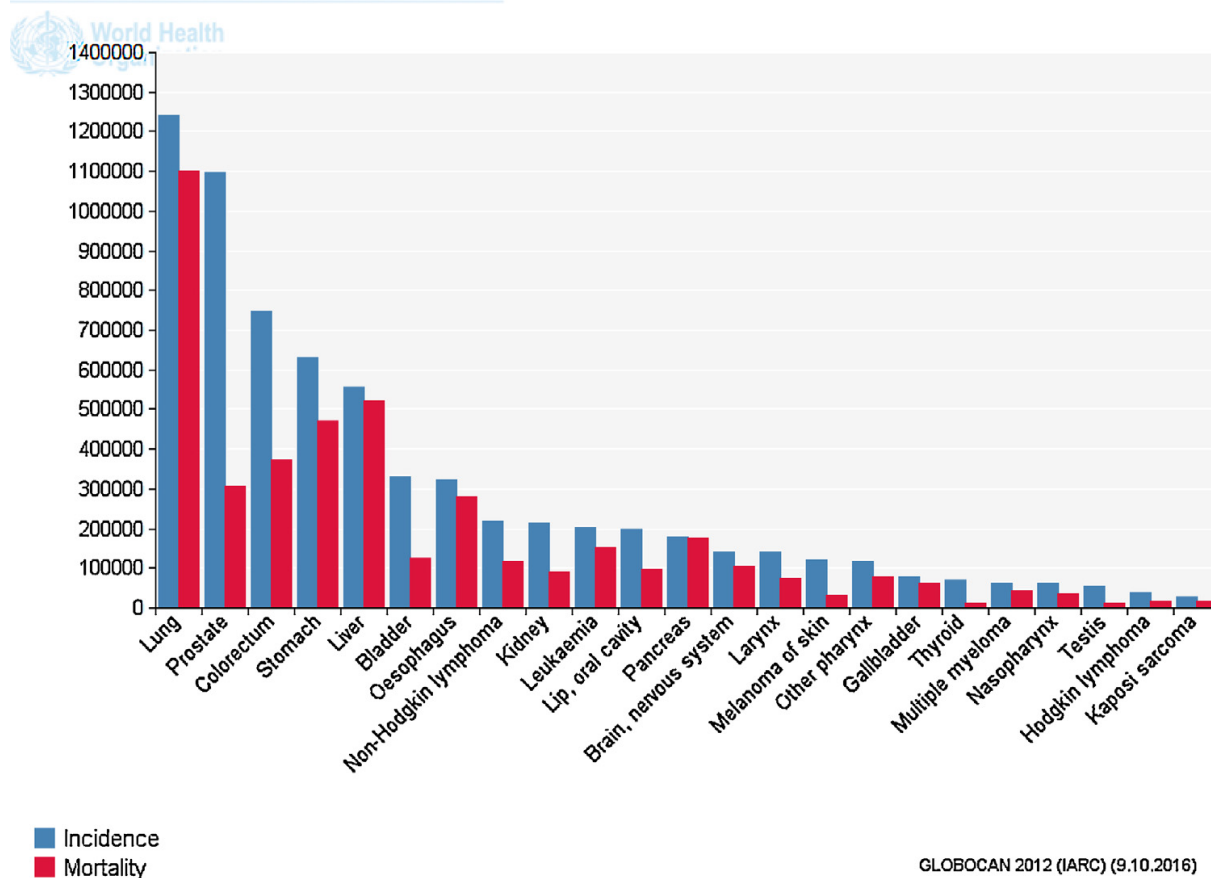


Fig 6. Incidence et décès par cancer dans le Monde en 2012 [18]

➤ **Mortalité**

Le cancer de la prostate était la cinquième cause de décès chez l'homme, dans le monde, en 2012 (307 481 cas), après les cancers du poumon, du foie, de l'estomac et colorectal [19] (Fig.8). La mortalité en 2008 a varié entre un taux d'incidence à 3/100000 en Asie centrale et 26.3/100000 dans l'Amérique de sud.

Passant par 15.4/100000 dans l'Europe du nord, 9.9/100000 dans l'Amérique du nord et 6.2 dans l'Afrique du nord [9]. Le cancer de la prostate représente maintenant la 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme en France (8893 cas, soit 7,5 % des décès par cancer en 2011) et en Europe, après le cancer du poumon (21 000 cas) et colorectal (9200 cas) [19] (Fig.7).

Plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans et plus d'un tiers après 85 ans en France en 2012, contrairement au cancer du poumon (50 % de décès avant 70 ans) [19–20].

Le taux de mortalité du cancer de la prostate est en constante diminution depuis les années 1990 (18/100 000 en 1990 contre 10,5/100 000 en 2011) [13].

Les causes de cette baisse sont obscures. La majorité est probablement due à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, notamment des formes métastatiques résistant à la castration. Il est cependant possible aussi que cette baisse s'explique par la précocité de la prise en charge initiale, à un stade carcinologique moins avancé. La fréquence des formes métastatiques est en effet en baisse depuis plusieurs années dans les pays qui pratiquent le dépistage individuel (diagnostic précoce) [21].

Aux Antilles françaises, l'incidence du CaP et sa mortalité sont plus élevées qu'en France métropolitaine (50 % des cas incidents masculins – 140/100 000), à l'inverse de toutes les autres localisations des cancers (tant chez l'homme que chez la

femme). Ceci est en lien avec l'origine ethnique africaine de la majorité de cette population insulaire et probablement la pollution environnementale au chlordécone [22].

En 2008 le taux de mortalité en Afrique subsaharienne par CaP a été de l'ordre 0.71, avec plus 280000 décès. Les Caraïbes ont compté 6500 décès avec un taux de mortalité de 0.41. Et 4600 dans la population afro-américaine avec un taux de 0.14. [14]

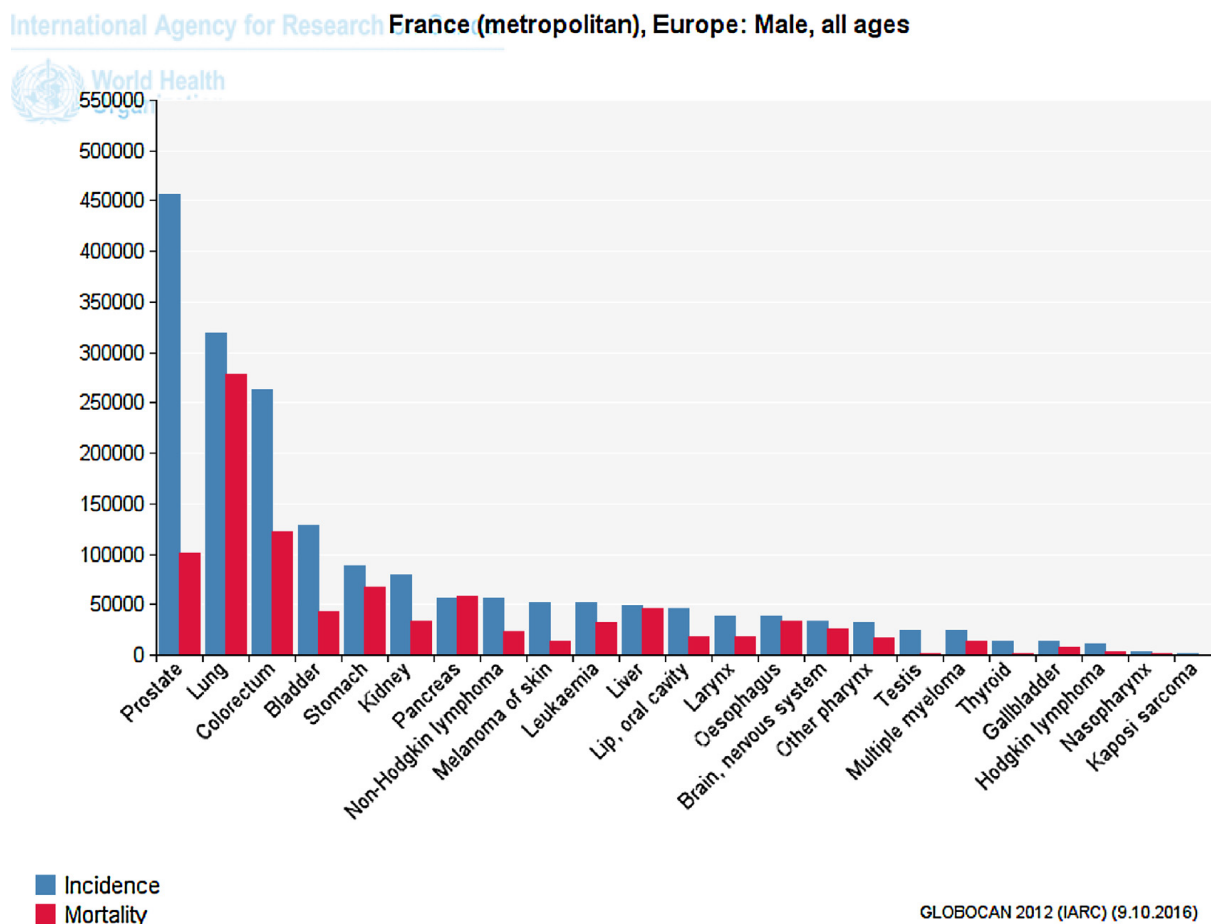


Figure 7 : Incidence et décès par cancer en France et Europe en 2012 [18]

2. Données marocaines :

Selon le registre de la région du grand Casablanca [23], reconnu comme référence à l'échelle nationale. L'incidence a été en nette augmentation sur les 3 années enregistrées pour atteindre 15.6/100000 habitant en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007.

Le registre des cancers de Rabat [24] édition 2012, a enregistré une incidence arrivant à 22.9/100000 habitant, avec 192 nouveaux cas entre 2006 et 2008.

À Fès, on ne dispose pas d'un registre, mais un travail réalisé à l'échelle du CHU par des anatomopathologistes. Ce travail a enregistré l'ensemble des cancers diagnostiqués et traités au sein du CHU et au sein des hôpitaux régionaux entre 2004 et 2010 [25].

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

Si on compare les données marocaines à celles mondiales, on retrouve que l'incidence du cancer prostatique au Maroc (15.6/100000) est largement inférieure à celle retrouvée dans les pays développés (104/100000 en Australie, 85/100000 en Amérique du nord) et dans les pays du Caraïbes (71/100000), comparable à l'incidence dans les pays de l'Afrique subsaharienne (17.5/100000), et un peu plus élevé que l'incidence dans les autres pays de l'Afrique du nord (11/100000).

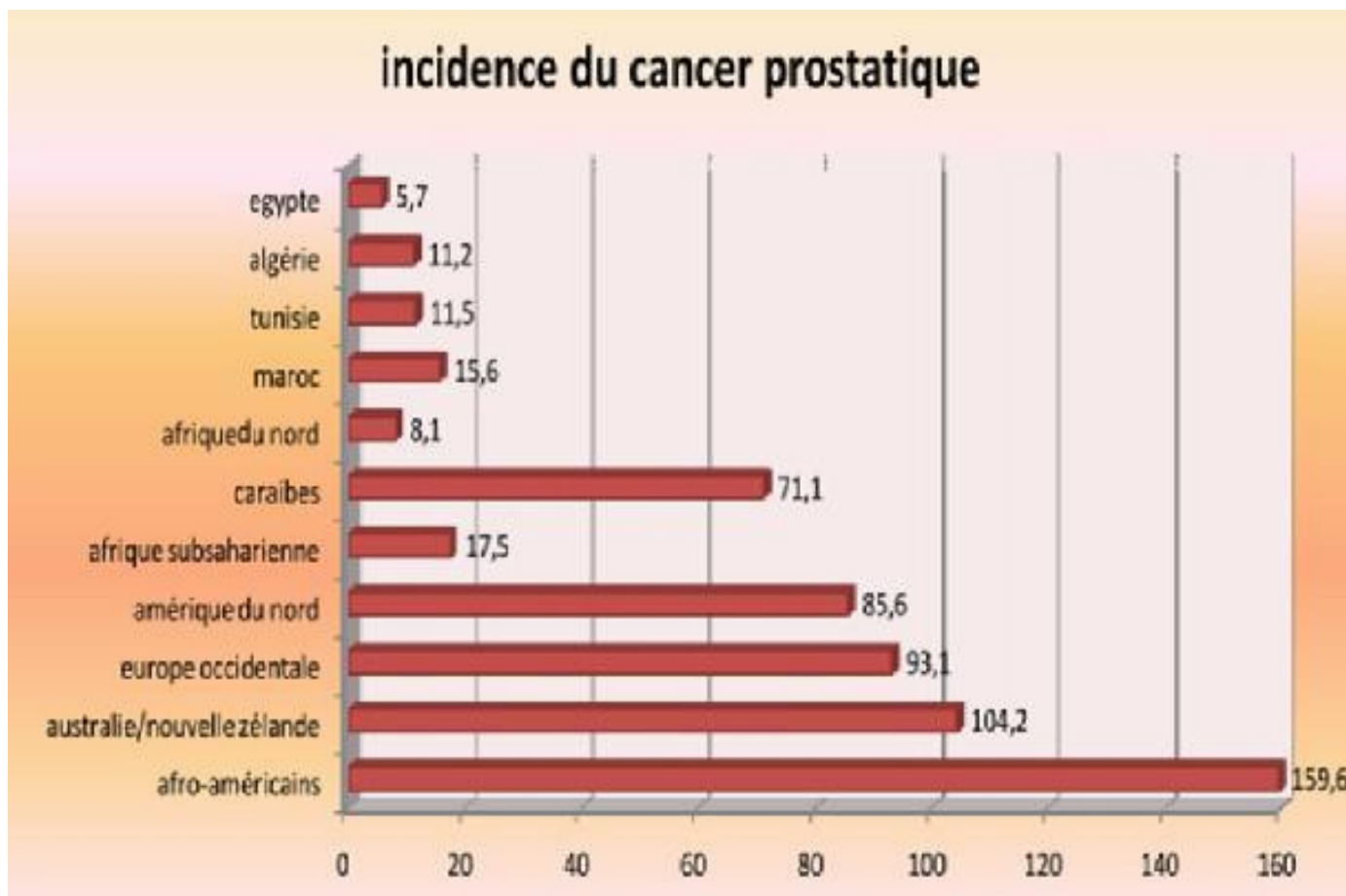


Figure 8 : variations mondiales de l'incidence du cancer de la prostate pour 100 hommes

- **Age de survenue du cancer de la prostate au Maroc**

Au Maroc, et selon le registre du grand Casablanca, l'âge moyen est de 70.4 ans avec un taux d'incidence maximal au-delà de 75 ans. Cette incidence est très proche de l'incidence retrouvée dans le registre de CHU de Fès arrivant à 69 ans, avec plus de 75% qui sont âgés entre 65 et 74ans.

B. Facteurs de risque :

Les seuls FDR actuellement identifiés avec certitude sont: l'âge, l'origine ethnique afro-antillaise et les facteurs de prédisposition génétique. [22]

D'autres FDR restent controversés devant la multitude d'études contradictoires.

1. Facteurs familiaux et hérédité :

a. Formes familiales :

Des formes dites « familiales », comportant au moins deux cas de cancer de la prostate dans la famille sont recensées dans 20 % des cas environ (13-26%) [26].

Parmi ces formes familiales, certaines sont liées à la fréquence de l'affection, ou encore à l'exposition des membres de la famille à un carcinogène commun, alors que d'autres sont véritablement des formes héréditaires susceptibles d'être transmises au cours des générations successives.

➤ **formes héréditaires**

La transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant, mais aussi sur un mode lié au sexe (chromosome X)

- **Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires** : Au sein des formes familiales, la reconnaissance d'une forme héréditaire est établie sur des critères stricts (d'après Cussenot) [5 ; 27]

Au moins trois apparentés du 1er degré atteints (père, fils ou frères), ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel).

Au moins trois cas en tenant compte de la transmission liée à l'X.

Deux cas de cancer de la prostate, diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)

- **Recommandations :**

Une consultation d'oncogénétique doit être proposée aux patients :

- de familles de cancer du sein et de l'ovaire ;
- ayant eu un cancer de la prostate agressif avant 50 ans (niveau 2a, grade A).

Il est souhaitable que les patients ayant un risque génétique élevé de cancer de la prostate aient une surveillance spécialisée (niveau 4, grade C).

- **Gènes de prédisposition :**

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate (HPC1). [28]

En Europe, en 1998 un locus de prédisposition nommé PCaP (pour gène prédisposant au cancer de la prostate / predisposing for cancer of the prostate) a été identifié dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43) [29,30].

Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23)...

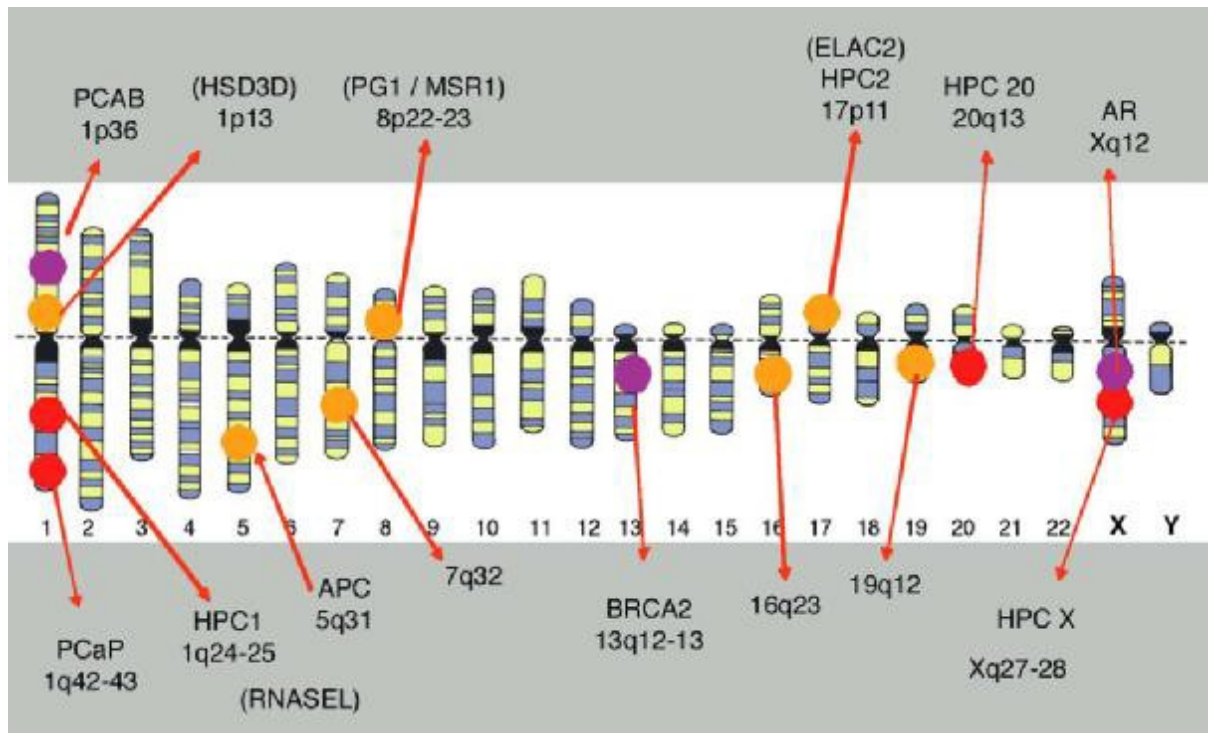


Figure 9 : Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate.

Il existe ainsi deux types de prédisposition génétique au CaP : La première, la plus fréquente, est multifactorielle. La seconde, ne concernant qu'une minorité de cancers de la prostate. Elle serait monogénique suspectée par un âge inhabituellement précoce de début de la maladie (avant 55 ans), ou de nombreux cas (plus de 3) de CaP ou d'autres cancers chez des parents proches [31].

La forme prédisposant multifactorielle concernerait plus de 95% des cancers de la prostate. Elle résulterait de la combinaison défavorable de variantes génétiques, fréquentes dans la population générale. Une dizaine de loci ou de gènes polymorphes a été identifiée. Ceux-ci sont associés à une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate et à un phénotype plus sévère de la maladie, notamment concernant l'évolutivité et la réponse au traitement.

L'augmentation du risque relatif par rapport à la population générale varierait de 1,5 à 3,5. Elle dépendrait également du nombre de parents de premier degré atteints.

Ainsi pour deux parents atteints, le risque relatif serait de 2, mais varierait de 5 à 11 pour plus de deux parents atteints [32,33].

La forme prédisposant monogénique concernerait, quant à elle, moins de 5% des cancers de la prostate. Ces formes constituent des entités particulières pour les quelles il faut rechercher spécifiquement des mutations du gène BRCA2 (5%), du gène HOXB13 (variant G84E) ou, à un moindre degré, du gène BRCA1, HPC1 (1q23-25) gène impliqué dans l'apoptose en codant l'enzyme pré-apoptotique RNaseL, PCaP, CAPB (1p36) et HPCX. La fréquence de ces gènes prédisposants dépendrait de la population étudiée.

Ainsi en France, le gène le plus fréquemment impliqué serait PCaP [34]. Il se situerait sur le chromosome 1 avec une transmission autosomique dominante. Il serait associé à un risque de développer un cancer de la prostate très important (plus de 80%). De plus, le phénotype de la maladie associé à ces gènes serait très particulier avec l'existence de plus de trois cas familiaux et un âge au diagnostic précoce, avant 65 ans voire 55 ans [35, 36].

D'autres gènes prédisposant pour des tumeurs, pourraient être impliqués, comme de façon isolée, des familles ont été décrites avec une ségrégation de mutation délétère des gènes BRCA2, ELAC2 (HPC2 région, 17p), MSR1 (8p22-23), ATM, BRIP1, MUTYH, PALB2, FLII, MSH2, MSH6 et PMS2 [31, 32].

2. Age :

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1% des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et plus de 75% des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans. Si l'on se reporte aux études autopsiques par tranches d'âge, les cancers « histologiques » suivent la même évolution mais avec une fréquence qui atteint 30% à 30 ans, 50% à 50 ans et plus de 75% après 85 ans. Les

statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100000 hommes au-delà de 65 ans.

La probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans [38].

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue, représentant 15% des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4% dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre [39].

Cela devrait encore s'accroître compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie.

3. Origine ethno-géographique :

L'origine ethnique tout d'abord, semble jouer un rôle important dans le cancer de la prostate. Ainsi, il a été montré aux USA que la population noire présentait un risque relatif de 1,6 par rapport à la population générale [41, 42].

À San Francisco (États-Unis), l'incidence du cancer de la prostate variait d'un facteur 6 entre les Américains d'origine chinoise et ceux d'origine africaine.

Les Américains d'origine africaine auraient une incidence de cancer de la prostate clinique plus élevée que les Américains d'origine européenne de niveau culturel et socio-économique identiques [Programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) du NCI ([National Cancer Institute)] dont l'incidence est la même que celle chez des Africains vivant au Nigeria ou à la Jamaïque. [BAQUET1991] [43,44].

En France, sont considérés à risque les hommes d'origine africaine ou antillaise [31].

Mais, le risque de cancer de la prostate serait moindre chez les hommes d'origine hispanique [42], et les Asiatiques.

D'autre part, la prévalence de la maladie serait plus importante aux USA et en Europe du Nord, en comparaison au Sud de l'Asie. Cependant, la migration d'une région de faible endémie vers une région de forte endémie rétablirait le risque de la population d'accueil, en termes de cancers cliniques [32]. Ceci suggère l'existence de facteurs exogènes notamment d'habitude de vie. Ainsi l'augmentation récente de l'incidence des cancers de la prostate en Asie pourrait être le fait de changement d'habitudes alimentaires, notamment avec l'adoption du <<Western Lifestyle>> (mode de vie européen ou américain) [45, 46].

4. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance :

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

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

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

L'aromatisation périphérique de la testostérone en oestrogène et l'augmentation du rapport ostéogène/testostérone au cours du climatère masculin suggèrent la possible d'implication des oestrogènes dans la carcinogenèse même si les données restent encore incomplètes et parfois contradictoires. En effet, le métabolisme des

oestrogènes en hydroxy-oestrogènes, composés génétoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), sous l'action du CYP1A1 CYP1B1 et CYP3A4 est en faveur d'un effet carcinogène de l'élévation des taux d'oestrogènes avec l'âge.

À l'opposé, l'activation du récepteur bêta des œstrogènes par des ligands SERM, régulant négativement le récepteur des androgènes comme la Tamoxifène , est à l'origine d'essai de prévention des cancers de la prostate

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate. Ceci concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

Le récepteur aux androgènes et le récepteur à la vitamine D exercent leurs effets en partie par le biais d'Insulines Growth Factor (IGF-1). L'activité d'IGF-1 au niveau de la prostate est régulée par des protéines de liaisons telles que IGF-binding protein 3 (BP-3) qui déterminent sa biodisponibilité. Cette dernière étant régulée négativement par les androgènes et positivement par les analogues de la vit D.

Le taux sanguin circulant d'IGF-1 est corrélé au risque de cancer de la prostate et certains polymorphismes du gène régulant la transcription d'IGF-1 sont corrélés au taux circulant [47-48].

5. Facteurs environnementaux, alimentaires, et autres facteurs :

Les observations épidémiologiques qui avaient montré l'incidence croissante des cancers de la prostate « cliniques » (symptomatiques) chez les populations migrantes de l'Asie vers les États-Unis ont été les premières à faire suspecter le rôle de facteurs d'environnement tels que l'alimentation dans la carcinogenèse prostatique.

L'hypothèse était que les Asiatiques migrants avaient changé de mode de vie en particulier alimentaire et que des facteurs carcinogènes pouvaient exister dans l'alimentation aux États-Unis ou encore que l'alimentation asiatique abandonnée par les migrants avait un effet protecteur, conduisant à une progression des cancers purement histologiques vers des cancers « cliniques».

Cependant pour ces facteurs, les études épidémiologiques ont parfois des difficultés à affirmer leur rôle compte tenu de la multiplicité des biais possibles.

Ceci explique les résultats parfois contradictoires rapportés pour un même facteur de risque [49,50].

a. Aliments à risque :

- La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température. [37,51]
- 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. [37,49]
- De même, la consommation de calcium et de produits laitiers est associée à un risque plus élevé de cancer.

b. Mesures hygiéno-diététiques

À ce jour, il n'existe aucun médicament capable de prévenir le risque de cancer de la prostate. En revanche, certaines mesures hygiéno-diététiques [52], utiles en prévention ou pendant le traitement, peuvent être rappelées aux patients.

- **L'arrêt du tabac** est conseillé. [37]
- **Le poids** doit être surveillé. Les patients atteints qui veillent à leurs apports alimentaires et pratiquent une activité physique régulière ont moins de risque de progression et de récurrence. Il est donc conseillé d'adopter un régime alimentaire équilibré enrichi en fruits et légumes. [37]
- La consommation de graisses saturées animales, issues de la viande rouge en particulier, est en corrélation avec une augmentation de la fréquence de ce cancer. Il est donc recommandé de **privilégier les huiles végétales**, en respectant un **équilibre** entre **oméga 3** et **oméga 6** [37].
- **Les antioxydants, β -carotènes** (provitamine A contenue dans les fruits et légumes comme les carottes ou les courges) et **lycopène** (présent essentiellement dans la tomate et la pastèque) [37, 53,54].
- **Phyto-estrogènes** : Les aliments à base de **soja**. Le soja est la seule source alimentaire d'isoflavones, qui réduisent l'expression des récepteurs androgéniques et estrogéniques. La faible incidence du cancer de la prostate dans la population asiatique suggère qu'une consommation de soja quotidienne est bénéfique. Toutefois, les études se contredisent [37, 51,55].
- **Polyphénols du thé vert** : Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (epigallocatechin-3-gallate - EGCG) et leur action antiproliférative est double propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement, [50] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate. Le thé vert ainsi que le difluorométhyl ornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.
- **Sélénium** : Ce microélément d'origine minérale est un composant de la

glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur [37,56]. Une prévention aux doses étudiées (200 µg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer.

- **Vitamine E:** La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme proapoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études. Dans une étude finlandaise chez des fumeurs, le risque de cancer de prostate était réduit de 32 % et la mortalité de 41 % par rapport au placebo, résultat confirmé par Eichholzer qui montre un risque plus élevé en cas de faible taux plasmatique de vitamine E [37, 53,57].

c. Les antécédents infectieux :

Comme la syphilis et les gonococcies jouent un rôle. Les études n'ont toutefois pas permis de conclure qu'un lien entre cancer et exposition aux prostatites existe [37].

- d. Un taux de testostérone élevé :** multiplie le risque de cancer prostatique [37].

e. Certains pesticides :

Ont été mis en cause comme le chlordecone (utilisé aux Antilles pour traiter les bananiers) ou le bromure de méthyle, retrouvé dans les insecticides et fongicides. L'exposition au cadmium a été également discutée ; elle entraînerait un léger excès de risque non significatif de cancer prostatique [58].

6. Facteurs de risque controversés :

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

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

De nombreuses méta-analyses ont montré que l'obésité et l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) pourraient augmenter le risque global de cancer de la prostate de façon modeste (2%). Plus précisément, il semblerait que l'obésité diminue le risque de cancer de bas grade. En revanche, elle augmenterait le risque de cancer de haut grade et de mortalité par cancer de la prostate. Ceci serait en partie lié à la diminution des taux de testostérone et de SHBG et à une augmentation du taux d'œstrogènes chez les obèses [45, 46].

Il semblerait que le rôle de l'obésité androïde avec augmentation du périmètre abdominal soit prépondérant [45].

Certaines études ont montré que l'augmentation de l'IMC était corrélée à une diminution des taux de PSA sanguin, probablement par hémodilution. Ainsi pour certains auteurs, l'excès de risque de mortalité spécifique et de tumeurs de haut grade serait lié à un retard au diagnostic, par diminution de la sensibilité des PSA et par des difficultés à l'exécution du toucher rectal chez les obèses [46, 60].

Il semblerait que le syndrome métabolique, sur les mêmes bases que l'obésité, soit associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate. La plupart des études retrouvent une augmentation du risque variant de 50 à 90%.

Cependant, d'autres montrent une diminution du risque associé à ce syndrome.

Il est à noter que ces résultats divergents pourraient être en partie le fait de la multitude des critères définissant le syndrome et de leurs analyses partielles dans les études [45].

Enfin, le diabète serait associé dans la grande majorité des études, à une diminution du risque de cancer de la prostate, d'environ 20%. Ceci pourrait s'expliquer par la diminution des taux d'insuline à long terme dans le diabète et donc des taux d'IGF 1, mais la physiopathologie liant les deux maladies n'est pas claire [45, 61].

C. Les marqueurs biologiques :

1. Prostate Specific Antigen (PSA)

- **Introduction :**

Le PSA n'est sécrété théoriquement que par la prostate, il existe en principe dans le sperme où il joue son rôle de liquéfaction du coagulum séminal. Sa fraction circulante dans le sang est un million de fois plus faible.

C'est un marqueur d'organe mais il est largement utilisé dans la prise en charge du cancer de la prostate en matière de dépistage, de diagnostic, de surveillance et de pronostic.

- **La découverte du PSA :**

La protéine a été décrite pour la première fois par Flocks en 1960 et a été utilisée pour la recherche de marqueur de sperme chez les femmes violées. Ce n'est qu'en 1970, que Ablin a isolé la protéine telle que connue jusqu'à nos jours.

En 1980, Papsidero a détecté le PSA à des taux très élevés au cours des cancers métastatiques de la prostate. Mais ce n'est qu'en 1987 que l'utilisation du PSA a été standardisée en tant que marqueur tumoral [62].

- **Origine :**

Le PSA est sécrété quasi exclusivement par les cellules épithéliales sécrétoires des acini de la prostate et en moindre quantité par les cellules épithéliales des glandes périurétrales, les glandes salivaires et mammaires.

Une élévation du taux de PSA peut être observée parfois au cours des cancers du sein ou encore dans les hépatites.

Il s'agit d'une glycoprotéine de la famille des kallikreines, son poids moléculaire est de l'ordre de 33KD, et sa demi-vie de 2,2 à 2,3 jours. Le gène de PSA est sous dépendance androgénique.

Le PSA est sécrété par le tissu prostatique pour liquéfier le sperme, faciliter la mobilité des spermatozoïdes ainsi que la dissolution de la glaire cervicale.

- **Différentes formes :**

Dans le sang, 30% du PSA circule sous forme libre alors que 70% est lié aux protéines sanguines. Toutes les formes sont dosables.

La forme libre est augmentée en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate alors que l'augmentation de la forme liée est souvent en rapport avec un cancer.

En effet, il existe une corrélation inverse entre le rapport PSA libre/PSA totale et le risque du cancer. Plus ce rapport est augmenté, plus il est lié à une HBP alors que le risque du cancer est élevé si le rapport est diminué.²³

Cette corrélation est d'autant plus forte que l'âge est inférieur à 64 ans et le taux de PSA est compris entre 4 et 10 ng/dl.

- **Utilisation :**

Le PSA est un marqueur d'organe et non de pathologie. Ses concentrations peuvent être augmentées au cours de plusieurs situations, notamment les infections urinaires, les prostatites et les biopsies prostatiques. Alors que le toucher rectal,

l'éjaculation et l'activité physique sont responsables d'une élévation modérée.

Une valeur seuil est attribuée au PSA pour recommander des biopsies prostatiques. Cependant, la valeur prédictive positive est très faible, et plus on diminue la valeur seuil, plus on augmente la probabilité de diagnostiquer des cancers à pronostic favorable voire indolent [63].

Tableau 1: valeur prédictive positive du PSA pour le cancer de la prostate [63]

Valeurs du PSA (ng.ml ⁻¹)	Valeurs prédictive positive (%)
1,00 à 1,9	0,75
2,00 à 2,9	1,20
3,00 à 3,9	12,55
4,00 à 10	23,53

2. Autres marqueurs biologiques [5, 62]

De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer au sein d'une population atteinte de CaP les formes agressives des formes non agressives.

Une revue de la littérature de l'ICFuro s'appuyant sur une stratégie bibliographique systématique, une analyse critique des données analytiques et cliniques, l'avis argumenté des experts du groupe de travail sont disponibles sur le site www.uofrance.org.

- **Les formes dérivées du PSA :**

- **Pro-PSA** : C'est une préprotéine de 261 acides aminés, précurseur direct du PSA.
- **BPSA** : isoforme du PSA associé fréquemment à l'HBP et donc utile pour le diagnostic différentiel parfois difficile à faire.

- **PCA3 :**

Gène non codant surexprimé dans 95% des cancers de prostate. Son ARNm, retrouvé dans les urines après massage prostatique endorectal, est 66 fois plus important en cas de cancer que dans le tissu prostatique normal.

Le test diagnostique consiste soit à une détection directe des cellules cancéreuses porteuses du gène PCA3, soit le signal tumoral est rapporté au signal épithélial (ARNm urinaire du PCA3/ ARNm urinaire du PSA). ce qui détermine le score PCA3.

Un score >35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate, avec une meilleure spécificité et sensibilité que le PSA total seul.

- **Human Kallikrein 2:**

De la même famille que le PSA, sa surexpression a été rapportée au cours des cancers prostatiques.

- **Densité du PSA:**

Utilisée en cas de volume prostatique augmenté : il s'agit du rapport de la concentration du PSA par le volume prostatique retrouvé à l'échographie endorectal. Un résultat supérieur à 0.15ng/ml/cm³ est évocateur du cancer.

- **Phi** : Test sanguin

$$PHI = [-2]pro-PSA / PSA libre \times \sqrt{PSA total}$$

Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une

biopsie prostatique (BP), à une surveillance active ou à une prostatectomie totale (PT) (niveau de preuve élevé). Valeur ajoutée par rapport aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques), (niveau de preuve élevé). Intérêt pronostique dans la pratique clinique à considérer au regard de sa valeur discriminante (OR = 3–5).

- **4Kscore** : Test sanguin

Combinaison dans un algorithme de résultats de 4 kallikréines et de données cliniques. En attente d'accréditation Clinical.

Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve élevé). Permettrait la prédiction de l'agressivité tumorale sur pièce de PT (niveau de preuve intermédiaire).

Pouvoir discriminant similaire à celui de l'index PHI et supérieur à celui du PSA total. Intérêt en pratique clinique limité en raison de l'absence de données suggérant l'indépendance du 4Kscore par rapport aux variables clinico-pathologiques conventionnelles.

Chez les patients candidats à une PT : valeur pronostique de métastases tardives, supérieure au PSA total (niveau de preuve faible).

- **MiPS (PCA3 +T2score)** :

- **Score PCA3** : concentration de l'ARN du PCA3 / PSA
- **T2 score** : concentrations des ARNm TMPRSS2 : ERG / PSA

Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve faible). Valeur discriminante élevée et valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles (niveau de preuve faible). Impact clinique limité car le caractère « indépendant » par rapport aux autres variables conventionnelles n'a pas été évalué.

Chez les patients potentiellement candidats à une PT : prédiction de cancer agressif, sans que le caractère « indépendant » de cette valeur soit démontré.

- **Oncotype DX (GPS)** : Test tissulaire (PT ou BP) [5, 62]
 - Signature moléculaire de **17 gènes** (12 spécifiques du cancer et 5 de référence)

Permettrait la reclassification des patients candidats à une surveillance active (SA). Cette valeur discriminante est indépendante des variables cliniques conventionnelles (niveau de preuve intermédiaire) et pourrait conférer une valeur ajoutée à ces mêmes variables (niveau de preuve faible).

Valeur pronostique de la progression biochimique après prostatectomie totale (niveau de preuve faible).

- **Prolaris** : Test tissulaire (PT ou BP) [5, 62]
 - Signature moléculaire de **46 gènes** (31 spécifiques du cancer et 15 de référence)

Permettrait de prédire la progression biochimique à 10 ans après prostatectomie, chez les patients à risque clinique faible (niveau de preuve intermédiaire).

Valeur pronostique de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans après traitement conservateur.

- **Decipher** : Test tissulaire (PT) [5, 62]
 - Signature moléculaire de **22 gènes**

Valeur pronostique indépendante en termes de survenue de métastases après PT ou après progression biochimique ou après radiothérapie adjuvante (niveau de preuve faible). Permettrait de prédire la progression biochimique et la mortalité spécifique du cancer de la prostate (niveau de preuve faible). L'impact clinique est toutefois limité

par la faible amplitude de cette discrimination et par l'absence de données ayant démontré sa valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles et par rapport aux nomogrammes existants.

D. Stratégie de diagnostic et de dépistage

1. Dépistage

Le dépistage de masse du cancer de la prostate (donc aveugle), par exemple en proposant seulement le dosage du Prostatic Specific Antigène (PSA) à tous les patients, n'est pas recommandé. En effet, outre l'agressivité de la tumeur prostatique, il faut être capable d'estimer correctement la probabilité de survie individuelle du patient pour être certain qu'il bénéficiera d'un diagnostic du cancer de la prostate.

Le diagnostic individuel, à l'inverse, est recommandé et décidé après une explication claire des bénéfices/risques de cette approche. Il est basé sur l'association du toucher rectal et du dosage de PSA total sérique.

L'Association française d'urologie (AFU) préconise de réaliser ce diagnostic précoce individuel chez les hommes âgés de 50 à 75 ans, en bon état général et ayant une espérance de vie estimée \geq à 10-15 ans. Il peut être proposé plus tôt dès 45 ans en cas de facteurs de risques ethniques (afro-antillais) ou familiaux.

Le rythme de surveillance actuel est annuel, mais pourrait être augmenté à 2 ans[5].

L'European Association of Urology (EAU) recommande d'adapter le rythme des consultations en fonction des résultats du 1^{er} dosage de PSA de référence : 2^e dosage de PSA entre 2 et 4 ans si le taux de référence est > 1 ng/mL, à 8 ans si le taux de référence est < 1 ng/mL [77]. Il peut y avoir un intérêt à poursuivre le diagnostic précoce individuel, au-delà de 75 ans, chez des patients ayant peu de comorbidités et dont le traitement précoce d'un éventuel cancer de la prostate apporterait encore un

bénéfice en termes de survie [78]. La question de la poursuite de la prise en charge au-delà de 75 ans se pose également chez les patients en surveillance active pour un cancer de la prostate.

2. Diagnostic clinique :

a. Signes fonctionnels

A un stade précoce, le cancer de la prostate est asymptomatique et sa découverte peut être fortuite.

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

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

b. Toucher Rectal (TR) :

Le toucher rectal permet au clinicien d'examiner la prostate et de palper sa morphologie, sa taille et sa structure à travers la paroi rectale. Une prostate tumorale a une consistance plus dure que la prostate normale et peut être nodulaire. D'autres causes peuvent néanmoins provoquer l'induration prostatique: calculs prostatiques, prostatite, fibrose post-opératoire, ou bien infarctus prostatique. L'absence d'induration au toucher rectal n'exclut pas la présence d'un cancer.

Le toucher rectal permet aussi de connaître l'extension locale de la tumeur

prostatique. Cependant, le taux de détection est inférieur à celui obtenu par le dosage du PSA seul ou avec les modalités combinées. En revanche, il est complémentaire au dosage du PSA sérique et peut augmenter le taux de détection de cancer de la prostate [79], notamment chez les patients dont le PSA est inférieur à 10ng/ml.

Le bilan biologique doit être effectué à distance du toucher rectal pour éviter les faux positifs [80].

Un TR suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et est une indication de biopsies prostatiques (BP) quelle que soit la valeur du PSA.

c. Examen physique

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

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

3. Diagnostic biologique :

a. Dosage du PSA total sérique :

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

Son dosage reste un meilleur prédicteur du CaP que le TR ou l'échographie transrectale (TRUS) [81]. En effet des niveaux élevés de PSA indiquent une plus grande probabilité de CaP. Néanmoins beaucoup d'hommes peuvent héberger

CaP en dépit d'un faible taux de PSA sérique [81,82].

Ainsi à un seuil de 4ng/ml, elle est sensible dans 72.1%, spécifique dans 93.2% et sa valeur prédictive positive est de 25.1%. Ce seuil est parfois diminué afin d'améliorer la spécificité au cancer dans certaines études.

Combinée au TR, la valeur prédictive positive est améliorée. Ainsi, quand le toucher rectal est normal, la VPP pour des concentrations de PSA inférieur à 4ng/ml, entre 4–10ng/ml et supérieur à 10ng/ml est respectivement de 9%, 37% et 48%. Ces valeurs sont de l'ordre 27%, 67% et 85% si le toucher rectal est anormal [83].

b. Cinétique du PSA : Vitesse et temps de doublement

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

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

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

Le calcul du PSADT se fait à partir de nomogrammes, le plus utilisé étant celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [82, 84].

c. Rapport PSA libre/PSA total :

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

Ce test n'a pas d'intérêt en première intention. Il est réservé aux patients avec un PSA entre 4 et 10 ng/mL, chez qui une première série de biopsies était normale et pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies [82].

4. Biopsie écho-guidée de la prostate :

a. Indications :

La réalisation d'une série de biopsies prostatiques est indiquée en cas de suspicion clinique et/ou biologique de cancer de prostate, chez des hommes ayant une probabilité de survie \geq à 10 ans ou dont le traitement du cancer apporterait un bénéfice en termes de survie.

b. Bilan prébiopsie :

Cette étape a un double objectif : informer le patient et diminuer le risque de complications. L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies et doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation et les complications éventuelles des biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications allergiques (latex, Lidocaïne®, antiseptiques, antibiotiques), hémorragiques (troubles innés ou acquis de la coagulation par prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires) ou infectieuses (antécédents de prostatites, infection symptomatique de l'appareil urinaire

ou génital, facteurs de risque de résistance aux quinolones) repose sur l'interrogatoire.

Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant par antivitamine K peut être considéré comme élevé. L'aspirine à faible dose au long cours n'est pas une contre-indication à la réalisation des biopsies (niveau de preuve 2). Les risques sous clopidogrel, ticagrélor, dabigatran et rivaroxaban n'ont pas été étudiés et il est recommandé de les arrêter ou les substituer en vue des biopsies (accord professionnel).

Il est recommandé d'éliminer, par un interrogatoire ciblé, une possible infection urinaire. L'utilité d'un examen cytbactériologique des urines (ECBU) systématique n'est pas scientifiquement prouvée. Son seul intérêt reste médico-légal.

c. Antibioprophylaxie :

Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de BP (grade A).

Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacin 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandés en une prise unique par voie orale, 1 à 2 heures avant la réalisation de l'acte (niveau de preuve 2). En cas d'allergie, d'intolérance ou de résistance aux quinolones, l'option alternative est la ceftriaxone [85]. En cas de facteur de risque de résistance aux quinolones, l'antibioprophylaxie adaptée au prélèvement rectal semble diminuer le risque d'infection [86,87].

Cependant, aucune comparaison à grande échelle n'a été réalisée entre l'antibioprophylaxie probabiliste et adaptée à l'écouvillonnage rectal.

L'écouvillonnage rectal préalable à la réalisation des biopsies n'est pas recommandé en routine. L'antibioprophylaxie de l'endocardite n'est plus systématique en cas d'interventions urologiques [85]. Il n'y a pas d'indication à traiter systématiquement par antibiotique plusieurs jours un patient ayant une biopsie de prostate.

d. Anesthésie

Une anesthésie locale par bloc périprostatique de lidocaïne à 1 % est recommandée (niveau de preuve 1) [88]. La voie endorectale échoguidée avec l'utilisation d'une aiguille 22 G est la technique de choix. L'instillation intrarectale de gel anesthésiant est moins efficace que le bloc périprostatique (niveau de preuve 1). L'analgésie au mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'Azote (MEOPA) est possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers représentant moins de 10 % des actes : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale, voie d'abord périnéale. Les facteurs ayant fait décider d'une anesthésie générale ou locorégionale doivent être précisés dans le dossier médical.

e. Position du patient et Technique :

Les patients sont habituellement placés en position couchée sur le coté gauche, le genou et les hanches fléchis selon un angle de 90 degrés. Le postérieur doit être aligné avec le bord de la table pour faciliter la manipulation de la sonde et du pistolet biopsique sans obstruction. Selon que le chirurgien est droitier ou gaucher et selon sa préférence, le patient peut être allongé sur le côté droit ou en position de lithotomie.

Les biopsies doivent être pratiquées sous contrôle échographique avec une aiguille 18 Gauge.

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

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

f. Biopsies initiales :

Le schéma en sextant n'est plus approprié du fait d'un taux de détection inférieur de 30 % par rapport aux autres schémas étendus. En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma standard étendu de 12 prélèvements est recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume inférieur à 40–50 cm³, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies) (niveau de preuve 3). L'option de réalisation d'un schéma de biopsies initiales de plus de 12 prélèvements n'augmente pas significativement le taux de détection (niveau de preuve 1). En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies ciblées complémentaires doivent être réalisées. En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique T2c à T4), deux prélèvements dans chaque lobe suffisent (accord professionnel).

g. Deuxième série de biopsies :

En cas de suspicion persistante de cancer de prostate après une première série de biopsies négative, une deuxième série de BP peut être indiquée. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Le schéma à suivre lors d'une deuxième série de biopsies n'est pas validé.

h. Biopsies de saturation :

Elles ne sont pas recommandées en routine. Si des études suggèrent que les biopsies de saturation par voie transrectale (18 prélèvements ou plus) réalisées en première intention permettent d'optimiser la détection du CP, avec un taux de détection de cancer variant de 40 à 51 %, d'autres études n'ont pas confirmé leur intérêt[88]. Le taux de détection en cas de deuxième série de biopsie est d'autant plus élevé que le nombre de prélèvements réalisés lors du schéma initial est réduit et que le volume prostatique est élevé. Les cartographies biopsiques tridimensionnelles de la prostate par voie transpérinéale sont réalisées avec un repérage échographique endorectal, une grille de curiethérapie, des aiguilles type Tru-Cut 14 et nécessitent une anesthésie générale ou locorégionale. Elles s'associent à un taux de rétention aiguë d'urines élevé d'environ 10 %. La plupart des études publiées ont inclus des patients ayant une suspicion persistante d'un cancer de prostate et au moins une série de biopsies négative ou dans le cadre de protocoles de thérapie focale. Chez les patients ayant eu une première série de biopsies négative, le taux de détection est de 36 % avec une majorité de cancers antérieurs [89].

i. Biopsies ciblées :

En cas de deuxième série de biopsie, une IRM est indiquée notamment à la recherche de cancers de localisation antérieure (grade B) [90]. Aucune étude prospective randomisée publiée n'a validé l'intérêt d'une IRM systématique avant une première série de biopsie et cette stratégie peut se heurter à des limites de ressources liées à l'accès à l'IRM, à la formation des radiologues à l'IRM prostatique et au coût. Néanmoins, plusieurs études ont montré que l'IRM multiparamétrique avant une première série de biopsie permet d'augmenter la détection des cancers significatifs et/ou agressifs (score de Gleason ≥ 7) grâce à la réalisation des biopsies ciblées sur

les zones suspectes [91, 92]. Le meilleur schéma correspondrait à la combinaison des biopsies systématisées et des biopsies ciblées en cas d'anomalies suspectes à l'IRM avec une meilleure détection et une meilleure qualité d'échantillonnage [93,94]. L'échographie est l'examen de référence pour la réalisation des biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM, soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM–échographie [95–96]. Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles, elles nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique et ne sauraient pour le moment être proposées systématiquement en routine pour des raisons de coût et de disponibilité [97,98].

j. Biopsies des vésicules séminales :

Les indications de biopsies des vésicules séminales (VS) sont réduites du fait de la performance de l'IRM pour le bilan local. Elles peuvent être réalisées en cas de cible IRM, si le résultat est susceptible de modifier l'attitude thérapeutique.

k. Résection transurétrale de la prostate (RTUP) à visée diagnostique :

La RTUP n'est pas recommandée comme méthode diagnostique pour le cancer de la prostate (grade A). Des biopsies ciblées sur une anomalie à l'IRM dans la partie antérieure de la glande sont recommandées [90,99].

l. Complications des biopsies prostatiques:

Les infections urinaires symptomatiques constituent le premier motif d'hospitalisation après BP. Leur fréquence est d'environ 5 %, avec 3 % d'infections fébriles [100]. Le risque d'infection est lié au nombre de biopsies réalisées [101]. La prise en charge repose sur une bi-antibiothérapie par voie parentérale associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside. Une hospitalisation doit être envisagée.

Les autres complications rapportées après BP sont les suivantes [102] :

- Hémospermie 37 %
- Hématurie macroscopique 23 %
- Hématurie nécessitant une hospitalisation 0,4 %
- Rectorragie 3 %
- Infections fébriles 3 %
- Épididymite 0,7 %
- Rétention aiguë d'urines 0,2 %
- Majoration des SBAU ≈25 %

➤ La Prostatectomie radicale :

La PT est indiquée pour le contrôle local d'un CaP localisé. Ses indications sont celle du traitement curatif d'un cancer de prostate localisé ou localement avancé. La PT est envisageable dans les tumeurs de risque faible, elle est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée dans les tumeurs de haut risque avec la possibilité d'un traitement multimodal associé [132].

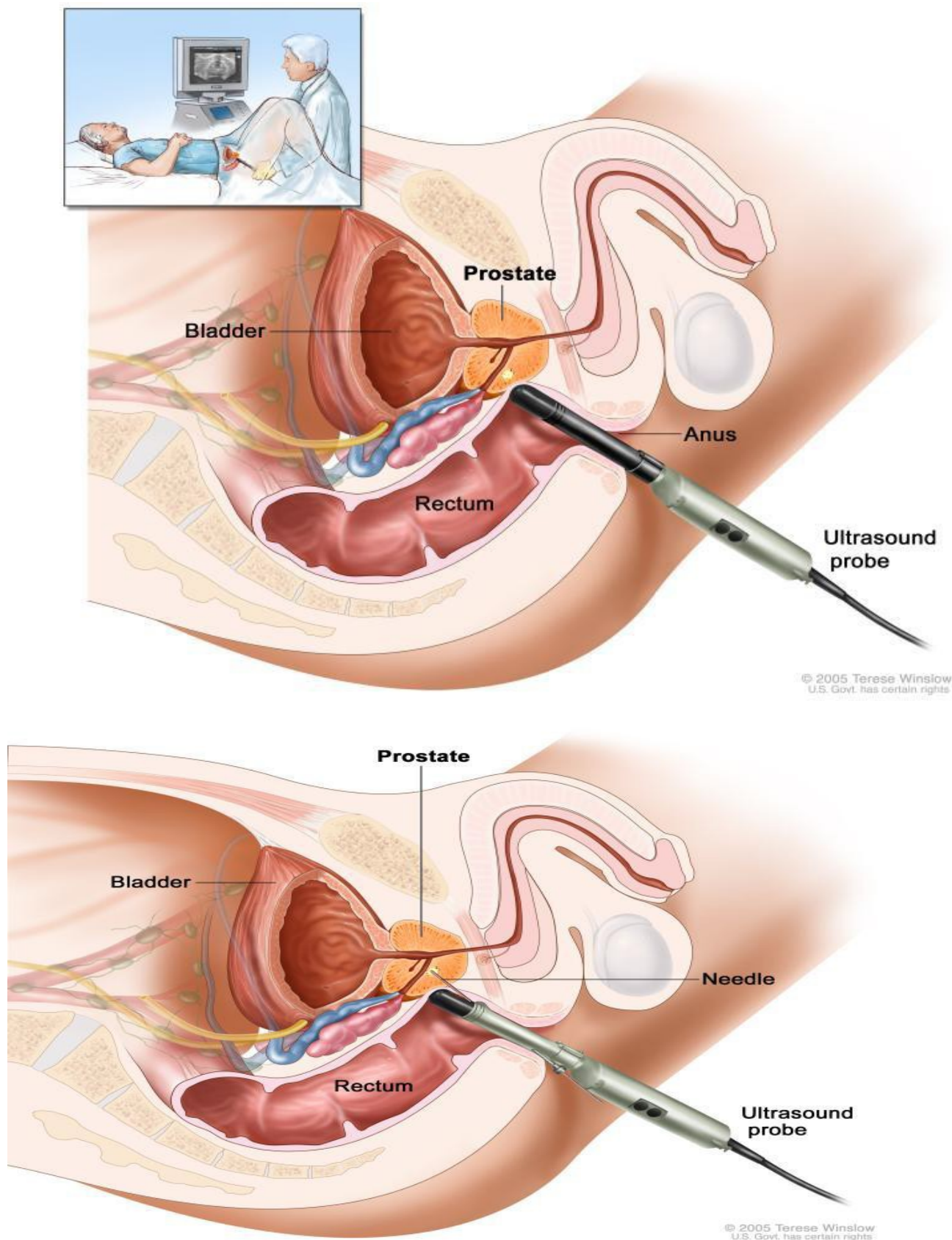


Figure 10 : Biopsie prostatique échoguidée transrectale

5. Etude anatomopathologique :

a. Classification histologique des tumeurs prostatiques (OMS 2016) :

On en distingue sept (07) groupes :

Tableau 2 : Classification histologique des Tm prostatiques [216]

Groupes	Types
Tumeurs épithéliales	<ul style="list-style-type: none"> • Néoplasies glandulaires • Adénocarcinome acineux: <ul style="list-style-type: none"> - atrophique, pseudo-hyperplasique, microkystique, spumeux, mucineux ou colloïde, sarcomatoïde, à cellule géante pléomorphe, à cellule en forme de bague à chaton . • Néoplasie intra-épithéliale prostatique haut grade. • Carcinome intra canalaire • Adénocarcinome canalaire : <ul style="list-style-type: none"> - cribriforme, papillaire, solide. • Carcinome urothélial • Néoplasies squameuses : <ul style="list-style-type: none"> - carcinome adénoquameux, carcinome à cellule squameuse. • Carcinome baso-cellulaire
Tumeurs neuroendocrines	<ul style="list-style-type: none"> • Adénocarcinome à différenciation neuroendocrine • Tumeur neuroendocrine bien différenciée • Carcinome neuroendocrine à petite cellule • Carcinome neuroendocrine à grande cellule
Tumeurs mésenchymateuses	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur stromale à malignité potentielle incertaine • Sarcome stromal • Leiomyosarcome

	<ul style="list-style-type: none"> • Rhabdomyosarcome • Leiomyome • Angiosarcome • Sarcome synovial • Tumeur myofibroblastique inflammatoire • Ostéosarcome • Sarcome pléomorphe indifférencié • Tumeur fibreuse solitaire • Tumeur fibreuse solitaire maligne • Hémangiome • Tumeur à cellule granuleuse
Tumeurs hématolymphoïdes	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome B à grande à cellule diffus • Leucémie lymphoïde chronique/ Lymphome à petites cellules • Lymphome folliculaire • Lymphome du manteau • Leucémie myéloïde aigue • Leucémie lymphoblastique B/ Lymphome
Tumeurs diverses	<ul style="list-style-type: none"> • Cystadénome • Néphroblastome • Tumeur rhabdoïde • Tumeurs germinales • Adénocarcinome à cellule claire • Mélanome • Paragangliome • Neuroblastome • Tumeur neuroendocrine bien différenciée
Les localisations secondaires : Métastases	

b. Les anomalies moléculaires :

Comme tous les cancers, le cancer de la prostate est une maladie génétique, provoquée par l'activation d'oncogènes et l'inactivation de suppresseurs de tumeurs. Suite à l'introduction récente de technologies de séquençage de nouvelle génération, la liste des altérations génomiques connues dans le cancer de la prostate s'est rapidement étendue, notre compréhension des bases moléculaires de la maladie s'est accrue et la remarquable hétérogénéité génétique qui puisse être à la base du caractère clinique variable des cancers de la prostate a été révélée. [216]

Les études sur le premier séquençage du génome entier ont révélé des réarrangements complexes. Comparé au cancer de la prostate avancé, il existe relativement peu de mutations ponctuelles récurrentes dans le cancer de la prostate localisé.

Certains gènes et certaines voies de signalisation du cancer (par exemple les voies de PI3K, Myc et P53) sont altérés dans le cancer sporadique de la prostate, tandis que d'autres (par exemple la voie de RAS/ RAF/ MAPK) présentent des signes de dérégulation peu évidents. [216]

Les altérations de la voie PI3K (parmi les voies les plus fréquemment altérées dans les cancers chez l'Homme) surviennent approximativement dans 25–70 % des cas avec une prévalence plus élevée dans les tumeurs métastatiques.

Des délétions et mutations ponctuelles inactivatrices de PTEN, des lésions activatrices par amplification et mutations ponctuelles de la voie PIK3CA / AKT1 ; des mutations ponctuelles, des sites d'épissure, une amplification du gène AR ; sont plus fréquemment retrouvées dans le CaP. [216] Fig.15

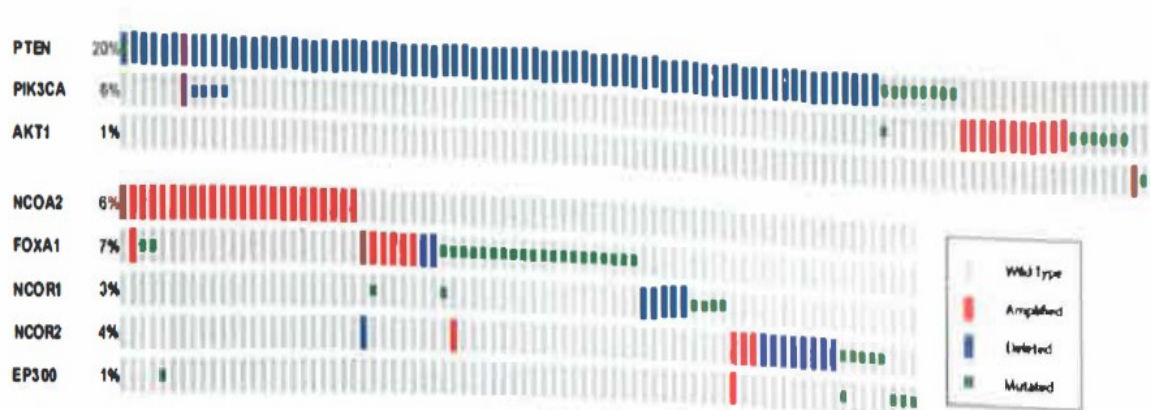


Fig. 3.19 PI3K/PTEN/AKT and AR pathways in prostate cancer. The spectrum of mutations often occur in a mutually exclusive manner.

Fig.13 : Voies de PI3K/PTEN/AKT et AR dans le cancer de la prostate.

Le spectre des mutations se produit souvent de manière mutuellement exclusive.

[216]

Des fusions géniques récurrentes de membres de la famille ETS des facteurs de transcription oncogéniques surviennent dans la plupart des cancers de la prostate, la fusion TMPRSS2-ERG étant la plus fréquente.

Plusieurs gènes régulés par des androgènes ont été identifiés comme partenaires de fusion en 5'; d'autres membres de la famille ETS qui servent de partenaires en 3' comprennent ETV1, ETV4, ETV5 et FLI1. [216]

La prévalence des réarrangements ETS varie de 27% à 79% dans les échantillons de prostatectomie radicale et de biopsie, et les membres de la famille ETS favorisent la néoplasie de la prostate dans plusieurs modèles.

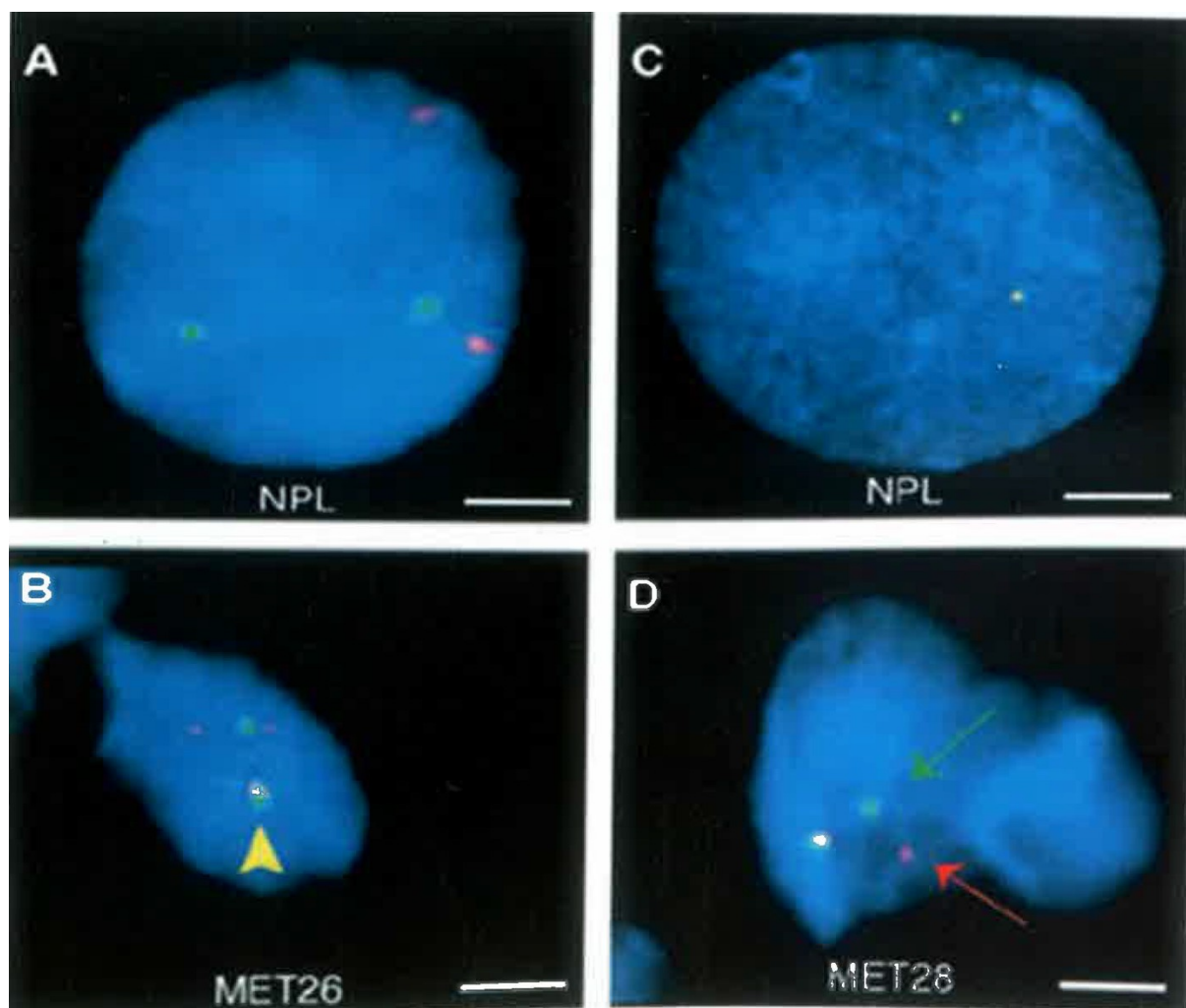


Fig.14: Translocations de gènes ETS dans le CaP. Les premières images d'essais d'une hybridation in situ montrant les translocations récurrentes les plus fréquentes dans le CaP [216]

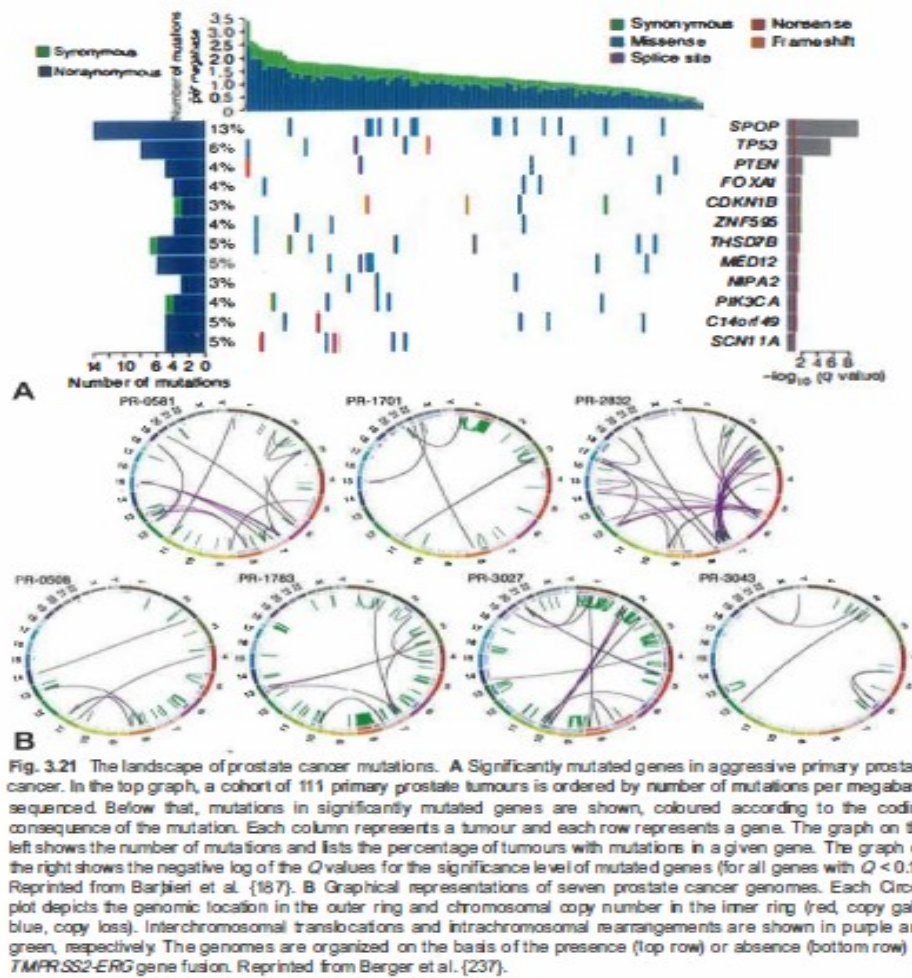


Fig.15 : Paysage de mutations du cancer de la prostate. Gènes significativement mutés dans un cancer primitif agressif de la prostate. [216]

Fig.15–A : sur ce graphique, une cohorte de 111 tumeurs primitives de la prostate est classée par nombre de mutations par mégabase séquencée. En dessous, les mutations dans les gènes significativement mutés sont représentées, colorées en fonction de la conséquence codante de la mutation. Chaque colonne représente une tumeur et chaque ligne représente un gène. Le graphique de gauche indique le nombre de mutations et répertorie le pourcentage de tumeurs présentant des mutations dans un gène donné. Le graphique sur la droite montre le log négatif des valeurs *Q* pour le niveau de signification des gènes mutés (pour tous les gènes avec *Q*

<0.1). [216]

Fig.15–B : Représentations graphiques de sept génomes de cancer de la prostate. Chaque graphique de Circos décrit l'emplacement génomique dans l'anneau externe et le nombre de copies chromosomiques dans l'anneau interne (rouge, gain de copie; bleu, perte de copie). Les translocations interchromosomiques et les réarrangements intrachromosomiques apparaissent respectivement en violet et en vert. Les génomes sont organisés sur la base de la présence (rangée supérieure) ou de l'absence (rangée inférieure) de translocation des gènes TMPRSS2–ERG. [216]

c. Lésions pré-cancéreuses :

➤ **Néoplasie intra épithéliale (PIN) : [207 ;208]**

La néoplasie intra épithéliale (PIN) est constituée d'acini ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais qui sont composés de cellules atypiques de haut grade. Elle était auparavant appelée dysplasie intracanalair et ils en existaient trois types : PIN de grades 1, 2, ou 3 correspondant aux dysplasies de faible grade, dysplasie moyenne ou sévère.

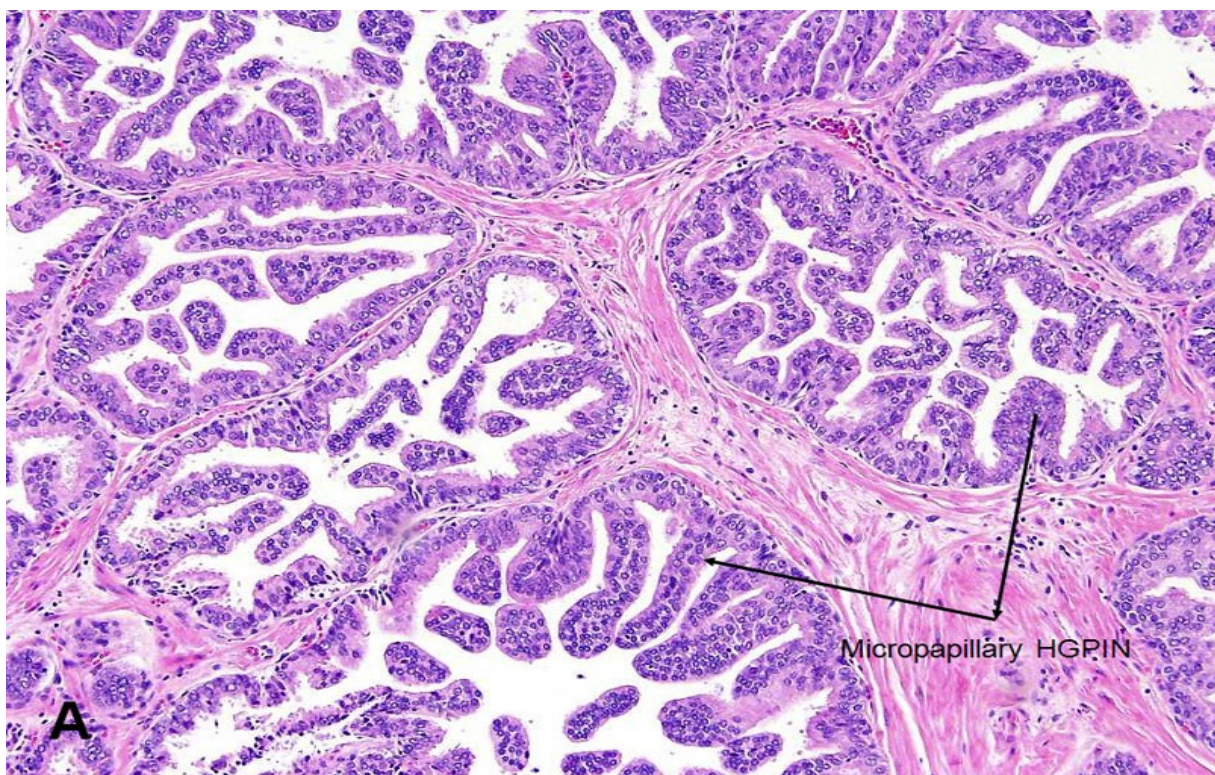
La dénomination de PIN de haut grade regroupe les PIN des grades 2 et 3 alors que la PIN 1 correspond aux PIN de faible grade.

Plusieurs arguments permettent de considérer les lésions de PIN de haut grade comme des lésions précancéreuses: présence de ces lésions en cas de cancer de la prostate contrairement à la prostate normale, augmentation du nombre de foyers de PIN en cas de lésions cancéreuses multifocales, localisation préférentielle au niveau de la prostate périphérique, expression commune de différents marqueurs entre PIN et cancer de la prostate.

Dans la pratique, l'existence de lésions de PIN de haut grade est rapportée dans 6 % des biopsies prostatiques en moyenne (0,7–20 %), ce qui conduit à effectuer de

nouvelles biopsies car le taux de cancers découverts sur ces biopsies ultérieures peut atteindre plus de 50 % (24–75 %) dans certaines séries.

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



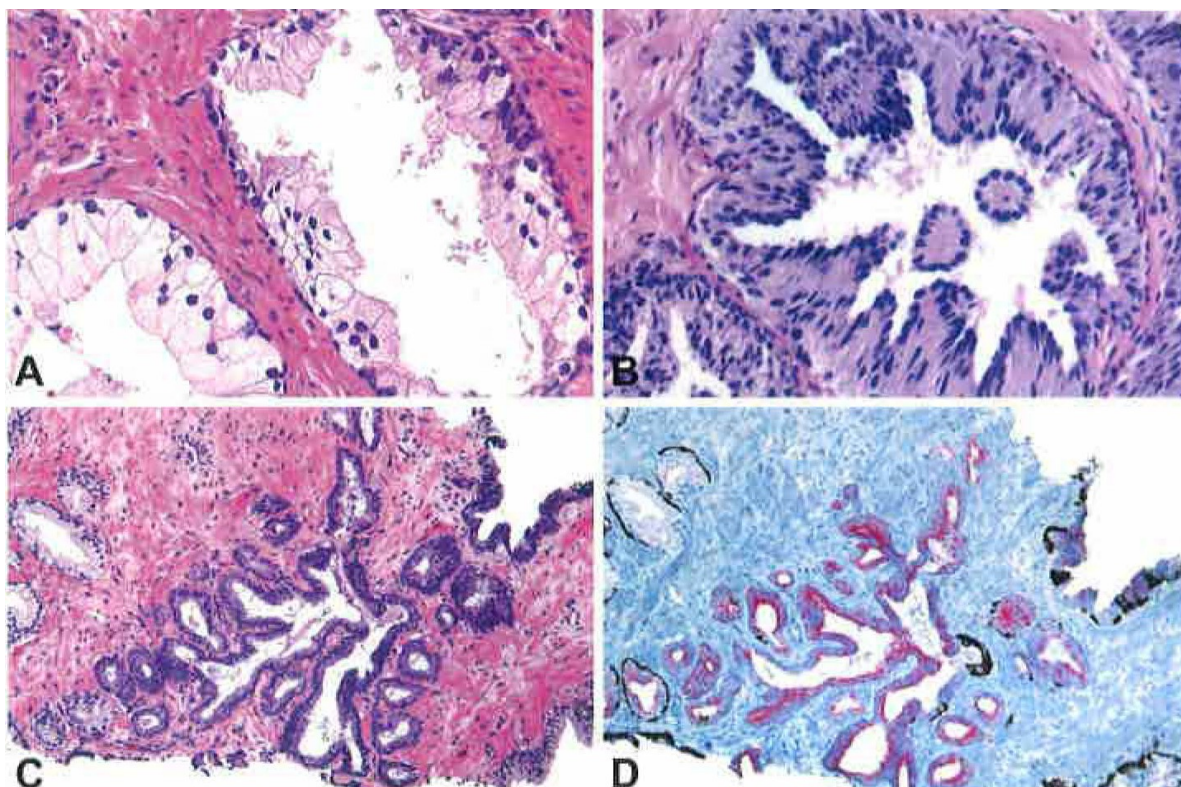
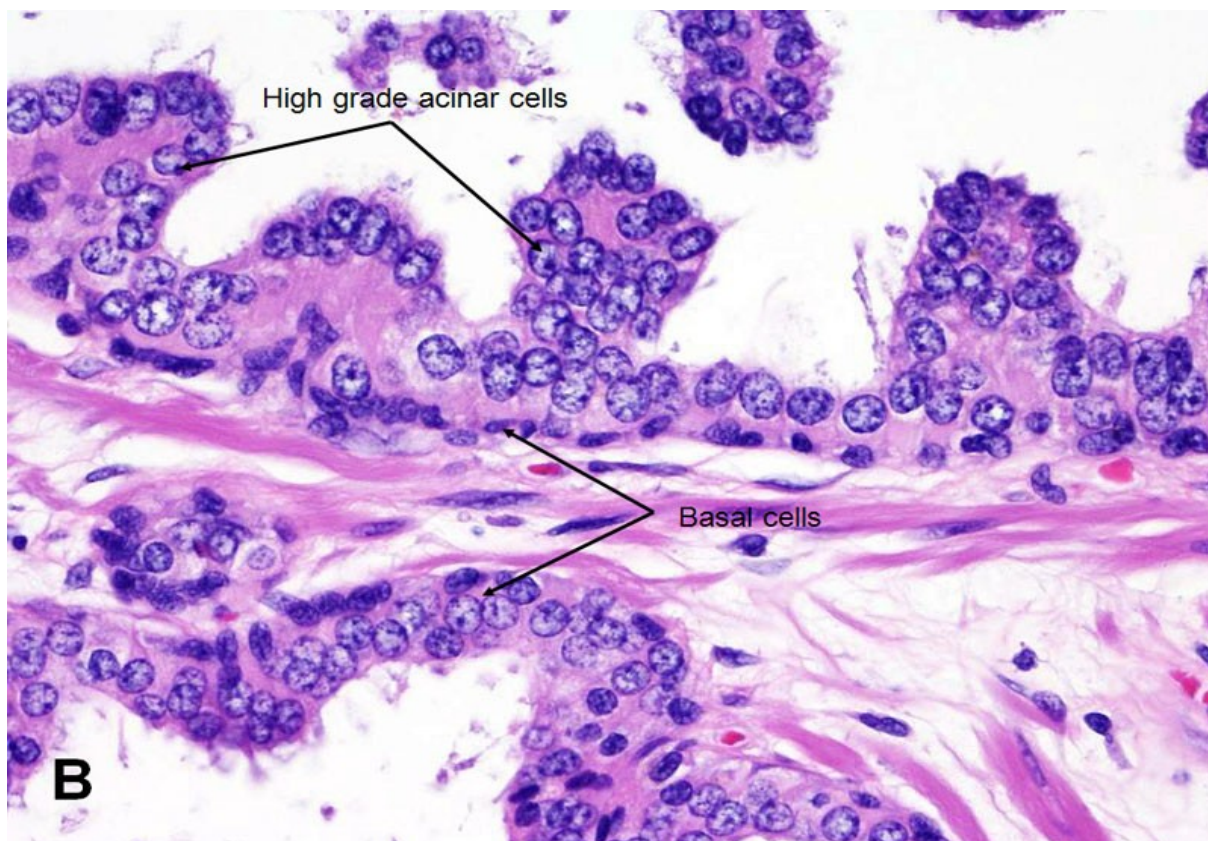


Figure 16 : PIN haut grade [209,216]

d. Adénocarcinome:

- Introduction:

C'est le type histologique le plus fréquent, il s'agit d'une tumeur épithéliale qui se développe à partir des acini. Il se localise préférentiellement au niveau de la zone périphérique dans 70% des cas, 10% dans la zone centrale et 20% dans la zone de transition (siège de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) et sont souvent diagnostiqués fortuitement sur des copeaux de résection endoscopique ou pièce d'adénomectomie. Mais il est admis que le cancer est multifocal dans 85% des cas.

- Les critères histologiques diagnostiques de l'ADK de la prostate :

Le diagnostic histologique de l'adénocarcinome de la prostate est basé sur une évaluation méthodique révélant des caractéristiques microscopiques plus courantes dans le cancer de la prostate que dans les proliférations glandulaires bénignes, ainsi que l'absence de caractéristiques pouvant suggérer faussement un carcinome . Le diagnostic de cancer devrait toujours reposer sur une constellation de caractéristiques (architecturales, nucléaires, cytoplasmiques, contenu intraluminal) plutôt que sur un seul critère. [216]

**Tableau 3: Caractères histologiques plus fréquents dans l'ADK que dans de glandes
bénignes**

Les caractéristiques nucléaires :
• Nucléoles proéminents
• Gros noyaux
• Noyaux hyper-chromatiques
• Figures mitotiques
• Corps apoptotiques
Les caractéristiques cytoplasmiques :
• Cytoplasme amphophile
• Contour luminal net
Contenu luminal
• Sécrétions mucineuses teintées de bleu
• Sécrétions amorphes roses
• Cristalloïdes

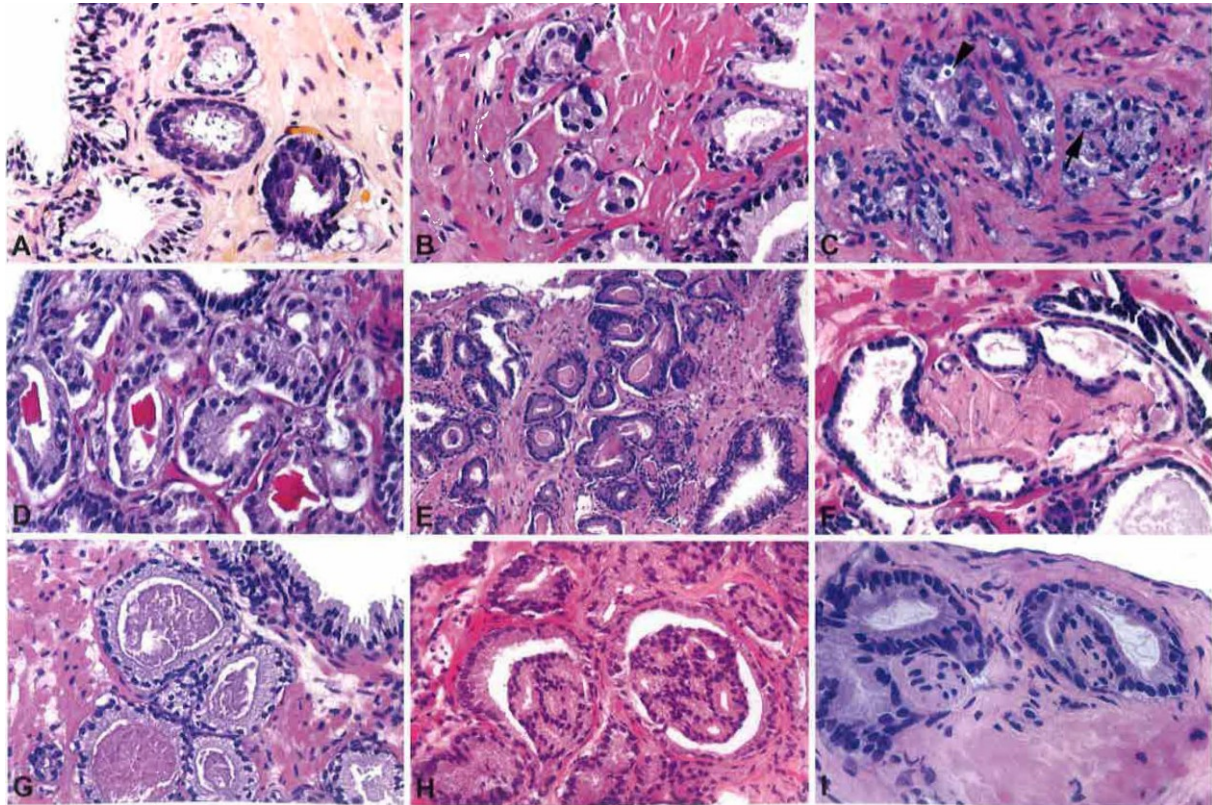


Fig.17 : Adénocarcinome. Les critères diagnostiques histologiques OMS 2016 [216]

- Grading histologique :
 - **Score de Gleason** :

Le système de grading défini par Gleason en 1966 comporte 5 grades architecturaux allant de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur (Fig 22). Compte tenu de l'hétérogénéité habituelle au sein d'une même tumeur, 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, définissant ainsi 9 scores de 2 à 10.

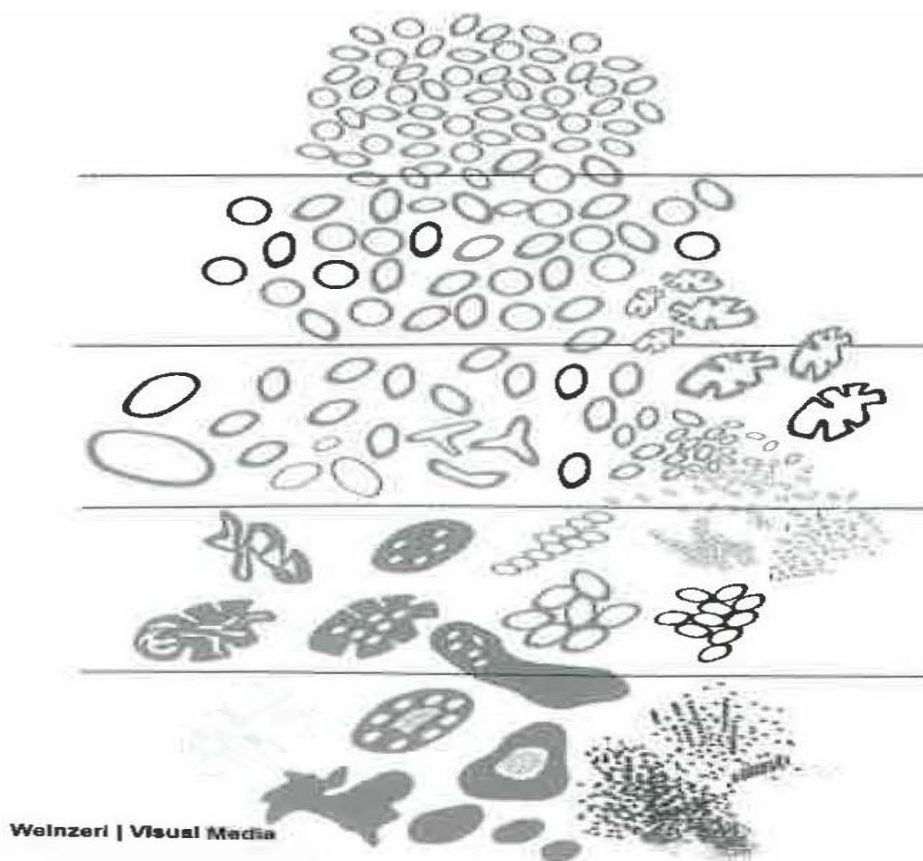


Figure 18 : Aspect de glande prostatique selon sa différenciation [216]

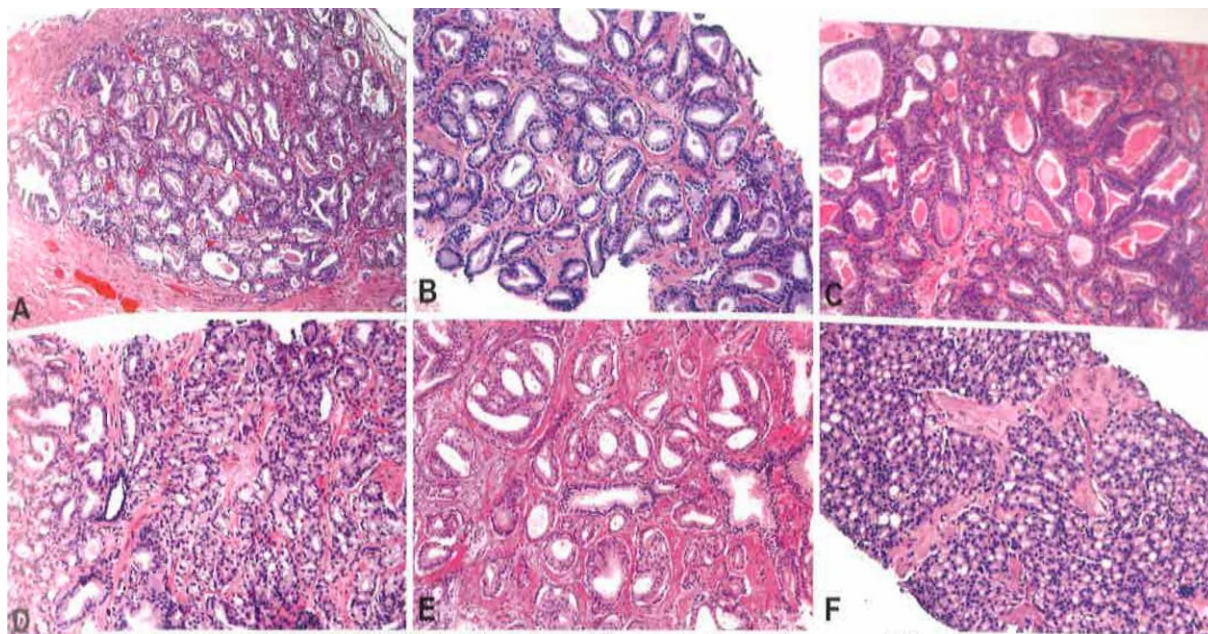


Fig.19 : Adénocarcinome de la prostate, selon le score de Gleason → A. score de Gleason= 4 (2+2) ; B et C score de Gleason =6 (3+3) ; D et E score de Gleason= 7 (4+3) ; F. score de Gleason =8 (4+4)

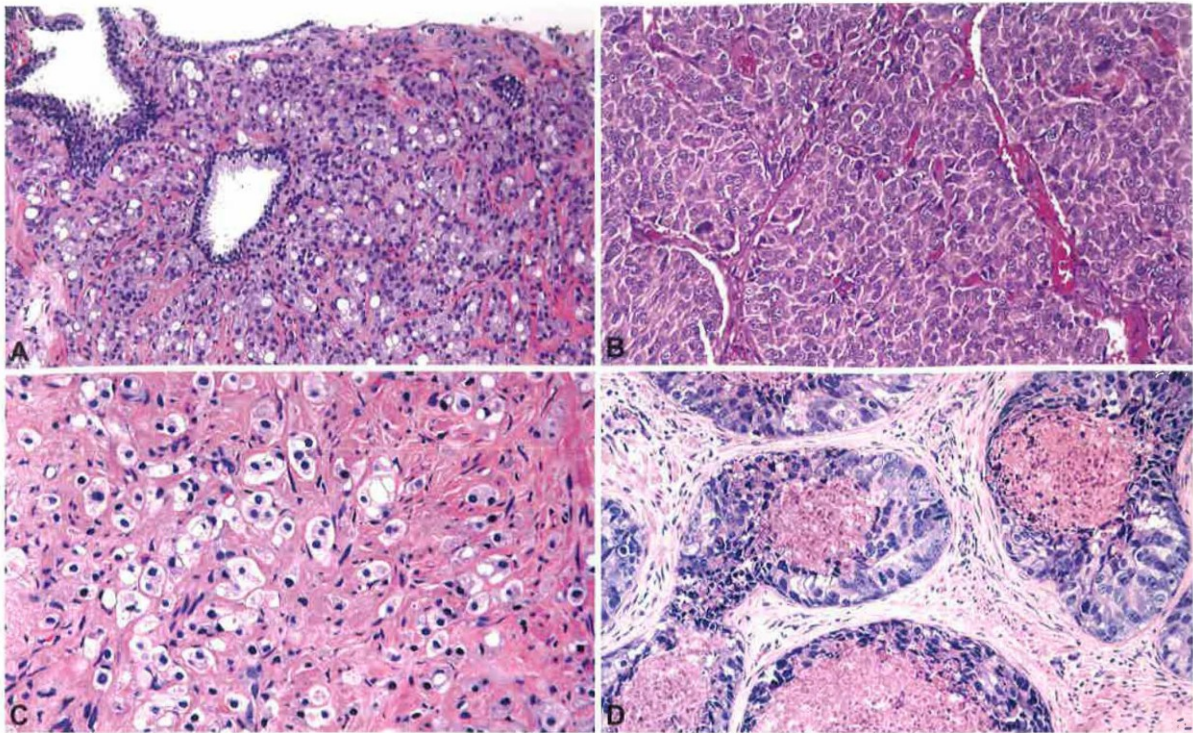


Fig.20 : Adénocarcinome de la prostate, selon le score de Gleason ;

→ **A.** score de Gleason=8(4+4) ; **B, C, et D** score de Gleason=10 (5+5)

➤ **Grade group OMS :**

Le score de Gleason a été revu lors des conférences de consensus de l'ISUP, en 2005 [103] puis en 2014 [104].

Pour une meilleure reproductibilité et une corrélation optimale avec les données pronostiques actuelles, il a été recommandé en 2005 de ne plus utiliser de score 2 (1+1) et d'éviter les scores 3 et 4. La définition du grade 4, limité dans le système initial aux glandes fusionnées, a été étendue aux petites glandes mal formées à lumière difficilement visible, aux lésions cribriformes (initialement classées grade 3), et aux lésions gloméruloïdes.

Plusieurs défauts persistaient dans cette classification. Tout d'abord, la presque totalité des cancers de prostate diagnostiqués actuellement ont un score minimal de 6, correspondant à des cancers très bien différenciés. Il est de ce fait difficile pour les

patients de comprendre qu'ils ont un cancer indolent, alors que leur score se situe dans la médiane de l'échelle de Gleason. De plus, le score de Gleason stricto sensu ne fait pas de différence entre les scores 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire). Enfin, beaucoup d'études définissent comme « haut grade » les scores de Gleason 8 à 10, sans différencier les scores 8 par rapport aux 9-10, dont le pronostic n'est pas le même.

Pour pallier à ces insuffisances, une nouvelle classification a été proposée par l'ISUP, avec les groupes pronostiques suivants [104] :

Tableau 4 : Grade group OMS 2016 [216]

Grade group 1 : score de Gleason ≤ 6 Seulement des glandes bien formées, individualisées et discrètes.
Grade group 2 : score de Gleason $3 + 4 = 7$ Glandes à prédominance bien formées avec moins de composante de glandes mal formées / fusionnées / cribriformes
Grade group 3 : score de Gleason $4 + 3 = 7$ Glandes à prédominance mal formées / fusionnées / cribriformes avec une moindre composante de glandes bien formées ^a
Grade group 4 : score de Gleason $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; $5 + 3 = 8$ – Seulement des glandes mal formées / fusionnées / cribriformes ou – Glandes à prédominance bien formées et moins de composante manquant de glandes ^b ou – Principalement dépourvu de glandes et moindre composante de glandes bien formées ^b

Grade group 5 : scores de Gleason 9–10

Absence de formations glandulaires (ou associées à de la nécrose) avec ou sans glandes mal formées / fusionnées / cribriformes ^a

^a Dans les cas avec > 95% de glandes mal formées / fusionnées / cribriformes ou le manque de glandes sur carottes biopsiques ou lors d'une prostatectomie radicale, la composante de <5% de glandes bien formées n'est pas prise en compte dans le grade.

^b Des glandes mal formées / fusionnées / criblées peuvent être une composante plus mineure.

La valeur pronostique de cette classification en 5 groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles [105]. Il est recommandé d'utiliser cette nouvelle classification, en mentionnant dans un premier temps entre parenthèses le score de Gleason correspondant.

e. L'immunohistochimie :

C'est un outil de diagnostic précieux dans certains cas de cancers de prostate. De telles études de marqueur devraient toujours être interprétées dans le contexte histomorphologique, résultats radiologiques et cliniques.

Il existe plusieurs situations diagnostiques spécifiques dans lesquelles l'immunohistochimie peut être indiquée: diagnostic d'adénocarcinome limité (minimal) à la biopsie au trocart, différenciation du carcinome de la prostate peu différencié du carcinome urothélial, différenciation de l'adénocarcinome de haut grade de la prostate de la prostatite / xanthome granulomateux, différenciation d'un adénocarcinome de haut grade de la prostate d'un adénocarcinome de la vessie, différenciation d'un adénocarcinome de haut grade de l'adénocarcinome colorectal et diagnostic d'un adénocarcinome métastatique de la prostate. [216]

➤ **Diagnostic d'adénocarcinome limité (minimal) à la biopsie au trocart :**

L'immunohistochimie est l'étude auxiliaire la plus couramment utilisée et la plus utile pour la confirmation du diagnostic de petits adénocarcinomes (mesurant <1 mm ou impliquant moins de 5% de la carotte biopsique), avec des anticorps dirigés contre les cellules basales, car les cellules basales sont absentes dans les adénocarcinomes invasifs de la prostate, à de rares exceptions près. Les anticorps réactifs aux cytokératines de haut poids moléculaire (tel que 34 β E12, également connu comme CK903) et p63 sont les plus largement utilisés. p40, une isoforme de p63, est généralement comparable à p63 pour le marquage des cellules basales. Ces anticorps peuvent être utilisés seuls ou combinés dans un cocktail connu sous le nom de triple coloration, contenant des anticorps pour AMACR (également appelés P504S et racémase), p63 et 34 β E12. [216]

De rares cas d'adénocarcinome acineux sont positifs pour les marqueurs basocellulaires, dans une distribution non basale, et de rares cas d'invasion d'adénocarcinome acineux sont p63-positifs et moléculairement distincts.

AMACR est un marqueur positif de l'adénocarcinome de la prostate et sa surexpression est sélective et sensible dans la détection de l'épithélium glandulaire prostatique néoplasique; 80 à 100% des adénocarcinomes acineux sont positifs, avec une coloration cytoplasmique granulaire caractéristique, parfois avec une accentuation luminale. [216]

L'immunocoloration de l'AMACR doit être effectuée en conjonction avec la coloration des cellules basales, car l'AMACR est exprimé dans la plupart des cas de PIN de haut grade et ne peut donc pas faire la distinction entre l'épithélium néoplasique non invasif et invasif.

L'expression d'AMACR n'est pas spécifique des néoplasies glandulaires

prostatiques; des lésions bénignes mimant un carcinome de la prostate, y compris l'atrophie, l'adénose et l'adénome néphrogénique, peuvent également être positives. Les glandes bénignes normales peuvent être positives, mais la coloration dans ces cas est focale et non circonscrite dans les glandes.

L'expression de la protéine ERG est hautement spécifique de l'épithélium glandulaire prostatique néoplasique, mais n'a une sensibilité que d'environ 50% et n'apporte aucune valeur ajoutée au-delà des marqueurs basocellulaires et de l'expression de l'AMACR pour le diagnostic de l'adénocarcinome minime. [216]

➤ Carcinome prostatique mal différencié versus carcinome urothélial :

Les meilleurs marqueurs pour traiter ce diagnostic différentiel sont PSA et GATA3. Le PSA est positif dans 90–95% des adénocarcinomes de la prostate de haut grade (score de Gleason 8–10) et négatif dans les carcinomes urothéliaux.

GATA3, un facteur de transcription à doigt de zinc, est positif dans 80% des carcinomes urothéliaux de grade élevé et presque toujours négatif dans l'adénocarcinome prostatique. [216]

Les anticorps contre les cytokératines de haut poids moléculaire et p63 peuvent être utilisés comme marqueurs de seconde ligne du carcinome urothélial.

Si les marqueurs immunologiques du PSA et du carcinome urothélial sont négatifs, la coloration par des marqueurs de la prostate, la protéine (également connue sous le nom de P501 S, une protéine de la membrane plasmique) et NKX3.1 (facteur de transcription contenant une homéoboîte) peut être réalisée

➤ **Adénocarcinome de haut grade de la prostate versus prostatite / xanthome
granulomateux :**

Les immunomarquages pour les pancytokératines (en utilisant des anticorps anti-AE 1 / AE3 et CAM5.2) détectent les cellules de l'adénocarcinome de la prostate et un immunomarquage par CD68 marque les histiocytes. [216]

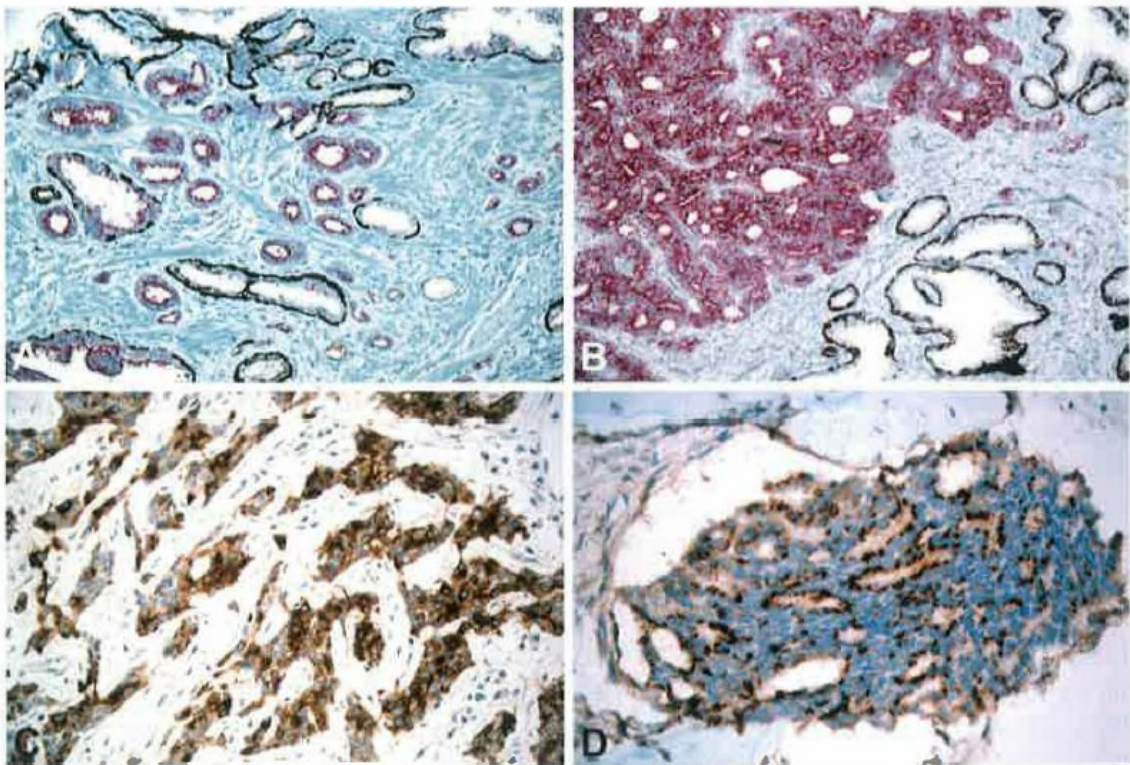


Fig. 3.12 A,B Adenocarcinoma. Immunohistochemistry with triple stain in adenocarcinomas with Gleason scores of 6 (3 + 3; A) and 8 (4 + 4; B), showing overexpression of AMACR in neoplastic prostatic epithelial cells (red) and basal cells as detected by binding of 34βE12 and p63 antibodies (brown); invasive adenocarcinoma displays red staining and complete absence of brown staining; benign prostatic glands display brown staining only. C,D Bony metastasis of prostatic adenocarcinoma. Prostatic markers in immunohistochemistry: prostate-specific antigen immunoreactivity (C) and protein immunoreactivity (D).

Fig.21 : (A, B) : Images d'immunohistochimie par triple coloration d'un ADK de la prostate, **(C, D) :** métastases osseuses d'un ADK de la prostate. Immunoréactivité du PSA (C), et immunoréactivité protéique (D)

f. Diagnostiques histologiques différentiels du CaP :

Le diagnostique différentiel du CaP se fait sur le plan histologique avec certaines lésions pseudo-néoplasiques bénignes, telles qu'une **atrophie** (en particulier une atrophie partielle), une adénose, un adénome néphrogénique, et une prostatite/Xanthome granulomateux ; au cours desquelles la perte de cellules basales, non spécifique au carcinome, peut être observée. Cependant les caractères histologiques les plus fréquemment retrouvés au cours de ces lésions pseudo-néoplasiques bénignes plutôt que dans les vrais adénocarcinomes sont :

l'atrophie cytoplasmique, la fusion avec des glandes bénignes, l'inflammation, la lipofuscine, la néoplasie intra-épithéliale prostatique adjacente, les corps amylicés.

[216]

Tableau 5 : caractères histologiques les plus fréquemment retrouvés au cours des lésions pseudo-néoplasiques bénignes que dans les vrais adénocarcinomes.

[216]

• Cytoplasme atrophique
• Fusion avec des glandes bénignes (une caractéristique clé de l'adénose)
• Inflammation
• Lipofuscine
• Néoplasie intra-épithéliale prostatique adjacente (vue néoplasie intra-épithéliale de la prostate associée à petits acini atypiques)
• Corps amylicés

g. En Pratique :

g.1. Anatomopathologie des biopsies :

➤ Prise en charge par l'urologue :

- Biopsies adressées soit en flacons remplis de fixateur, soit en cassettes.
- Flacons ou cassettes identifiés par site.
- Au moins 1 flacon par sextant.
- Nécessité de séparer les biopsies ciblées et les biopsies en sextant.
- Renseignements cliniques : PSA, données du TR, éventuellement résultats de l'IRM, traitements antérieurs (radiothérapie, HIFU, traitement hormonal, inhibiteurs de la 5 alpha réductase), notion de biopsies antérieures et résultats.

➤ Prise en charge par le pathologiste :

- Pas plus de 3 biopsies par cassette.
- Au moins 3 niveaux de coupe.
- Coloration par l'hématoxyline éosine safran (HES)
- En cas de doute sur un foyer tumoral, étude immunohistochimique en utilisant un anticorps dirigé contre les cellules basales et un anticorps dirigé contre les cellules tumorales (P504S), si possible en cocktail.

• Données indispensables dans le compte rendu pour chaque biopsie en précisant le site en cas de cancer :

- Taille de la biopsie
- Taille du foyer tumoral se calcule en mesurant la distance entre tous les foyers tumoraux (en comptant dans la mesure le tissu sain intermédiaire) [106].
- Type histologique (acinaire, ductal, autre)

- Groupe de grading, en précisant le grade prédominant: Sur les biopsies, le groupe de grading (anciennement score de Gleason) s'obtient en tenant compte du grade le plus **représenté** et du grade le plus **élevé**, même s'il s'agit d'un grade tertiaire. En cas de grade 2 ou 3 très minoritaire (< 5 %), on n'en tient pas compte.
- Préciser si extension extra-capsulaire, infiltration péri-nerveuse, invasion Vasculaire.
- **Données indispensables dans le compte rendu pour chaque biopsie en précisant le site en cas d'absence de cancer :**
 - Longueur de la biopsie
 - Préciser si PIN de haut grade, foyer atypique type ASAP, prostatite marquée ou granulomateuse : en cas de PIN de haut grade ou de foyer suspect, une analyse immunohistochimique et une double lecture sont recommandées.

g.2. Anatomopathologie post prostatectomie totale :

- **Prise en charge de la pièce de prostatectomie radicale par l'urologue [107]:**
 - Pièce opératoire adressée soit fixée dans un container contenant du formol à 4 % (volume de la pièce X 10), soit immédiatement à l'état frais (pour examen extemporané ou tumorothèque).
 - Renseignements cliniques : idem pour les biopsies, et préciser aussi la notion de présence d'artefacts chirurgicaux (incisions capsulaires).
- **Prise en charge de la pièce de prostatectomie radicale par le pathologiste [107]:**

Peser la pièce (sans les vésicules séminales)

 - Mesurer dans les 3 dimensions
 - Encreur la pièce

- Prélever après au moins 48 H de fixation
- Préciser les modalités d'inclusion :
 - **en cas d'inclusion totale** (recommandée), utiliser le protocole de Stanford : isolement et coupes sagittales de l'apex, du col, et de la base, le reste de la pièce étant prélevé en coupes transversales (incluses en quadrants ou en grande cassette).
 - **en cas d'inclusion partielle**, utiliser un protocole bien détaillé avec prélèvement en totalité de la partie postérieure, de l'apex et de la base
- En cas de pT0 sur l'évaluation initiale : revoir les biopsies diagnostiques, prélever en totalité en cas d'inclusion partielle, étude immunohistochimique sur les foyers atypiques suspects, recouper les blocs d'inclusion, retourner les blocs, analyse ADN pour exclure une erreur d'identité entre les biopsies et la prostatectomie.
- **Données indispensables dans le compte rendu :**
 - Poids, taille, modalités d'inclusion
 - Siège du ou des foyers tumoraux
 - Évaluation du volume tumoral [108] (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure du grand axe de chaque foyer).
 - Groupe de grading (pour chaque foyer), en précisant le % de chaque grade (et si besoin la notion de contingent tertiaire).
 - Le groupe de grading sur les prostatectomies s'établit en tenant compte des **2 grades les plus représentés**. En cas de haut grade (4 ou 5) minoritaire par rapport aux 2 autres, le mentionner en tant que grade tertiaire, mais ne pas l'inclure dans le calcul ; en cas de grade 2 ou 3 très minoritaire (< 5 %), on n'en tient pas compte.

- En cas d'extension extra-prostatique [109] :
 - Préciser la (ou les) localisation(s)
 - Quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm).
- Stade pTNM (2009) :
 - Préciser si infiltration péri-nerveuse (optionnel), invasion vasculaire[109]
- Statut des limites d'exérèse [110]:
 - si +, préciser la (ou les)localisation(s).Cependant il n'y a aucun consensus sur le fait de rapporter les incisions en tissu glandulaire non tumoral, ainsi que sur la précision du score de Gleason à la marge.
 - Quantifier (grand axe en mm)
- **Curage ganglionnaire** :
 - **Prise en charge** : il est recommandé pour les pathologistes d'inclure en totalité soit l'ensemble du produit de curage (ganglions et tissu adipeux), soit la totalité des ganglions identifiables macroscopiquement.
 - **Résultats anatomopathologiques** : préciser le nombre de ganglions prélevés, le nombre de ganglions métastatiques, et le diamètre maximal de la métastase la plus volumineuse [111].

6. Classifications :

a. Classification TNM 2016 : [216]

- T (Tumeur primitive) :

Tx : tumeur primitive non évaluée

T0 : tumeur primitive non retrouvée (pas évidente)

T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie

T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu

T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué

T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA

T2 : tumeur limitée à la prostate

T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins

T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux Lobes

T2c : tumeur atteignant les deux lobes

T3 : extension au-delà de la prostate/ invasion microscopique du col vésical

T3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale

T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale

T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)

- **N (Ganglions régionaux) :**

Nx : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

- **M (Métastases à distance) :**

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

M1a : atteinte des ganglions non régionaux

M1b : atteinte osseuse

M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

- **G (Grade histologique) :**

Gx : grade histologique non évalué

G1 : bien différencié (**Gleason ≤ 6**)

G2 : moyennement différencié (**Gleason 7**)

G3-4 : peu différencié/ indifférencié (**Gleason 8-10**)

- **Groupe de stades :**

Stade I : T1a-T2a N0 M0

Stade II : T2b-c N0 M0

Stade III : T3 N0 M0

Stade IV : T4 N0 M0

Quelque soit T N1 M0

Quelque soit T quelque soit N M1

• **Groupe pronostique :**

Groupe I :	T1a–T2a	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
Groupe II A :	T1a–c	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a–T2a	N0	M0	PSA ≥ 10, < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
Groupe II B :	T2c	N0	M0	quelque soit PSA	quelque soit le Gleason
	T1–2	N0	M0	PSA ≥ 20	quelque soit le Gleason
	T1–2	N0	M0	quelque soit PSA	Gleason ≥ 8
Groupe III :	T3a–b	N0	M0	quelque soit PSA	quelque soit le Gleason
Groupe IV :	T4	N0	M0	quelque soit PSA	quelque soit le Gleason
Quelque soit T		N1	M0	quelque soit PSA	quelque soit le Gleason
Quelque soit T	quelque soit N	M1		quelque soit PSA	quelque soit le Gleason

b. Classification pathologique (pTNM) *:

pT0 : absence de tumeur identifiée après PT

pT2 : tumeur limitée à la prostate

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

pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate

- **pT3a :** extension extra-prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical**
- **pT3b :** envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatéral

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

* pas de classification pT pour le stade T1

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

R : Reliquat tumoral postopératoire ou marges d'exérèse chirurgicales

- Rx : marges d'exérèse non évaluées
- R0 : marges d'exérèse négatives
- R1 : atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue)
- R2 : atteinte macroscopique des marges d'exérèse

c. Classification de D'Amico :

- Faible risque: PSA \leq à 10 ng/ml, et score de Gleason \leq à 6, et stade clinique T1c ou T2a
- Risque intermédiaire: PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b
- Risque élevé: PSA $>$ 20 ng/ml, ou score de Gleason $>$ 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

7. Bilan d'extension :

a. Échographie :

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du CaP et n'est pas indiquée pour le bilan d'extension [112]. Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique et pour le guidage des biopsies.

L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie permettraient de sensibiliser les prélèvements et d'augmenter la rentabilité de l'échographie mais ces techniques sont en cours d'évaluation et ne sont pas recommandées en routine [113,114].

b. IRM :

L'IRM est recommandée pour le bilan d'extension du CaP. En cas de lésion visible en IRM, son siège exact, ses contacts avec les structures anatomiques et les limites de la prostate (capsule, urètre, col vésical, VS) sont des éléments majeurs qui permettent d'adapter le traitement local (type de dissection en cas de traitement par chirurgie ou surdosage sur la lésion en cas de traitement par RT) [115].

La performance de l'IRM pour différencier un stade T2 d'un stade T3 est évaluée entre 50 et 85 % en fonction de l'expérience du lecteur [116] et des critères retenus, elle est bonne pour les extensions étendues > à 1 mm et augmente avec l'importance radiographique de l'extension [88, 117].

L'imagerie multi-paramétrique (séquence de perfusion et de diffusion) augmente la performance de l'examen (S 89 % et Sp 92 %) et la reproductibilité inter-observateur [118,119]. L'association de l'IRM aux données cliniques permet d'augmenter la prédiction d'une extension extra-prostatique [120].

La performance de l'examen est meilleure à 3T avec une performance qui varie de 67 à 93 %, en fonction également de l'expérience du lecteur [118–121].

L'IRM multi-paramétrique permet aussi de calculer le score global Pi-RADS qui est un score objectif de 3 à 15 obtenu par addition des scores de 1 à 5 de chacune des trois séquences de l'IRM-mp recommandées (T2w, DWI, DCE), pour chaque lésion. Il permet ainsi d'évaluer la probabilité que la combinaison T2, DWI,

DCE corrèle avec la présence d'un cancer cliniquement significatif.

Depuis qu'il a été publié en 2012, le score Pi-RADS v1 a été validé par plusieurs essais cliniques et travaux de recherche. Cependant la multiplication d'études cliniques (grâce à l'apparition d'un score reproductible) et l'amélioration des techniques ont soulevé quelques limitations dans l'usage de ce score.

Un comité d'experts issus de l'ESUR et de l'ACR a procédé à quelques modifications et émis de nouvelles recommandations : le score PI-RADS v2.

Le score PI-RADS 2 n'est plus la somme du score de chaque séquence ; en fonction de la localisation de la lésion (ZP vs ZT), la pondération de chaque séquence change pour déterminer le score PI-RADS final. [238 ; 239] [240]

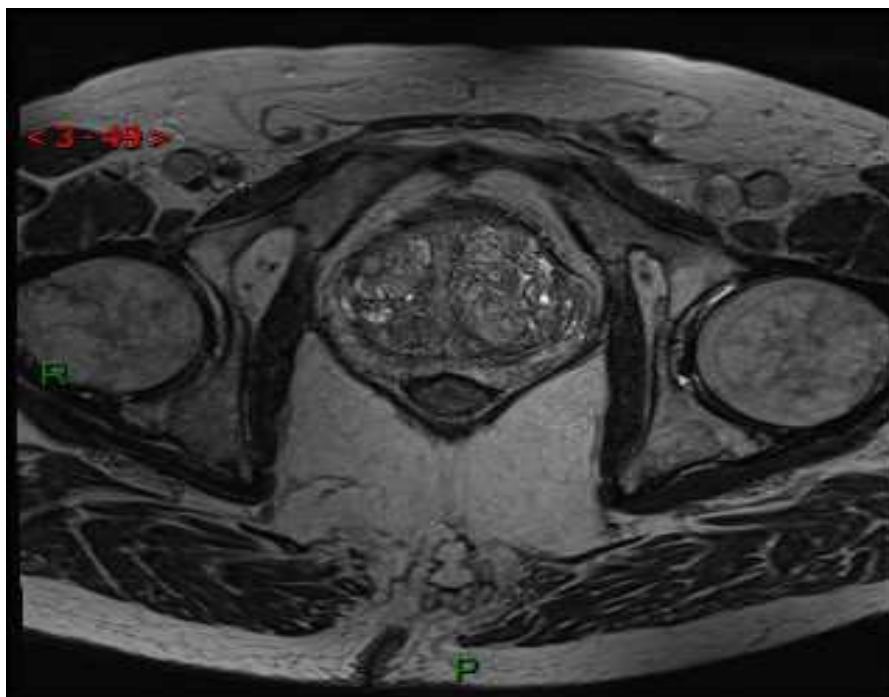


Fig 22 : Coupe axiale d'IRM pelvienne montrant un CaP PI-RADS 2

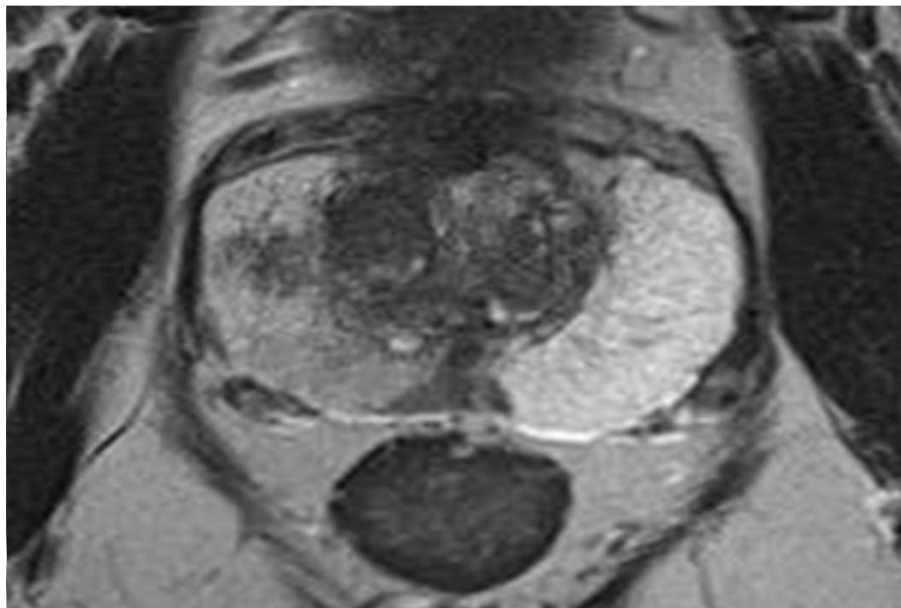


Fig 23 : Coupe axiale d'IRM pelvienne montrant un CaP PI-RADS 3

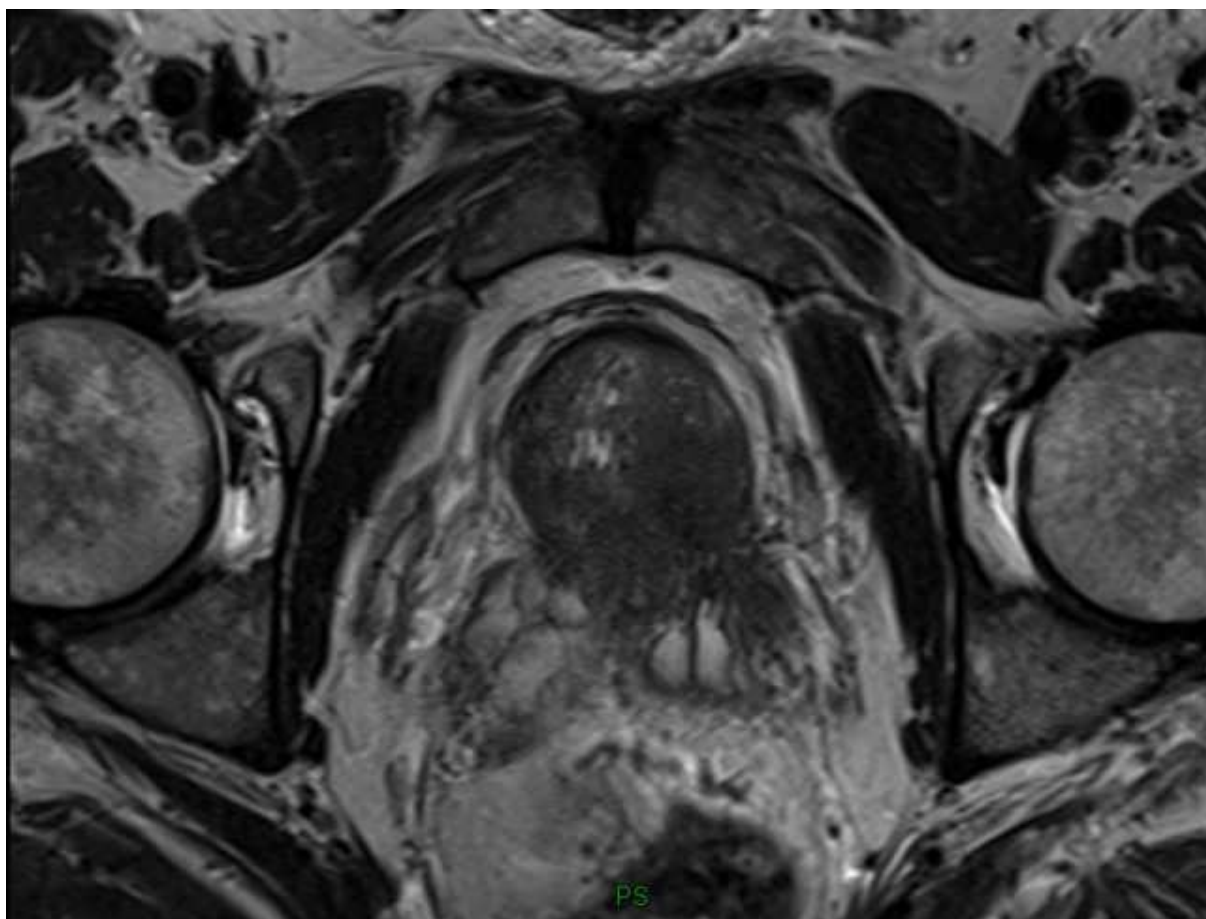


Fig 24 : Coupe axiale d'IRM pelvienne montrant un CaP PI-RADS 5

c. Tomodensitométrie Thoraco–abdomino–pelvienne TDM–TAP:

En cas de maladie localisée, le scanner est actuellement supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker).

En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales, dont la présence de mauvais pronostic.

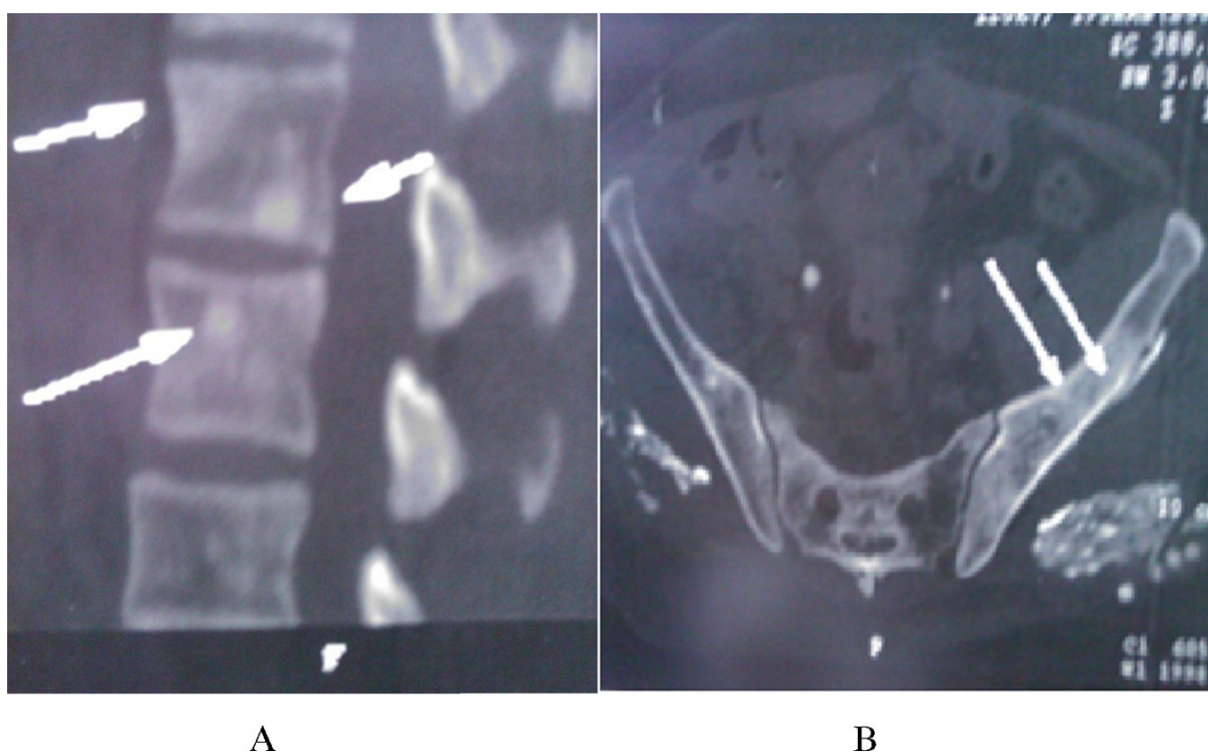


Fig 25 : Métastases osseuses sur une coupe scannographique du rachis (A) et du bassin (B) [193]

d. Tomoscintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au 99mTc :

Les sensibilités et spécificités de la scintigraphie atteignent plus de 90–95 % depuis l'apparition des caméras hybrides, qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie (SPECT ou Single Photon Emission Computed Tomography) couplée à un scanner osseux.

La sensibilité de la scintigraphie osseuse dépend principalement du taux de PSA.

Elle détecte des métastases de façon significative à partir d'un seuil de PSA > 20 ng/ml. Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses.

Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire. Elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque [88].

Elle est recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA.



Fig 26 : Exemples de métastases osseuses (face antérieure) [191].

e. Tomographie par émission de positons (TEP-scan) :

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

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

La TEP-choline couplée à l'IRM : améliore les performances diagnostiques de l'IRM au niveau des ganglions pelviens, en détectant plus de ganglions pathologiques que l'IRM seule, comparé à l'histologie [122, 123].

Nouveau traceur : PSMA-Ga68 (Prostate-Specific Membran Antigen) : molécule en cours d'évaluation. Les études réalisées montrent une meilleure sensibilité que la choline pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance notamment chez les patients ayant un faible taux de PSA. Cependant, ces études souffrent d'une absence de comparaison avec l'histologie [124].

E. L'arsenal thérapeutique :

1. Surveillance de cancer de la prostate :

a. Abstention-surveillance (Watchful Waiting) :

Il s'agit d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients surveillés et devenant symptomatiques et multimétastatiques.

Elle concerne les hommes avec un cancer initialement localisé mais ayant une probabilité de survie limitée en raison des polyopathologies associées. Le risque de décès spécifique est lié au grade de la tumeur [88].

b. Surveillance active:

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un long suivi (niveau de preuve 2). Deux essais contrôlés ont montré que l'absence de traitement radical immédiat était une option thérapeutique sûre sur le plan carcinologique, en cas de CaP localisé, particulièrement à faible risque.

L'essai PIVOT (367 patients surveillés vs 364 PT, suivi médian 10 ans) n'a pas mis en évidence de différence de SS ou globale entre surveillance simple et PT (50% des patients étaient classés « faible risque »). La PT était associée à un bénéfice en survie globale (SV) uniquement pour la population dont le PSA était > 10 ng/ml ($p = 0,04$) et une tendance à l'amélioration de la survie pour les groupes à risque intermédiaire et à haut risque ($p = 0,07$) [125].

Dans l'essai suédois SPCG-4 (348 patients surveillés vs 347 PT, suivi médian 12,8 ans), il a été montré un bénéfice en survie sans métastase et en SV chez les patients de moins de 65 ans traités par PT [126]. Cependant, il s'agissait d'une

population essentiellement composée de tumeurs de risque intermédiaire ou élevé, ne relevant pas d'une surveillance active avec les critères actuels. Une surveillance simple était appliquée dans ces études. À l'heure actuelle, aucun essai randomisé n'a comparé surveillance active et traitement radical immédiat, ce qui explique le niveau de preuve 2.

Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre. Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude **Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) européenne**. Le but de ces critères étant de sélectionner au mieux la population à bas risque sans restreindre de façon drastique le nombre de patients éligibles. Actuellement, aucune comparaison prospective des différents critères n'a été effectuée.

Les recommandations européennes considèrent comme éligibles à une surveillance active les CaP à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital : PSA < 10, Gleason 6, 1-2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des carottes [127]. Néanmoins, les autres critères de bas risque sont recevables car ayant démontré une sécurité oncologique dans de larges études. L'IRM permet d'améliorer l'évaluation pathologique du cancer, notamment en cas d'utilisation de biopsies ciblées, et limite de façon significative le risque de mauvaise classification pronostique initiale (niveau de preuve 3, grade B). Dans ce but, elle est utile avant inclusion d'un patient dans un protocole de surveillance active, permettant de cibler d'éventuelles rebiopsies en cas de lésion de score PI-RADS 4-5. Les biomarqueurs (PCA3, kallikréines, PHI) et les scores génomiques comme outils de sélection n'ont pas encore

leur place en pratique clinique courante malgré leur intérêt potentiel.

Les modalités de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre. Cependant, elles incluent systématiquement un contrôle régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de doublement), un TR tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 24 mois après la biopsie initiale. Les biopsies de confirmation restent fondamentales pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale et détecter une progression précoce. La nécessité de renouveler plus tardivement les biopsies de contrôle est discutée, surtout en cas d'IRM estimée normale. Ces biopsies de suivi sont programmées tous les 12 à 36 mois selon les protocoles.

La place de l'IRM dans le suivi de ces patients reste à définir dans le cadre d'études dédiées, et pourrait éviter des biopsies inutiles. L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif. Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason (niveau de preuve 2, grade B). Les taux de traitements secondaires diffèrent en fonction des critères retenus pour définir la progression. Ainsi, l'équipe du Johns Hopkins University a montré que le taux de progression était de 9 pour 100 patients et par année de suivi en prenant en compte tous les paramètres biopsiques et le taux de doublement du PSA comme critères de progression, et seulement de 4 pour 100 patients et par année de suivi en ne considérant que l'apparition de grade 4 [128].

2. Prostatectomie totale (PT) :

a. Rationnel:

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, qui offre le plus de garantie de contrôle carcinologique à long terme. L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des VS en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection [129]. Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT mais le bénéfice en SG n'est présent qu'en cas d'espérance de vie > 10 ans [130]. L'âge est un facteur insuffisant pour la décision thérapeutique et l'évaluation globale des comorbidités par des scores adaptés et validés est indispensable [130, 131].

La PT est le seul traitement ayant montré une amélioration en SG et SS dans le traitement du CaP localisé en comparaison avec un traitement conservateur dans un essai randomisé [126]. Après un suivi de plus de 20 ans, la PT permettait de réduire toutes les causes de mortalité (réduction de la mortalité spécifique de 44 %), l'avantage le plus marqué était noté dans le groupe < 65 ans et pour les risques intermédiaires de D'Amico. L'essai PIVOT ne retrouvait pas ces résultats après un suivi seulement de 10 ans, ce bénéfice n'était pas significatif dans le groupe à faible risque mais l'était pour les sous-groupes intermédiaires et de hauts risques [125].

b. Voies d'abord:

La PT peut être réalisée par voie ouverte, rétropubienne (PRR) ou plus anciennement périnéale. Les approches miniinvasives se sont développées :

laparoscopie ou laparoscopie robot assistée (LRA).

Malgré une augmentation importante de la prostatectomie totale laparoscopique robot assistée (PTLRA) vs PRR en Europe et en Amérique du Nord, les différentes analyses ne mettent pas en évidence de différence nette en terme de contrôle

carcinologique et de récupération de la continence ou érectile, ne montrant qu'un avantage en transfusion sanguine et durée d'hospitalisation en cas de chirurgie mini-invasive [133]. Parmi tous les facteurs, la courbe d'apprentissage et le volume opératoire sont les déterminants majeurs de l'amélioration des résultats oncologiques et fonctionnels [134].

c. Préservation nerveuse:

Elle peut être effectuée chez la plupart des patients présentant un désir de conservation de leur fonction érectile en cas de CaP localisé [135]. La préservation n'est pas recommandée dans les cas de risque élevé de franchissement capsulaire (cT3 ou cT2, toutes les biopsies envahies du même côté, SG > 7).

L'IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires permettent d'évaluer le risque de franchissement capsulaire et d'adapter le geste chirurgical [136, 137]. Une échelle (stade 1 à 4) du risque carcinologique de la préservation en fonction des données préopératoires et de l'imagerie permet de mieux définir la technique chirurgicale à utiliser [138].

La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections.

d. Curage ganglionnaire:

Le curage ganglionnaire du CaP comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque [139]. Un tel curage lymphonodal améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire pour les patients de risques intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque [140]. Le curage ganglionnaire est le meilleur moyen de staging quand il est réalisé de façon étendue. Aucun examen d'imagerie ne permet cette qualité de stadification.

Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire doit être réalisé en se basant sur des calculateurs (Briganti, Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC] ou formule de Roach). Un risque estimé $> 5\%$ d'envahissement doit indiquer un curage extensif [141,142].

L'examen extemporané n'est pas recommandé. La technique du ganglion sentinelle reste encore expérimentale et n'est pas recommandée. Le rôle thérapeutique du curage ganglionnaire est à valider dans des études prospectives [143,144].

Le taux de complication est augmenté en cas de curage extensif (de l'ordre de 20 %) avec une proportion plus importante de lymphocèle en cas d'approche extra-péritonéale [145].

e. Résultats oncologiques:

Les résultats des études actuellement disponibles ne retrouvent pas d'influence de la voie d'abord sur les résultats oncologiques [146, 147].

Les 2 études prospectives récentes comparant la chirurgie à la surveillance retrouvent une SS après PT à 12 ans de 90 à 100 % et à 18 ans de 85 à 94 % [125, 126].

f. Complications de la PT:

Les complications de la PT sont peu fréquentes et essentiellement dominées par le saignement péri-opératoire et le risque de transfusion, les fuites anastomotiques, l'hématome pelvien et les lymphocèles.

Les complications peropératoires sont rares et représentées par des plaies rectales ou vasculaires au moment des curages.

Les complications médicales sont le plus souvent infectieuses (IU) et thromboemboliques.

L'incontinence urinaire et la dysfonction érectile sont les 2 complications postopératoires fréquentes. La moyenne de continence dans les plus larges séries répertoriées est de 88 % en cas de PRR et de 92 % en cas de PTLRA.

Le taux d'érection en cas de **conservation unilatérale** était de 43 % et 60%, en cas de **préservation bilatérale** de 61 % et 93,5 % pour la chirurgie ouverte et robotique respectivement.

Récemment, une série prospective non randomisée rapportait à 1 an un taux d'incontinence de 20 % vs 21 %, et une dysfonction érectile de 75 % et 70 % en PRR vs PTLRA respectivement [148].

3. La radiothérapie externe:

a. Traitement du CaP par RT externe exclusive:

La RT doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité (RCMI) ou Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). La RT guidée par l'image est nécessaire en cas d'augmentation de dose au-dessus de 74 Gy. La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la RT conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité.

Les modalités de la RT sont fixées par le guide des procédures RECORAD ainsi que par le référentiel de délinéation Siriade, documents régulièrement actualisés et disponibles sur le site de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) (www.sfro.org/).

- **Technique:**

- **Escalade de dose:** L'augmentation de dose (74 à 80 Gy) réalisée par photons, protons ou curiethérapie a été comparée à une dose conventionnelle (65–70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8–2 Gy/fraction) dans

le cadre d'une irradiation exclusive. Une amélioration significative du contrôle biochimique et de la survie sans récurrence clinique est rapportée ainsi que pour la SS, mais sans amélioration de la SG (niveau de preuve 2).

L'intérêt de l'augmentation de la dose n'est pas démontré en cas d'association à une HT courte ou longue, certains arguments indirects plaidant cependant pour associer à la fois HT et RT hautes doses [149,150].

- **Hypofractionnement:** L'hypofractionnement consiste à délivrer des doses par fraction plus élevées que 2 Gy, et permet de diminuer le nombre de séances. Il pourrait avoir un avantage biologique, car les caractéristiques radiobiologiques du CaP (ratio alpha/bétafaible) seraient en faveur de l'utilisation de fortes doses par fraction. On distingue l'hypofractionnement modéré (entre 2,5 et 6 Gy/fraction) et l'hypofractionnement extrême (dose/fraction \geq 6 Gy).

L'**hypofractionnement modéré** a fait l'objet de plusieurs essais randomisés de phase III recherchant une supériorité de cette approche : ces essais, dans l'ensemble, étaient négatifs [151,152]. Par contre, au moins trois essais d'équivalence (Conventional or Hypofractionated High Dose Intensity Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer [CHHiP], Prostate fractionned Irridiation Trial [PROFIT], Radiation

Therapy Oncology Group [RTOG]/NRG 0415) [153,154] ont été présentés ou publiés et démontrent que les traitements hypofractionnés, avec des doses par fraction de l'ordre de 2,5 à 3,5 Gy, permettent un contrôle biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité [155,156].

Il faut signaler une toxicité rectale et urinaire plus fréquente, en particulier dans l'essai du RTOG 0415 où la RT en modulation d'intensité n'était pas obligatoire [157]. L'hypofractionnement est une option thérapeutique avec un risque de toxicité

légèrement accrue et nécessitant donc une technique rigoureuse associant la modulation d'intensité avec un contrôle quotidien du positionnement de la prostate (RT guidée par l'image).

- **Volume d'irradiation:** Le volume initial comprend la prostate dans son ensemble. Il est habituel d'y inclure également les VS (en tout cas le premier centimètre) pour les groupes intermédiaires et à haut risque. L'irradiation des aires ganglionnaires a montré des résultats discordants avec un bénéfice non démontré dans les deux essais de phase III évaluant spécifiquement leur intérêt (GETUG P01 ; RTOG 94-13) (niveau de preuve 2).

Les essais randomisés démontrant l'intérêt de l'irradiation dans les tumeurs à haut risque ou localement avancées ont tous inclus une irradiation ganglionnaire. La RCMI permet d'irradier de plus grands volumes pelviens avec une toxicité digestive moindre.

- **Contre-indications:**

Un **antécédent d'irradiation pelvienne**, une **maladie inflammatoire rectale active** et la **sclérodermie** constituent des **contre-indications à la RT externe**.

L'**existence de symptômes obstructifs urinaires sévères** augmente le risque de rétention vésicale pendant la RT et de complications ultérieures.

Un **traitement chirurgical de l'adénome de la prostate** avant de débiter la RT est possible. (Accord d'experts). **Après ce traitement chirurgical**, la RT doit être **différée de 6 à 8 semaines** pour **réduire** le risque de complication urinaire et notamment de **sténose urétrale**.

La **présence de prothèse de hanche** (en particulier bilatérale) ne constitue **pas** une **contre-indication à la RT** mais nécessite des **techniques** et une **dosimétrie adaptées**.

b. Irradiation adjuvante ou de rattrapage:

La dose habituelle est de 66 Gy. Le volume irradié inclut habituellement la loge de prostatectomie ; l'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé.

Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66 Gy et si l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois).

Cinq à 10 % de complications de grade 3 sont rapportés. L'extension du volume d'irradiation majore probablement le risque d'effets secondaires tardifs notamment digestifs. La RCMI améliore les résultats dosimétriques et cliniques digestifs et urinaires.

Les études prospectives randomisées du Southwest Oncology Group (SWOG) 8794 [158], de l'European Organisation for Research and Treatment of

Cancer (EORTC) 22911 [159] et de l'ARO 96-02 - AP 09/95 [160] ont évalué l'intérêt de la RT adjuvante à la PT et ont conclu à l'efficacité de cette RT pour les tumeurs pT3 ou pTxR1 sur la survie sans progression biologique avec un gain d'environ 20 %. Seul le SWOG 8794 a montré pour les tumeurs pT3N0M0 une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %) et de la SG (47 % vs 37 %) [158].

La RT adjuvante est bien tolérée et s'accompagne d'une toxicité urinaire de grade 3-4 dans moins de 3,5 % des cas (niveau de preuve 1), d'autant plus que le retour à la continence est acquis (accord d'expert).

La place de la RT adjuvante immédiate par rapport à la RT différée à la récurrence biologique (RB) reste à préciser. Plusieurs essais sont en cours, dont le GETUG 17, pour répondre à cette question.

Il est recommandé d'informer le patient en cas de facteur de risque présents sur la pièce opératoire (pT3 ou R1) du risque de récurrence et de la nécessité potentielle d'une irradiation complémentaire [161,162].

c. Irradiation palliative:

La RT externe a une place de choix en situation palliative en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité antalgique entre une RT mono-fractionnée (8 Gy en 1 fraction) et une RT multi-fractionnée (30 Gy en 10 fractions), mais significativement plus de retraitement dans le bras mono-fractionné.

L'irradiation mono-fractionnée doit être privilégiée en l'absence de fracture visible ou de compression neurologique avérée.

4. Autres options thérapeutiques :

a. La curiethérapie:

On distingue la curiethérapie exclusive des associations RT externe-curiethérapie.

➤ **Curie thérapie interstitielle exclusive:**

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'iode 125. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par iridium 192 en monothérapie est une technique en cours d'évaluation qui ne peut être proposée en routine

La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou à certaines du groupe intermédiaire. Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique à 10 ans avoisine alors 90 % [163]. Un seul facteur divergeant peut être accepté : soit un $10 < \text{PSA} < 15 \text{ ng/ml}$, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous

couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de bon pronostic [163]. Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (< 50 % et pour certains < 33%) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique).

Les contre-indications relatives à la technique sont : un volume prostatique > 50–60 ml, l'existence **d'un lobe médian**, un **antécédent de résection endoscopique de prostate**, des **troubles mictionnels** préexistants. La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique déterminant. **Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication** à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés. **L'HT néo-adjuvante n'est pas recommandée.**

➤ **Curiethérapie en association avec la RT externe:**

Même avec les techniques les plus modernes de modulation d'intensité, il est difficile d'augmenter la dose délivrée à la prostate par RT externe. Une des méthodes qui apparaît particulièrement efficace pour accroître la dose prostatique est de réaliser un complément de dose (boost) par curiethérapie, soit par implants permanents d'iode 125, soit par curiethérapie à haut débit de dose. Ceci apparaît particulièrement intéressant pour les patients de risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10–15 ou T2b–T2c) (niveau de preuve 2).

Un essai randomisé récent (Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy [ASCENDE–RT]) semble montrer un bénéfice de cette association par rapport à une irradiation externe. Les doses à délivrer pour ce boost prostatique par curiethérapie restent discutées : pour la curiethérapie à bas

débit de dose avec l'iode 125, une dose de 110 à 120 Gy paraît être raisonnable. Pour la curiethérapie à haut débit de dose, les protocoles publiés sont très hétérogènes, tant en nombre de fractions que de dose par fraction. Les doses délivrées varient de 12 à 30 Gy en 1 à 4 fractions [164].

b. L'Hormonothérapie:

Le traitement de première intention repose sur l'utilisation de l'hormonothérapie avec les agonistes ou les antagonistes de la LH-RH [186] (l'orchidectomie peut aussi être une thérapie efficace si celle-ci est acceptée par le patient). Le praticien peut choisir l'une ou l'autre famille : il n'y a pas encore de données en faveur de l'une ou l'autre sauf chez les patients présentant une compression spinale chez lesquels les antagonistes de la LH-RH sont recommandés en première intention. Pour éviter l'effet flare up, un anti androgène pourra être utilisé en complément.

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

Le blocage androgénique complet consiste en l'adjonction permanente d'un anti androgène à une castration chirurgicale ou médicale (par analogue de la LH-RH) [187]. Cette possibilité thérapeutique fait plutôt débat : en effet de nombreuses études [188] réalisées incluant un blocage androgénique complet avec le **flutamide** et le **nilutamide** ont montré un bénéfice plutôt modeste en terme de survie chez des patients dont l'espérance de vie est inférieure à deux ans. Néanmoins des études plus récentes (Akaza et al) [189] incluant le **bicalutamide** lors d'un blocage androgénique complet ont montré un réel intérêt de cette molécule avec un gain de survie de plus d'un an

par rapport au nilutamide et flutamide.

En pratique, la mise en place d'un blocage androgénique complet doit être discutée, car elle permet un gain en termes de survie relativement limité et une toxicité additionnelle propre aux anti-androgènes.

En cas de non indication d'un blocage androgénique complet, on pourra aussi utiliser un antiandrogène en monothérapie, de préférence, le bicalutamide.

c. Les ultrasons focalisés à haute fréquence: HIFU

➤ Indications:

En France, l'AFU a obtenu un forfait « innovation » qui encadre la pratique de l'HIFU et fournit une base de données autour d'une charte de fonctionnement [165].

Les indications retenues, à partir de la charte AFU dans le cadre d'une étude clinique observationnelle (étude HIFI), sont : **information** sur les **niveaux** de recommandation dans les autres pays, **âge** de plus de **70 ans** et probabilité de **survie** d'au **moins 7 ans** (ou patients plus jeunes lorsqu'il existe une morbidité compétitive), tumeur **T1-T2 N0, M0**, score de **Gleason ≤ 7** (3 + 4), **PSA < 15 ng/ml**, **volume** prostatique **< 50 ml**, **volume tumoral** limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

L'HIFU peut être également proposé dans le rattrapage des échecs de la RT.

➤ Technique:

L'HIFU est une thérapeutique non chirurgicale développée depuis 20 ans pour des patients sélectionnés présentant un CaP localisé. Deux mécanismes prédominent à la lésion tissulaire, l'effet thermique et la cavitation. Elle est réalisée sous contrôle échographique endorectal et incorpore actuellement l'IRM préopératoire.

➤ **Résultats oncologiques:**

Une étude cas témoins en 2015 a comparé HIFU et curiethérapie, la SSRB était meilleure dans le bras curiethérapie, mais sans différence pour les survies sans récurrence métastatique, spécifique et globale, mais le recul reste modeste (83 mois) et les effectifs restreints (70 patients dans chaque groupe) [166].

Une revue de la littérature en 2015 portant sur 4 000 patients retrouve une SSRB à un an moins bonne avec l'HIFU par rapport à la RT, cette différence disparaissant à 5 ans. Cette revue de la littérature est particulièrement biaisée [167].

➤ **Morbidité:**

Le risque de **fistule prostatorectale** est de 0 à 3 % [168, 169]. Le taux de **complications** augmente avec le **nombre de séances**. Le taux d'**incontinence urinaire** varie selon les séries de 1 à 25 %, selon la gravité et l'outil de mesure.

L'**obstruction du bas appareil** varie de 10 à 30 %. Environ 20 à 50 % des patients ayant des **rapports sexuels sans aide médicamenteuse** avant traitement **gardent** cette **fonction** indemne.

d. Cryothérapie:

➤ **Indications:**

La cryothérapie est une technique en cours d'évaluation, envisagée comme un traitement alternatif aux traitements de référence du cancer localisé de la prostate lorsque ceux-ci sont contre-indiqués.

Les patients potentiellement candidats ont des prostates de volume inférieur à 40 ml, un stade tumoral localisé, un PSA inférieur à 20 ng/ml et un score de Gleason < 7 [170]. La cryothérapie est principalement proposée dans le rattrapage de la RT.

➤ **Technique:**

Le mode d'action repose sur la congélation (-40 °) du tissu conduisant à une dénaturation protéique, une rupture des membranes cellulaires par les cristaux de glace, et des micro-thromboses vasculaires avec apoptose. Les aiguilles de cryothérapie sont introduites par voie périnéale sous contrôle échographique transrectale.

➤ **Résultats oncologiques:**

Cohen et al. en 2008 ont rapporté sur une étude rétrospective de 370 patients, composée respectivement de 14,9 %, 37,7 % et 47,4 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une SSRB à 10 ans selon les critères de Phoenix, de 80,6 %, 74,2 %, et 45,5 % selon le groupe à risque [171].

Elshafei et al., en 2015, ont montré à partir d'une étude rétrospective de la Cryo On-Line Database (COLD) de 2 242 patients hormono-naïfs, composée de 21,1 %, 36,7% et 42,2 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une survie sans récurrence biologique (Phoenix) à 5 ans respectivement de 82,6 %, 71,1 %, et 57,8 % [172].

Levy et al. en 2009 ont rapporté sur une étude rétrospective à partir de la COLD, les résultats de 2 427 patients (répartition de D'Amico non précisée).

À 60 mois selon le nadir du PSA : PSA < 0,1 ng/ml, la SSB était de 91,8 %, 76 % et 71 %, selon le risque faible, intermédiaire et élevé. Pour un PSA entre 0,1 et 0,5 : 86%, 67 % et 51 %. Pour un PSA entre 1,1 et 2,5 à 12 mois, le taux d'échec (Phoenix) était respectivement de 29,6 %, 38 % et 74,8 % selon le risque [173].

Dans la revue de la littérature de Ramsay 2015, à propos de presque 4 000 cryothérapies, les résultats sur la survie sans récurrence clinique à 1 an sont moins bons comparés à la RT ou la chirurgie [167].

Le développement de cette technique est essentiellement nord-américain, les

principales études émanent d'un registre unique et même si le nombre de patients traités atteint plusieurs milliers, le recul et le type d'études obligent à ne pas proposer ce traitement comme une alternative mais uniquement lorsque les options recommandées ne sont pas possibles.

➤ **Morbidité:**

Le taux de complications a diminué significativement avec les améliorations techniques. L'**incontinence urinaire** varie selon les séries de 1 à 8 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'**obstruction** varie de 4 à 10 %. Le risque **d'impuissance sexuelle** de 30 à 100 %. Le risque de **fistule prostatorectale** est de 0 à 1 % [174,175].

e. **Traitement focal :**

➤ **Indications:**

La thérapie focale est un concept relativement récent dans le CaP et ainsi les données ne sont pas matures pour établir des recommandations en dehors de protocoles ou d'études cliniques. Ce concept s'appuie sur :

- la létalité de la tumeur index [176, 177], même s'il existe un certain débat [177],
- les difficultés d'inclusion et de suivi dans la surveillance active,
- les améliorations de la qualité des IRM,
- des biopsies ciblées permettant de mieux localiser la tumeur index [178].

Les critères d'éligibilité varient d'une équipe à une autre et les critères d'évaluation ne sont pas encore clairement identifiés. Dans les différents essais en cours <https://clinicaltrials.gov>, l'espérance de vie doit être supérieure à 10 ans (sans âge minimum), le PSA généralement retenu est inférieur à 15, le score de

Gleason entre 6 et 7 et le TNM T1-T2, N0, M0.

Le nombre, la taille, la situation des lésions sont variables. La lésion index doit être traitée. Certaines localisations à l'apex par exemple semblent contre-indiquer telle ou telle technique (HIFU par exemple). L'IRMmp est quasi systématique, les biopsies initiales reposent sur les biopsies écho-guidées ciblées par l'IRM et/ou transpérinéales. Il y a la possibilité de retraiter les patients ayant déjà eu un traitement focal [179,180]. L'hémi-ablation est une option intéressante [181].

La thérapie focale ne peut être proposée que dans le cadre de la recherche clinique [182].

➤ **Technique:**

Les moyens physiques utilisés sont HIFU, cryothérapie, curiethérapie, radiofréquence et le Laser.

Concernant le Laser, il existe deux techniques. Le laser Vascular-Targeted Photodynamic Therapy (VTP) qui utilise un photosensibilisant (longueur d'onde de 753 nm). Le laser Focal Laser Ablation (FLA) qui est un LASER interstitiel sans photosensibilisant (longueur d'onde entre 900 et 1 000 nm).

La radiofréquence utilise des champs électromagnétiques qui se situent dans la bande de fréquences du spectre électromagnétique de 300 kHz à 300 MHz (fréquence inférieure aux micro-ondes), technique déjà utilisée dans le passé dans l'adénome de la prostate ou dans le traitement ablatif des cancers du rein.

L'électroporation consiste en un passage de courant électrique dans la prostate entraînant la mort cellulaire sans chaleur par ouverture des pores membranaires, par voie d'abord transpérinéale sous contrôle échographique endorectal [183].

➤ **Résultats oncologiques:**

Il n'y a pas de recul suffisant ni de critères d'évaluation suffisamment robustes. À noter cependant qu'un essai randomisé pour le laser VTP est en attente de publication. Les patients doivent être informés de la notion de techniques en évaluation, que les résultats à long terme sont inconnus, que les modalités de suivi et les éléments définissant la nécessité d'un traitement de rattrapage ne sont pas clairs, et enfin que le traitement focal n'est pas sans morbidité [174].

f. La chimiothérapie:

La chimiothérapie est le traitement de référence utilisé lors de la résistance à la castration [184]. Les molécules efficaces dans le traitement font parties de la famille des taxanes. Ces agents antinéoplasiques se fixent aux microtubules, constituants de base du fuseau mitotique. Ils stabilisent et empêchent sa dépolymérisation, bloquant ainsi le cycle cellulaire en phase M.

➤ **Chimiothérapie première ligne :**

Le taxane utilisé en première ligne dans la prise en charge du CRPC est le docetaxel. Il est administré par voie intra veineuse en perfusion courte (une heure), la posologie étant de 75 mg/m² par administration toutes les trois semaines associée à 10 mg de prednisone.

Le traitement par docetaxel doit être mis en place chez des patients présentant au moins deux augmentations successives du PSA sérique par rapport à une valeur antérieure et que cette valeur soit supérieure à 5ng/mL.

L'initiation d'un tel traitement doit se faire chez les patients métastatiques symptomatiques. Il n'y a pas d'indication chez les patients en échappement hormonal non symptomatiques.

➤ **Chimiothérapie de seconde ligne :**

En traitement de seconde ligne, la **mitoxantrone** possède une indication (en association avec des corticoïdes) dans les formes avancées du cancer de la prostate. La mitoxantrone est une molécule cytostatique appartenant à la famille des anthracéno-diones de synthèse. Elle agit comme agent intercalant au niveau de l'ADN et exerce une activité cytotoxique sur les cellules en phase de prolifération. Dans le cancer de la prostate, elle est utilisée en traitement palliatif à une posologie usuelle de 12 mg/m², par perfusion intraveineuse courte, toutes les trois semaines [185].

g. Nouvelles thérapies dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration : [205 ;206]

L'avènement de nouveaux traitements comprenant l'immunothérapie, la thérapie ciblée, et la suppression androgénique a permis d'étendre et de révolutionner la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration.

De nombreuses options thérapeutiques sont maintenant disponibles avant ou après l'utilisation de la chimiothérapie. Tous ces nouveaux traitements sont basés sur une connaissance plus approfondie des mécanismes physiopathologiques et immunologiques du cancer de la prostate.

➤ **Immunothérapies :**

Au cours de ces dernières années, l'immunothérapie est apparue comme une stratégie intéressante et attractive dans le cancer de la prostate. Ce concept se justifie par l'observation d'une réponse naturelle lymphocytaire T, reconnaissant différents antigènes tumoraux bien caractérisés sur le plan moléculaire. La majorité des stratégies d'immunothérapie cherchent à activer les lymphocytes T anti tumoraux. L'objectif principal étant d'exploiter le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales grâce notamment aux antigènes associés aux tumeurs. Dans la

prise en charge du cancer de la prostate, l'immunothérapie repose essentiellement sur l'approche vaccinale et les traitements immuno modulateurs.

➤ **Nouvelles molécules d'hormonothérapies:**

Une autre alternative thérapeutique consiste à diminuer la concentration de testostérone circulante. Lorsqu'elle est trop élevée, la testostérone est fortement corrélée à une augmentation de l'incidence du CRPC. Depuis de nombreuses décennies, la majorité des thérapies (chirurgicales ou médicamenteuses) sont utilisées dans le but d'obtenir une valeur de testostérone sérique inférieure à 50ng/mL. Cependant dans les cancers de la prostate résistant à la castration, les analogues de LH-RH ou la chirurgie ne sont plus efficaces. C'est donc pourquoi, de nouvelles molécules sont mises au point pour diminuer davantage la testostérone sérique chez les patients atteints de CRPC. Deux nouvelles molécules montrent des résultats encourageants à ce niveau : il s'agit de l'acétate d'abiraterone . C'est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Il inhibe de manière sélective deux enzymes (la 17 alpha hydrolase et la C17, 20 lyase) qui interviennent dans la conversion des androgènes au niveau testiculaire, surrénalien ainsi qu'au niveau des tissus tumoraux prostatiques. Le but de cette thérapie est de diminuer les taux sériques de testostérone et d'autres androgènes à des taux inférieurs que ceux constatés après orchidectomie ou administration d'agonistes de la LH-RH.

MATERIELS ET METHODES

1. Cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de six ans allant du 1^{er} Janvier 2012 au 31 Décembre 2017 colligeant tous les cas de cancer de la prostate enregistrés au service d'urologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

2. Les critères d'inclusion :

Avaient été inclus dans notre étude :

- Tous les cas de cancer de la prostate histologiquement confirmés et suspectés suite à une symptomatologie clinique évocatrice, et/ou un TR pathologique et/ou un taux de PSA \geq 4ng/ml.
- les patients dont la prise en charge a débuté dans des cliniques privées, ou hôpitaux publics du Royaume mais qui s'est poursuivie au CHU Hassan II de Fès.

3. Critères d'exclusion :

Etaient exclus de notre étude les dossiers incomplets manquant de taux de PSA, de données radiologiques et de preuve histologique.

4. La population d'étude :

- L'étude a concerné les patients atteints de cancer de la prostate.
- 73 dossiers exploitables sur un nombre total de 90 ont été analysés.

a. Collecte et analyse des données :

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, anatomopathologiques, opératoires et sur le logiciel de gestion de l'hôpital des spécialités « Hosix ».

Ensuite ces données ont été collectées à l'aide d'une fiche d'exploitation, puis saisies et analysées sur les logiciels Epi Info 3.5.4 et Excel.

Ainsi les taux de PSA_t moyens ont été comparés entre les patients présentant des métastases osseuses à la scintigraphie osseuse et ceux qui n'en présentaient pas, dans le but de rechercher une association entre le taux de PSA_t et la présence de métastases osseuses à la scintigraphie.

De même nous avons comparé les scores de Gleason biopsiques moyens entre ces deux groupes de patients sus cités, à la recherche d'une association entre le score de Gleason biopsique et la présence de métastases osseuses à la scintigraphie.

Nous avons aussi recherché une association entre le score de Gleason biopsique et le taux de PSA_t.

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

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

malade quand le test est négatif.

- La mesure d'accord était faite par le coefficient de Kappa proposé par Cohen en 1960, selon la formule suivante :

$$Kappa = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

Po : Proportion d'accord observée

Pe : Proportion d'accord aléatoire

Tableau 6: Calcul des tests de dépistage biologiques

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

Fiche d'exploitation

Cancer de la prostate dans la Région de Fès : Aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques, et prise en charge thérapeutique.

(Expérience du Service d'Anatomie pathologique CHU HASSAN II de Fès à propos de 73 cas)

***IP :**

***Référence Labo :**

***Age :**

***Originaire et Habitant de :** Fès Séfrou Boulemane

Moulay Yaâcoub Autre

***Couverture sociale :** oui non

***Référé de :** CS CHP CHR Clinique privée

***Référé par un Médecin :** généraliste spécialiste

***Motif de consultation/Circonstances de découverte :**

Dépistage Individuel Fortuitement TUBA Hématurie

Hémospérmié Dlr Hypogastriques Dlr osseuses IRC Obstructive

***ATCDs Personnels :**

–Médicaux : Diabète Obésité HTA Cardiopathie

Néphropathie Hépatopathie Traitement Hormonal

IST Dyslipidémie Aucun

–Chirurgicaux : oui non

–Toxiques : Tabac Chicha Alcool Drogue Aucun

***ATCDs Familiaux :**

***Examen clinique :**

-Examen **général** :

>Score OMS : 0 1 2 3 4

>Amaigrissement non chiffré:

>Etat des conjonctives:

-Examen Uro-génital

> TR normal : oui non

>Poids de la prostate:

-Examen Cardio-vx normal : oui non

-Examen Pleuro-pulmonaire normal : oui non

-Examen Abdominal normal : oui non

-Examen Neurologique normal : oui non

-Examen des aires ganglionnaires libre : oui non

-Examen Ostéo-articulaire normal : oui non

*Examens paracliniques :

-Biologie :

> Taux de PSA total (ng/ml): ≤ 4 4-10 10-20 20-50 50-100

>100

> Autres Bilans biologiques:

-Imagerie :

>Echographie prostatique *normale* : oui non non réalisée

>IRM Pelvienne *normale* : oui non non réalisée

>TDM TAP *normale* : oui non non réalisée

>Scintigraphie Osseuse *normale* : oui non non réalisée

*** Etude anapath :**

-Type histologique : Adénocarcinome Autre

- Stade : pT0 pT2a pT2b pT2c pT3a pT3b pT4

- Score de Gleason : Bas grade (3+3=6) Grade intermédiaire bas (3+4=7)

Grade intermédiaire élevé (4+3=7)

Grade élevé (4+4=8)

Grade très élevé (9 ou 10)

-Grade group : 1 (G≤ 6) 2 (G=3+4) 3 (G=4+3) 4 (G=4+4)

5 (G=9-10)

- Nombre de carottes biopsiques prélevées:

- Nombre de carottes biopsiques positives:

- Immunohistochimie : oui non

- Engainement péri-nerveux: oui non

- PIN haut grade: oui non

- Nombre de gg prélevés: * à droite: * à gauche:

***Prise en charge thérapeutique :**

-PRR : oui non

-RTUP: oui non

- pulpectomie/orchidectomie bilatérale : oui non

-Radiothérapie+Hormonothérapie : oui non

-Hormonothérapie Chimique : oui non

-Chimiothérapie : oui non

RESULTATS

I. Résultats épidémiologiques :

A. Incidence annuelle:

L'incidence annuelle est la suivante :

Tableau 7 : l'incidence annuelle de cancer de la prostate au CHU Hassan II

Périodes	Nombre de cas
Du 1^{er} janvier 2012 au 31 Décembre 2012	21 cas
Du 1^{er} janvier 2013 au 31 Décembre 2013	18 cas
Du 1^{er} janvier 2014 au 31 Décembre 2014	12 cas
Du 1^{er} janvier 2015 au 31 Décembre 2015	9 cas
Du 1^{er} janvier 2016 au 31 Décembre 2016	14 cas
Du 1^{er} janvier 2017 au 31 Décembre 2017	16 cas

Soit un total de **90 patients** hospitalisés au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès pour prise en charge de cancer de la prostate, durant cette période d'étude mais seulement 73 dossiers étaient exploitables.

B. Provenance :

Tableau 8 : Provenance des patients

Villes	Nombre de cas	Pourcentage %
Fès	20	27.40
Séfrou	10	13.70
Taounate	10	13.70
Meknès	8	10.96
Al-Hoceima, Taza	3 cas pour chacune des villes	4.11 chacune
Azrou, Nador, Boulemane ,Rissani	2 cas pour chacune des villes	2.74 chacune
El hajeb, Errachidia,El Manzel Khénifra, Midelt, Missouri, Nissaden Sidi-Harazem, Tahla, Tanger, Temehdit	1 cas pour chacune des villes	1.37 chacune

C. Couverture Sociale:

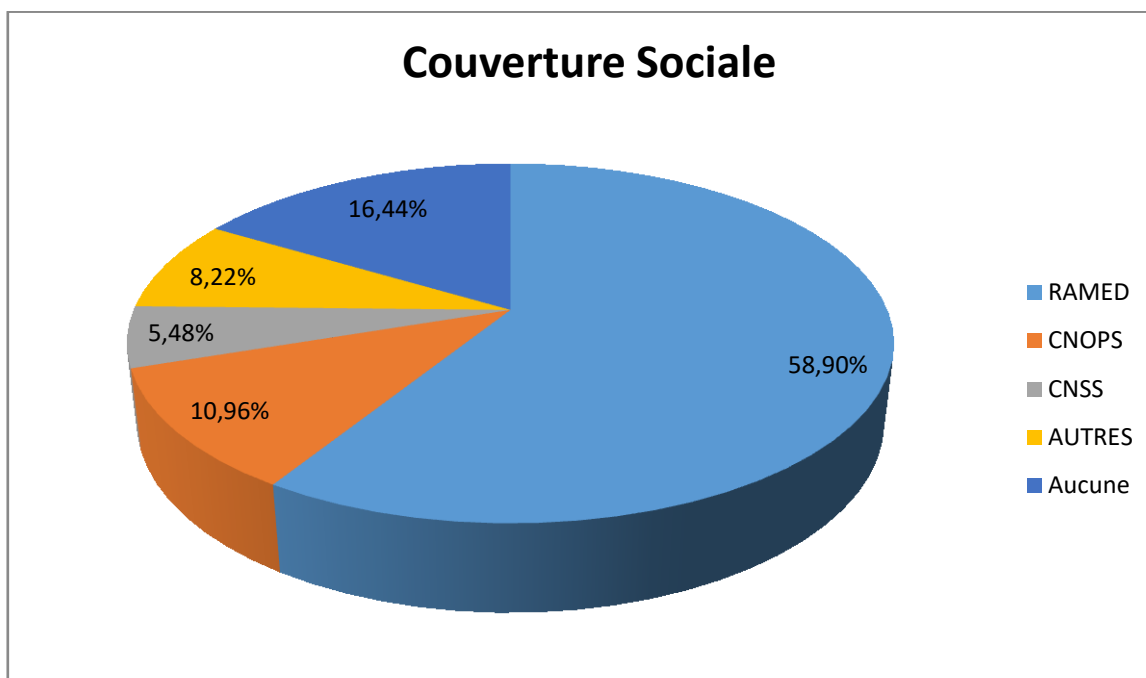


Figure 27 : répartition des malades selon leur couverture sociale

La majorité de nos patients étaient économiquement démunis et bénéficiaient du RAMED soit 58.90%, 16.44% n’avaient aucune couverture sociale, 10.96% bénéficiaient du CNOPS, 5.48% CNSS, et 8.22% pour d’autres types de couverture sociale.

D. Age:

L'âge moyen au moment de la prise en charge au CHU Hassan II a été de 69.60 ans, avec des extrêmes d'âge de 52 ans et de 98 ans, la médiane était de 70 ans.

Les tranches d'âges sont ainsi réparties : **9.59%** des patients sont âgés de moins de 60 ans (7/73), **45.20%** entre 60 et 70 ans (33/73), et **45.20%** âgés de plus de 70 ans (33/73).

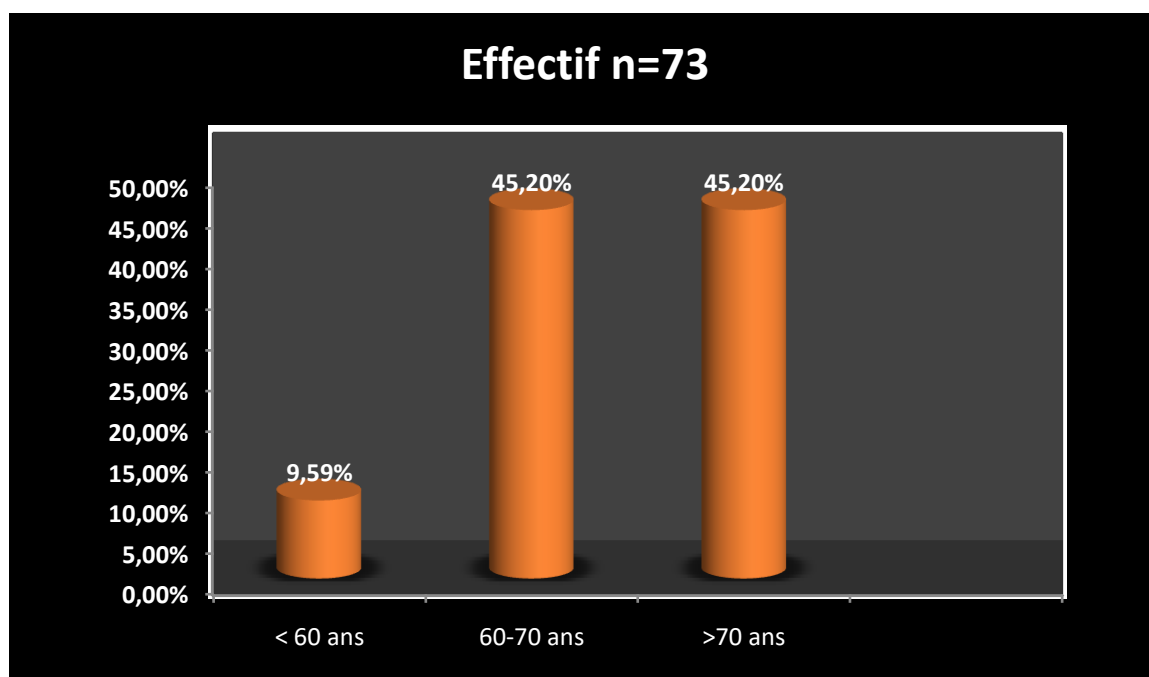


Figure 28 : Distribution des patients en fonction de leur tranche d'âge

E. Antécédents personnels:

1. Médicaux et Toxiques

Les antécédents les plus fréquents ont été le diabète, l'HTA, l'HBP, et le tabagisme chronique, retrouvés respectivement chez 13 (17.81%) ,10 (13.70%), 8 (10.96%) et 12 (16.44%) patients.

La RAU a été mentionnée dans les antécédents de 6 patients ce qui correspond à 8.22%, la cardiopathie hypertensive et la dyslipidémie chez 3 patients (4.11%) chacune, un calcul rénal chez 2 patients (2.74%), un AVC Ischémique, TVP des 2MI , Tuberculose ganglionnaire, Pyélonéphrite post adénomectomie, et Polypose intestinale dans 1.37 % chacun (1/73).

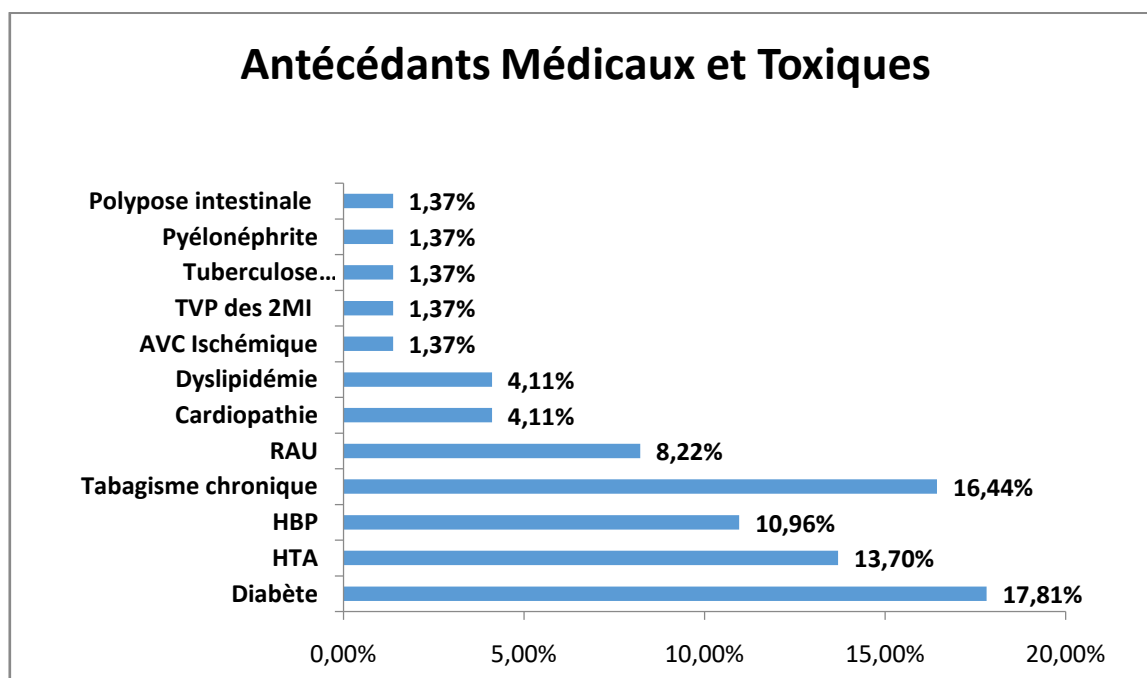


Figure 29: Antécédents Médicaux et Toxiques.

2. Antécédents chirurgicaux:

La RTUP a été mentionnée dans les antécédents chirurgicaux de 14 patients (19.18%), l'adénomectomie chez 5 patients (6.85%), une cure de hernie inguinale et la néphrostomie chez 3 patients (4.11%) chacune.

Le traitement chirurgical de varices des membres inférieurs, d'un canal lombaire étroit, d'une cataracte, d'une fracture per-trochantérienne, d'une fracture du Fémur, d'une Tm Stromale Bénigne iléale, d'une péritonite appendiculaire, d'un hydrocèle droit, une hémorroïdectomie, une cholécystectomie, une thyroïdectomie, une thymomectomie, ont été mentionnés chez 1 patient chacun (1.37%).

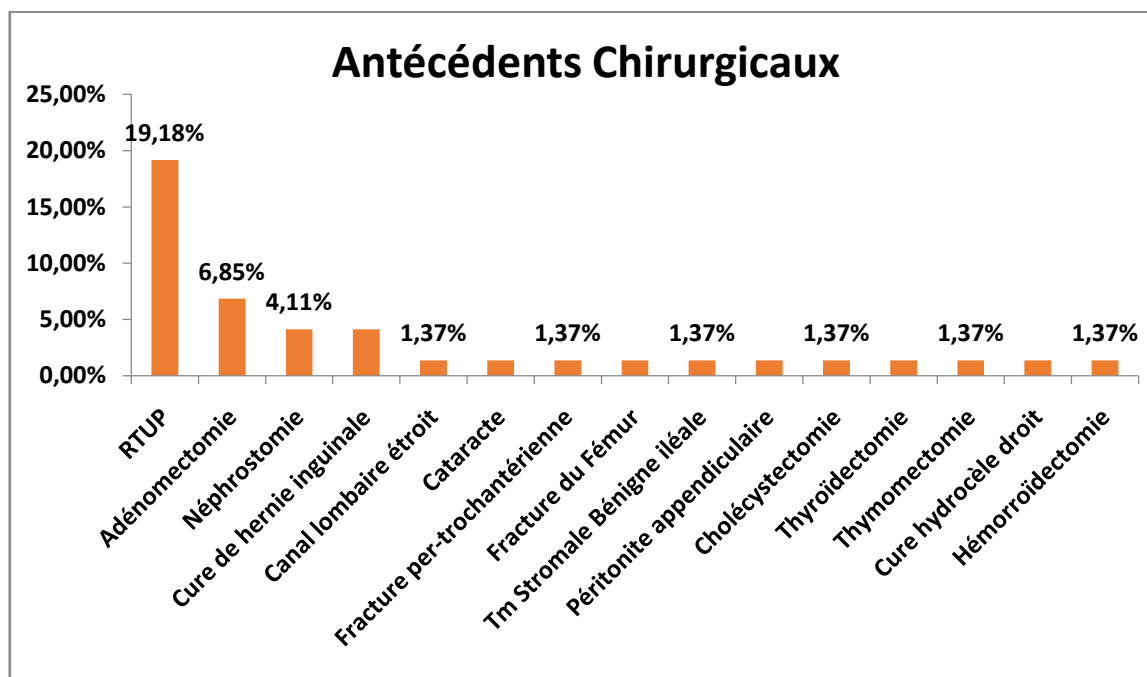


Figure 30: Répartition des patients en fonction des antécédents chirurgicaux

F. Antécédants Familiaux:

Un antécédent familial de cancer de prostate dans la fratrie avait été noté chez un seul malade ce qui correspond à 1.37%

II. Résultats cliniques :

A. Circonstances de découverte:

La Pollakiurie et dysurie associées ont été le mode révélateur le plus fréquent chez nos patients dans 83.56 % (61/73), et ces symptômes étaient associés parfois à une hématurie totale ou à une brûlure mictionnelle chez 4.11% (3/73) patients chacune.

Le diagnostic de cancer de la prostate a été posé suite à une pollakiurie et brûlure mictionnelle associées chez 3 patients (4.11%), dysurie associée à une douleur mictionnelle chez 2 patients (2.74%), une hématurie isolée chez 2 patients (2.74%), suite à une ascension du taux de PSA total lors d'un dépistage individuel chez 2 patients (2.74%), sur des copeaux d'HBP, découverte fortuite lors d'un bilan pré-opératoire, suite à des douleurs lombaires bilatérales chez 1 patient chacun (1.37%).

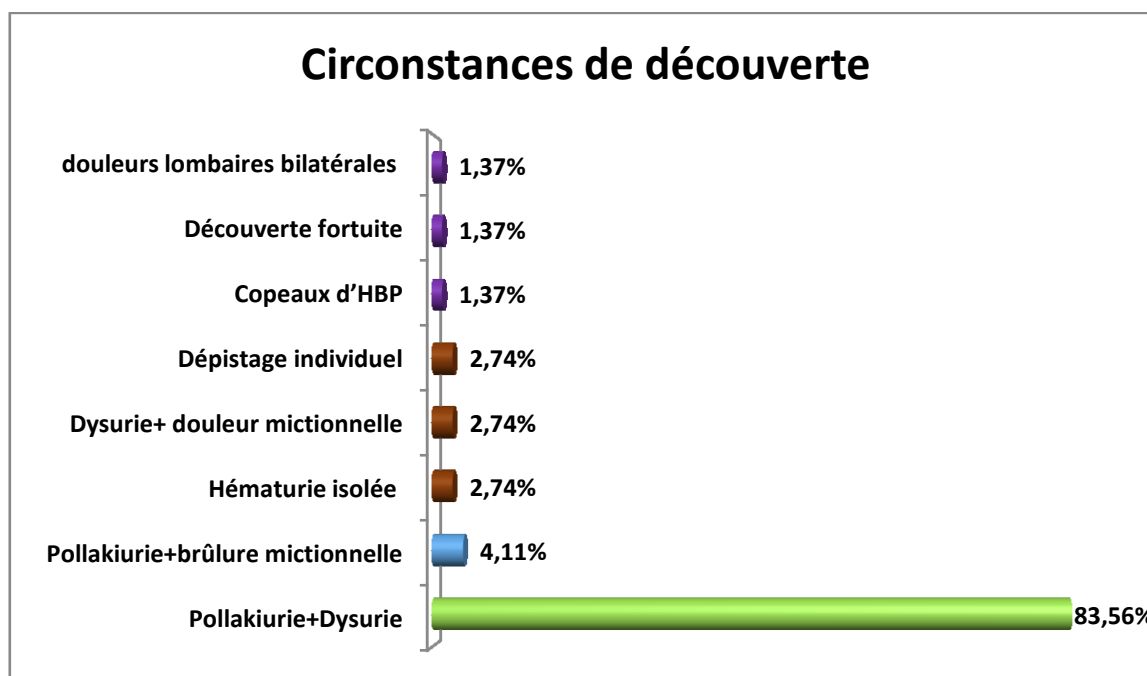


Figure 31: Répartition des patients en fonction des circonstances de découverte

B. Motif de consultation:

La pollakiurie et dysurie associées ont été le motif de consultation le plus fréquent chez nos patients dans 47.95% (35/73), suivi de la RAU dans 30.14% (22/73).

Cette pollakiurie et dysurie étaient associées à une hématurie chez 7 patients (9.60%), à une brûlure mictionnelle, une sciatgie, et précédées d'une constipation résistante au traitement chez 1 patient chacun (1.37%).

La RAU était associée à une fièvre, une encéphalopathie rénale, une hernie Inguino-scrotale droite chez 1 patient (1.37%) chacun, à une hernie inguinale chez 2 patients (2.74%).

Des douleurs dorsolombaires, une pollakiurie et brûlure mictionnelle associées, une dysurie et douleur mictionnelle associées ont été le motif de consultation chez 1 patient (1.37%) chacune.

L'hématurie caillotante a été le motif de consultation chez 4 patients (5.48%), et 4.11% (3/73) pour l'insuffisance rénale aigue obstructive.

Trois patients (03) avaient consulté pour des taux de PSA élevés 2 lors d'un dépistage individuel (2.74%), et 1 lors d'un bilan pré-opératoire pour cure d'une hernie inguinale, et 3 autres avaient consulté pour arthralgies diffuses (4.11%).

Des douleurs osseuses étaient associées aux TUBA lors de la consultation chez 23/73 patients (31.50%)

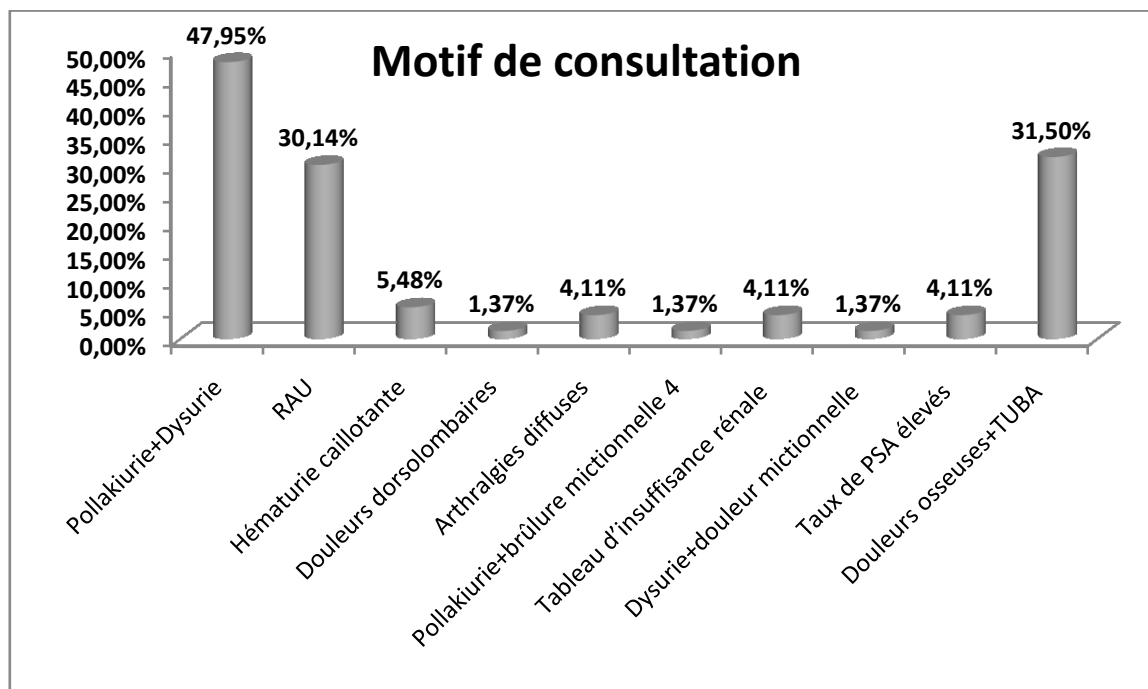


Figure 32: Répartition des patients en fonction du motif de consultation

C. Le délai de consultation au CHU pour PEC:

Il s'agit du délai estimé entre le début des symptômes et la consultation au CHU Hassan II en vue d'une prise en charge. Lorsque la découverte du cancer a été fortuite, ou lors d'un dépistage individuel, ce délai a été compté à partir du 1er dosage du taux de PSA. Cette durée a été très variable allant de 2 mois à 96 mois, avec une moyenne de 22 mois.

D. Examen clinique :

1. Général:

Il a trouvé un état général très altéré chez 11 patients (15.07%), classés OMS 3, l'état général était un peu altéré chez 20 patients (27.40%), classés OMS 2, il était conservé chez 42 patients (57.53%), classés OMS 0-1.

L'examen général a trouvé un amaigrissement non chiffré chez 6 patients (8.22%), un trouble de conscience chez 1 patient (1.37%) en rapport avec une

encéphalopathie rénale, des conjonctives légèrement décolorées chez 4 patients (5.48%).

Tableau 9: Score OMS de l'état général

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

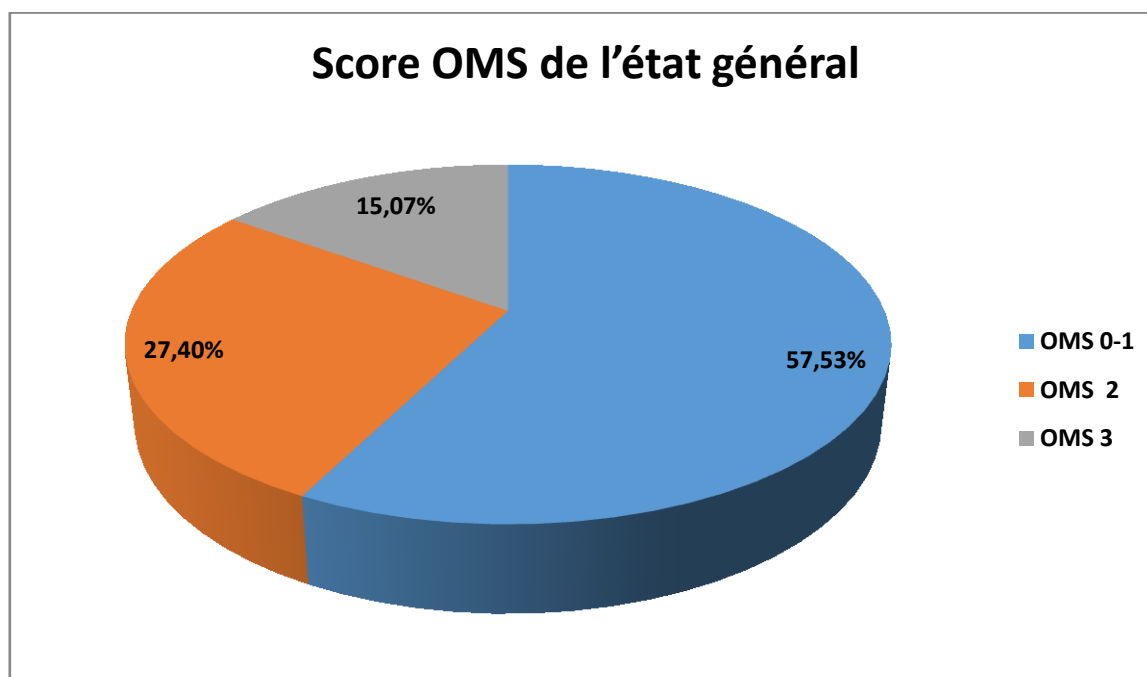


Figure 33: Répartition des patients selon leur score OMS de l'état général.

2. Toucher Rectal (TR) :

Le volume de la prostate au toucher rectal a varié entre 20 et 92g avec une moyenne de 48.63 g.

Le toucher rectal a noté la présence d'une prostate suspecte, hétérogène, irrégulière et indurée dans 26.03%(19/73), une prostate d'allure bénigne dans 21.92% (16/73), un blindage pelvien dans 20.55% (15/73), une prostate pierreuse et fixe dans 9.60%(7/73), prostate indurée d'un côté asymétrique dans 13.70% (10/73), elle était ferme dans 8.22% (6/73).

Le TR a trouvé une base vésicale infiltrée dans 34.25% (25/73) et une prostate nodulaire dans 10.96% (8/73), multinodulaire dans 2.74% (2/73)

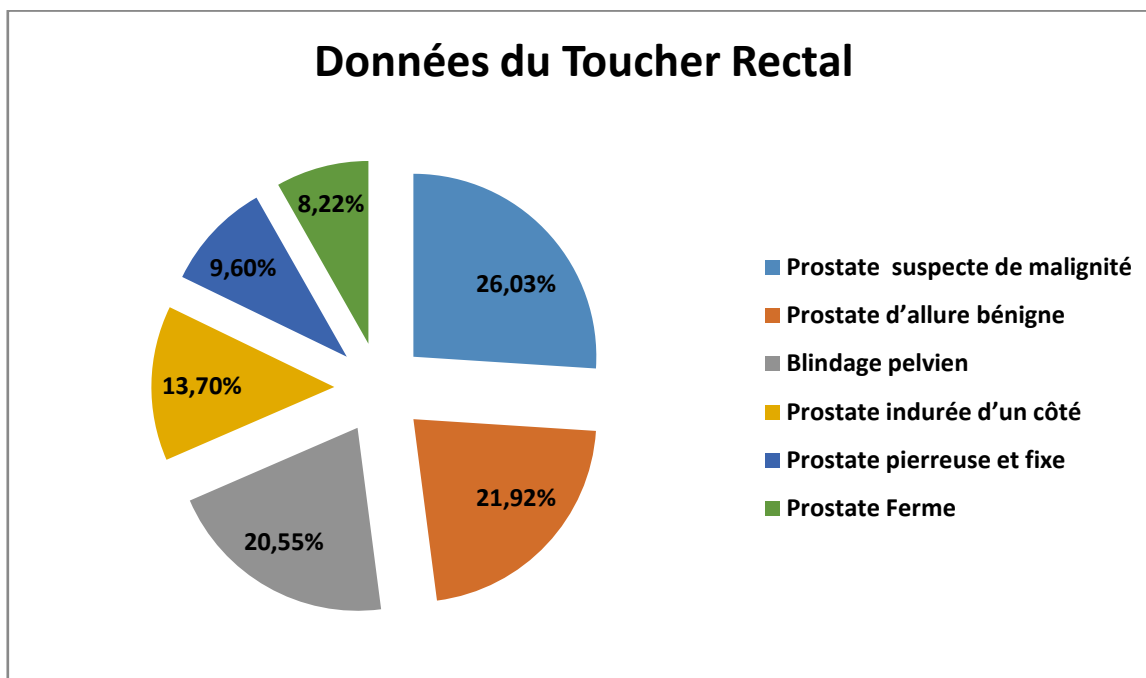


Figure 34: Répartition des patients en fonction des résultats du TR

Au terme de ce bilan, 12.30% des patients (9/73) ont été classés inférieures ou égales à T1c, 9.60% T2a (7/73), 13.70% ont été classés T2b et 64.40% > T2b selon la classification TNM du cancer de la prostate.

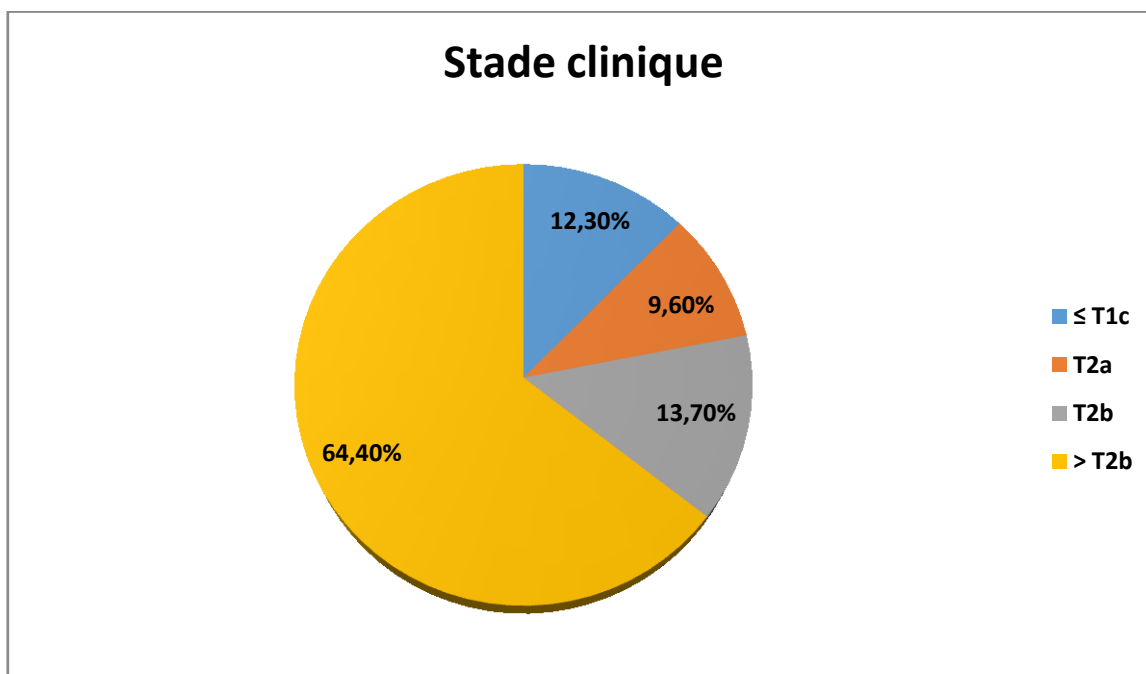


Figure 35 : Répartition des patients selon leur stade clinique

3. Reste de l'examen somatique:

Il a mis en évidence une sensibilité au niveau des fosses lombaires chez 10 patients (13.70%), une matité et voussure hypogastrique chez 22 patients (30.14%), une hernie Inguinale chez 2 patients (2.74%), une hernie inguino-scrotale droite et une tuméfaction du membre inférieur droit chez 1 patient chacune (1.37%). Il était normal chez 37 patients (50.69%).

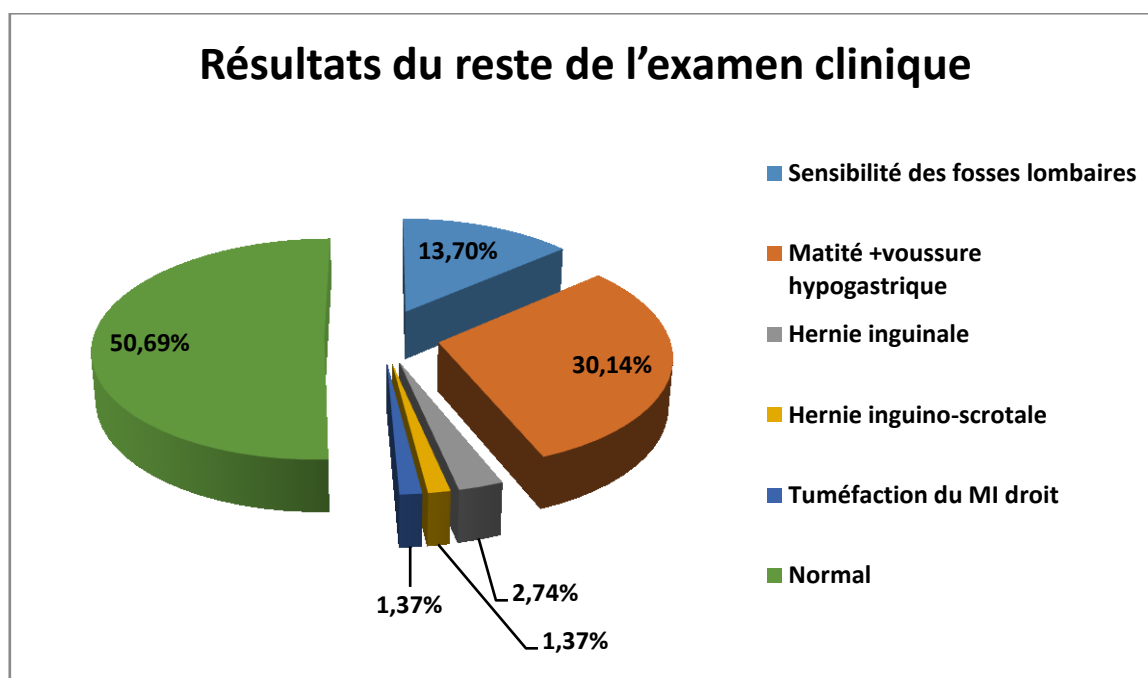


Figure 36: Répartition des patients selon les résultats du reste de l'examen Somatique.

III. Résultats paracliniques :

A. Biologie:

1. Taux de PSA total:

Le taux de PSA a varié entre 5 ng/ml et 3330 ng/ml, avec une moyenne de 258.27 ng/ml.

15 patients (20.55%) avaient un taux de PSA inférieur à 10 ng/ml tandis que 12 (16.44%) avaient un PSA entre 10 et 20 ng/ml, 10 (13.70%) entre 20 et 50 ng/ml, 4 (5.48%) entre 50 et 100 ng/ml, et enfin 32 patients (43.83%) avaient un taux de PSA supérieur ou égal à 100 ng/ml.

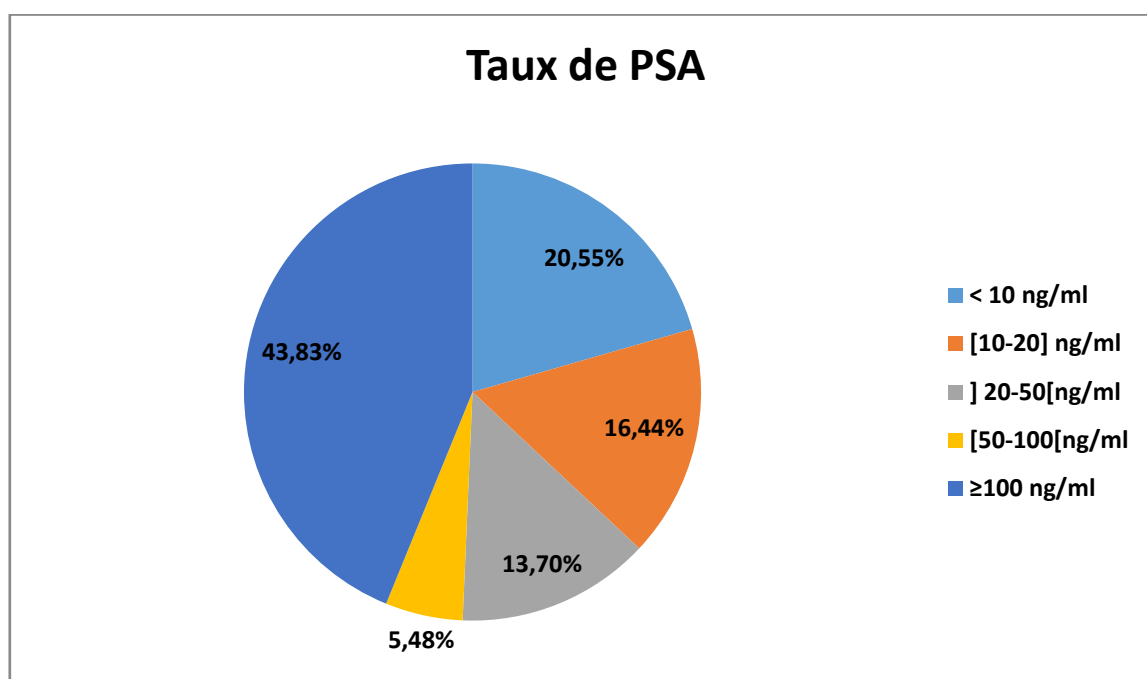


Figure 37 : Distribution des patients selon le taux de PSA

2. Autres examens biologiques:

Une numération formule sanguine, fonction rénale, un ECBU et un ionogramme sanguin ont été réalisés chez presque tous nos patients et avaient trouvé une anémie normochrome normocytaire chez 26 patients (35.62%), une anémie hypochrome microcytaire chez 13 patients (17.81%), une hématurie chez 29 patients (39.73%), une leucocyturie chez 21 patients (28.77%), une insuffisance rénale probablement obstructive chez 27 patients (36.98%), hyperkaliémie chez 3 patients (4.11%), une hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, une cytolysse hépatique étaient retrouvées chez 2 patients chacune (2.74%) et une hypercalcémie chez 1 patient (1.37%).

Le germe le plus fréquemment isolé dans les urines des patients à leucocyturie positive était l'Escherichia coli ; Klebsiella Oxytoca, Klebsiella Pneumoniae, Germe multi-résistant ont été isolés chez 1 patient chacun (1.37%).

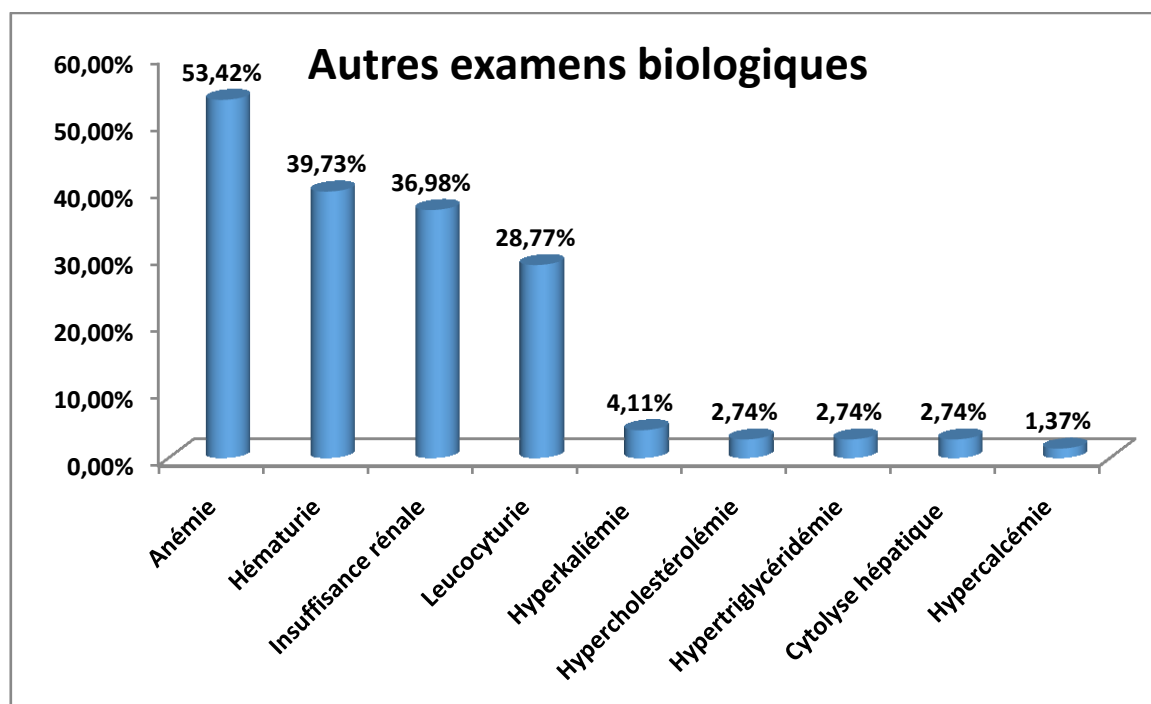


Figure 38: Répartition des patients selon les résultats des examens biologiques autres que le PSA.

B. Imagerie:

1. Echographie prostatique et Vésico-rénale:

➤ Echographie prostatique :

L'échographie n'a pas été réalisée pour le diagnostic positif du cancer de la prostate mais a été utilisée chez tous les patients pour guider la biopsie, et avait mis en évidence une prostate suspecte de malignité, hétérogène chez 54.80% des patients (40/73), d'aspect normal; hypertrophiée avec un gros lobe médian chez 2 patients chacun (2.74%) ; la prostate était régulière et homogène chez 35.62% des patients (26/73).

L'écho avait trouvé une prostate hypertrophiée avec des calcifications chez 1 patient (1.37%) ; un nodule hypoéchogène vascularisé au doppler dans 9.60 % des cas (7/73).

Elle a permis aussi l'évaluation du volume prostatique allant de 40ml à 184 ml avec une moyenne de 51.52 ml.

➤ Echographie vésico-rénale:

Ses données ont été mentionnées chez 20 patients (27.40%) et elle a mis en évidence une urétéro-hydronephrose bilatérale dans 35% des cas (7/20), unilatérale chez 3 patients (15%), une vessie de lutte chez 5 patients (25%), un matériel intra-vésical hyperéchogène hétérogène et irrégulière ne prenant pas le doppler, se révélant être un caillot à la cystoscopie chez 1 patient (5%).

2. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM):

Cet examen a été réalisé chez 24/73 patients (32.88%), et avait objectivé un processus tumoral prostatique localement avancé sans métastase à distance dans 12.5% des cas (3/24), avec extension à distance chez 12 patients (50%), un processus tumoral prostatique localisé sans effraction capsulaire chez 9 patients (37.5%).

Elle a permis aussi de mettre en évidence un nodule prostatique chez 7 patients (29.17%), et la taille des nodules a varié entre 15 et 30mm avec une moyenne de 19.71 mm.

L'envahissement des vésicules séminales et l'extension aux chaînes ganglionnaires iliaques ont été notés dans 50% des cas (12/24), des métastases vertébrales chez 3 patients (12.5%), l'envahissement du plancher vésical chez 4 patients (16.67%), et du muscle releveur de l'anus chez 1 patient (4.17%).

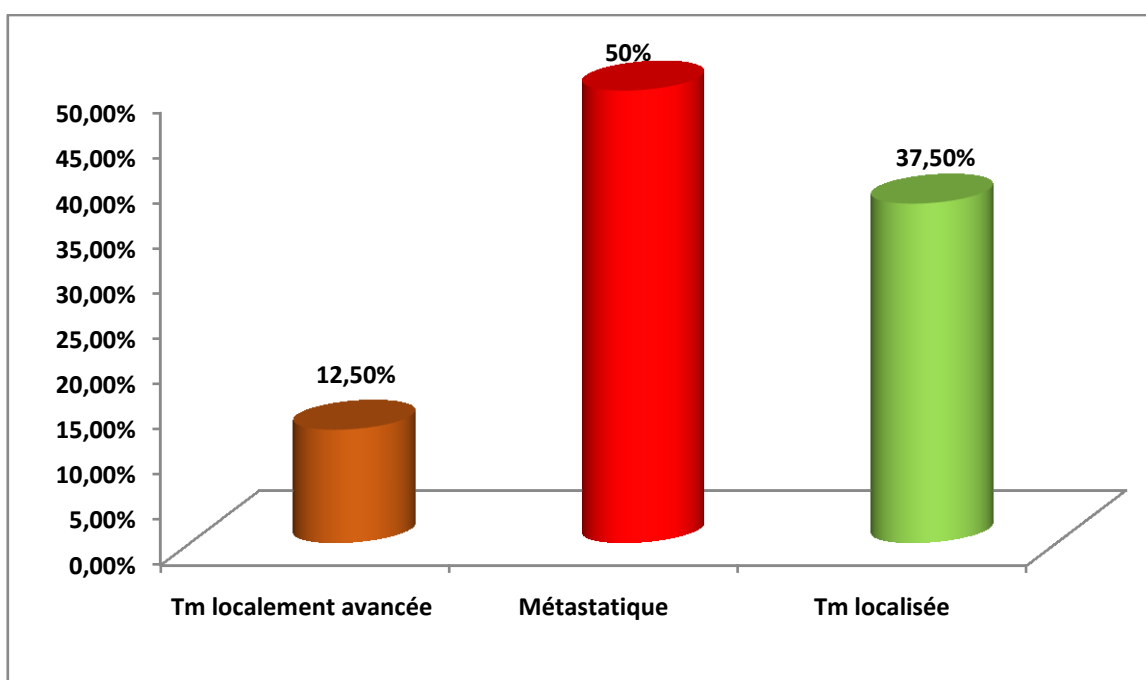


Figure 39: Répartition des patients selon les résultats de l'IRM pelvienne

3. La Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM-TAP):

Réalisée chez 64 patients (87.68%), elle avait trouvé une prostate hypertrophiée homogène et régulière dans 23.44% (15/64), elle était sans anomalie chez 8 patients (12.5%), la prostate était hypertrophiée irrégulière et hétérogène chez 41 patients (64.06%).

La Tm était localisée dans 43.75 % (28/64), localement avancée sans métastases chez 4 patients (6.25%), avec métastases chez 32 patients (50%).

Les différents sites métastatiques au scanner ont été les suivants: **ganglionnaires** chez 30 patients (46.9%), **rachidiennes** chez 13 patients

(20.31%), **pelviennes** chez 9 patients (14.06%), **pulmonaires** chez 8 patients (12.5%), et **hépatiques** chez 5 patients (7.81%).

La TDM-TAP avait mis évidence aussi une lésion hépatique d'allure kystique chez 2 patients (3.13%).

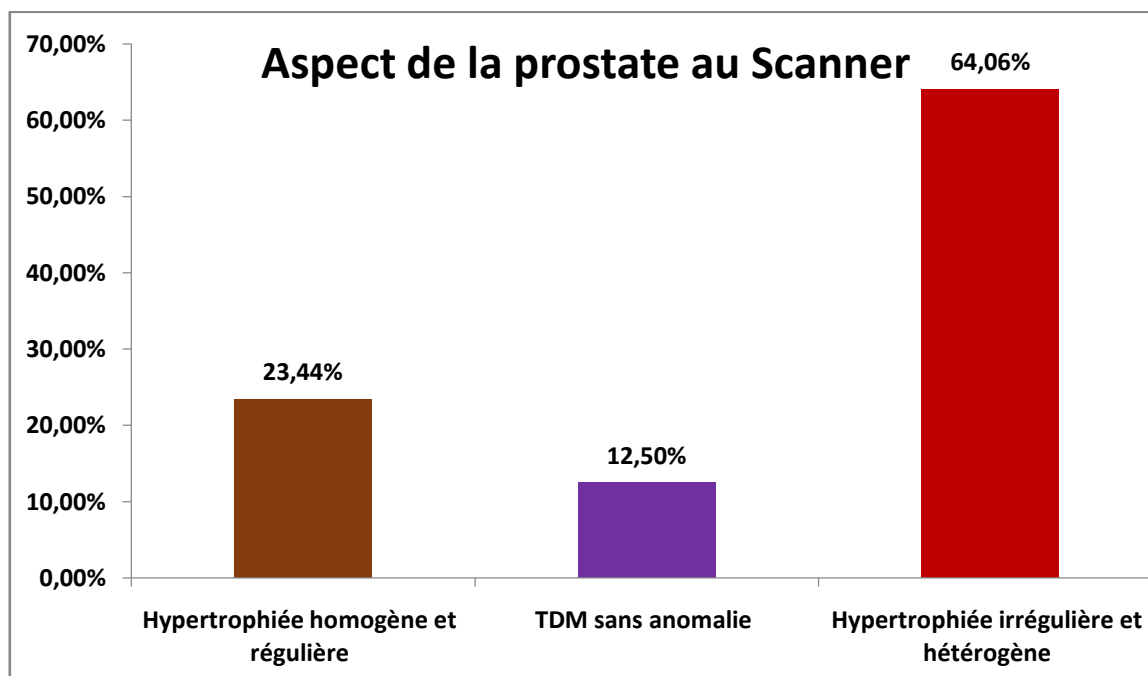


Figure 40: Répartition des patients en fonction de l'aspect de la prostate au scanner

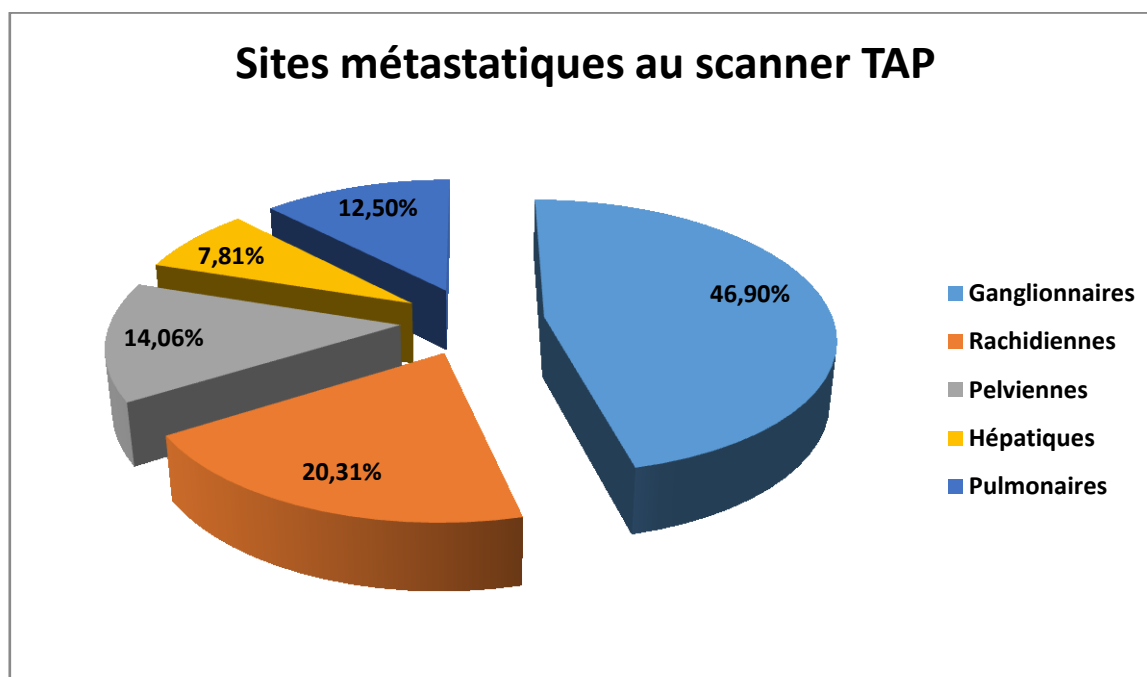


Figure 41: Répartition des patients en fonction des sites métastatiques au scanner TAP

4. La scintigraphie Osseuse:

L'examen a été réalisé chez 58/73 patients (79.45%), et il a mis en évidence une anomalie de fixation du traceur faisant évoquer des localisations secondaires dans 65.52% (38/58), il a été normal chez 20/58 patients (34.48%).

Tableau 10: Sites métastatiques à la scintigraphie Osseuse

Sites métastatiques	Nombre de patients	Pourcentage %
Rachidiennes	18	31.03
Bassin	08	13.79
Costales	06	10.34
Diffuses	05	8.6
Fémur droit	01	1.72
Os propres du pied droit	01	1.72
Ostéose métastatique	01	1.72

5. La Classification TNM:

Dans notre étude 38.36% (28/73) des patients avaient un cancer localisé, 5.48% (4/73) un cancer localement avancé non métastatique, et 56.16% (41/73) un cancer localement avancé et métastatique.

Tableau 11: Répartition des patients en fonction de la classification TNM

TNM	Nombre de patients	Pourcentage (%)
T1 - T2	28	38.36
T3-T4	45	61.64
N0M0	32	43.84
N1M1	41	56.16

IV. Résultats Anatomopathologiques sur biopsies:

A. La Biopsie:

Le diagnostic histologique de CaP a été posé grâce à une biopsie prostatique trans-rectale échoguidée chez 67 patients (91.78%), par une résection trans-urétrale chez 6 patients (8.22%).

L'adénocarcinome a été le type histologique retrouvé chez tous nos patients 100%.

Le nombre de carottes prélevées pour chaque patient a été de 15.56 en moyenne variant entre 12 et 27 carottes biopsiques.

Le nombre de carottes positives variait de 1 à 8 carottes, avec une moyenne de 4.

L'engrainement péri-nerveux a été présent chez 13 patients ce qui correspond à 17.80% de l'ensemble des patients, et le PIN haut grade était retrouvé chez 5 patients (6.85%).

La longueur tumorale a été précisée chez 9 patients (12.33%), et a varié entre 1 et 15mm, la moyenne étant de 3,5mm.

L'immunohistochimie a été réalisée chez 17 de nos patients (23.29%) soit parce que les critères de malignité ont été insuffisants, ou bien à la recherche de composante neuroendocrine ; et l'anticorps le plus utilisé était l'anti-P63.

B. Score de Gleason:

Il a varié entre 4 et 10 avec une moyenne de 7.1, la médiane à 7.

La répartition se présente comme suit :

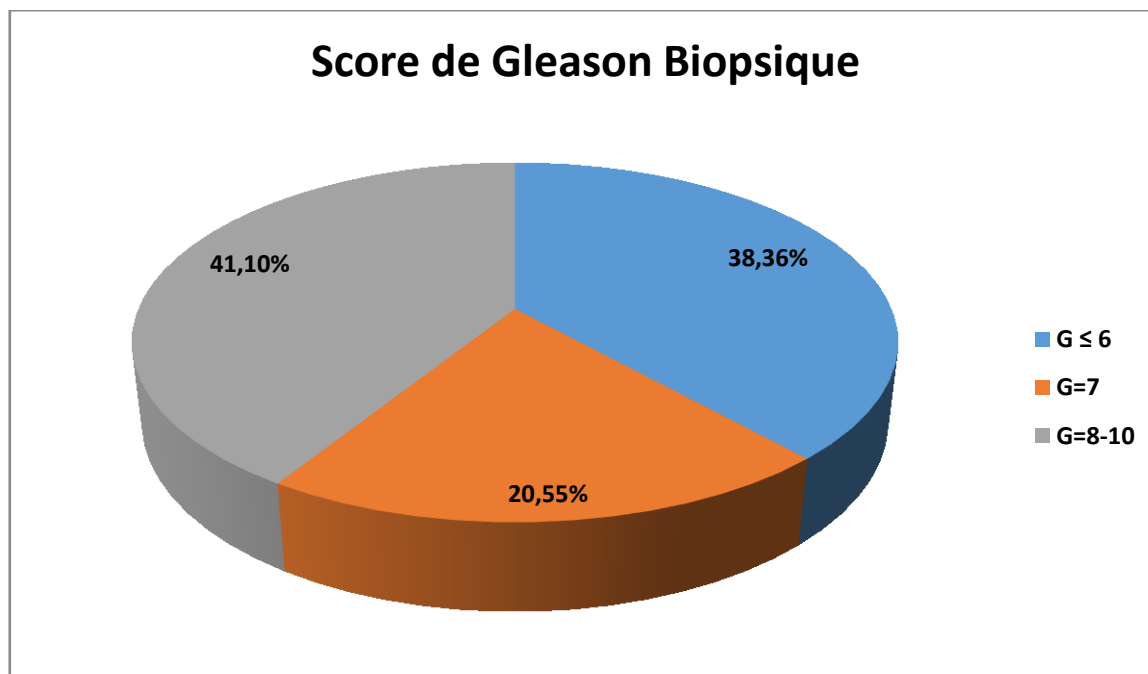


Figure 42 : Répartition des patients selon leur score de Gleason Biopsique.

Ainsi 28 de nos patients (38.35%) avaient un adénocarcinome (ADK) bien différencié, 15 patients (20.55%) un ADK moyennement différencié, et 30 patients (41.1%) peu différencié.

C. Grade Group biopsique :

Il a varié entre 1 et 5 avec une moyenne de 2.8, la médiane à 2.

Pour la répartition des patients selon leur Grade group, les résultats ont été les suivants : 38.35 % des patients avaient un grade group =1 ($G \leq 6$), 12.33 % un grade group =2 ($G=3+4$), 8.22% un grade group =3 ($G=4+3$), 15.07% un grade group =4 ($G=4+4$), et 26.03% de l'échantillon étudié avaient un grade group =5 ($G=9$ ou $G=10$).

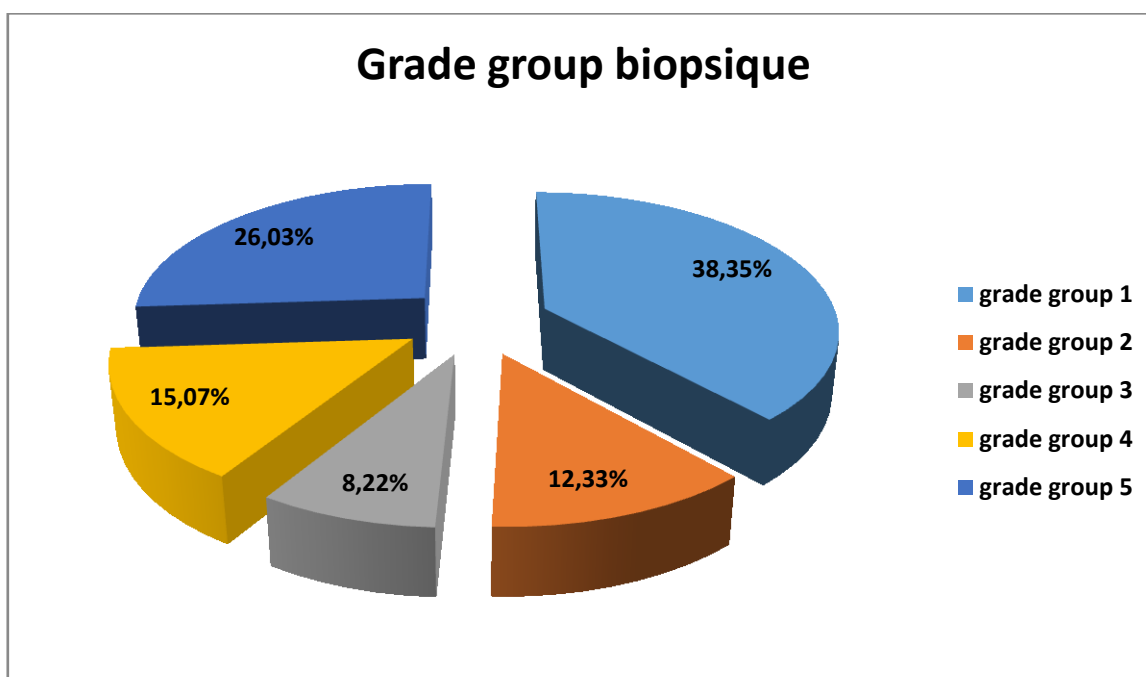


Figure 43: Répartition des patients selon leur grade group biopsique.

V. La Classification de D'AMICO:

Au terme de cette classification, 64.40% des patients (47/73) ont présenté un cancer à haut risque, 20.55% des patients (15/73) un cancer à faible risque et 15.07% des patients (11/73) ont présenté un cancer à risque intermédiaire.

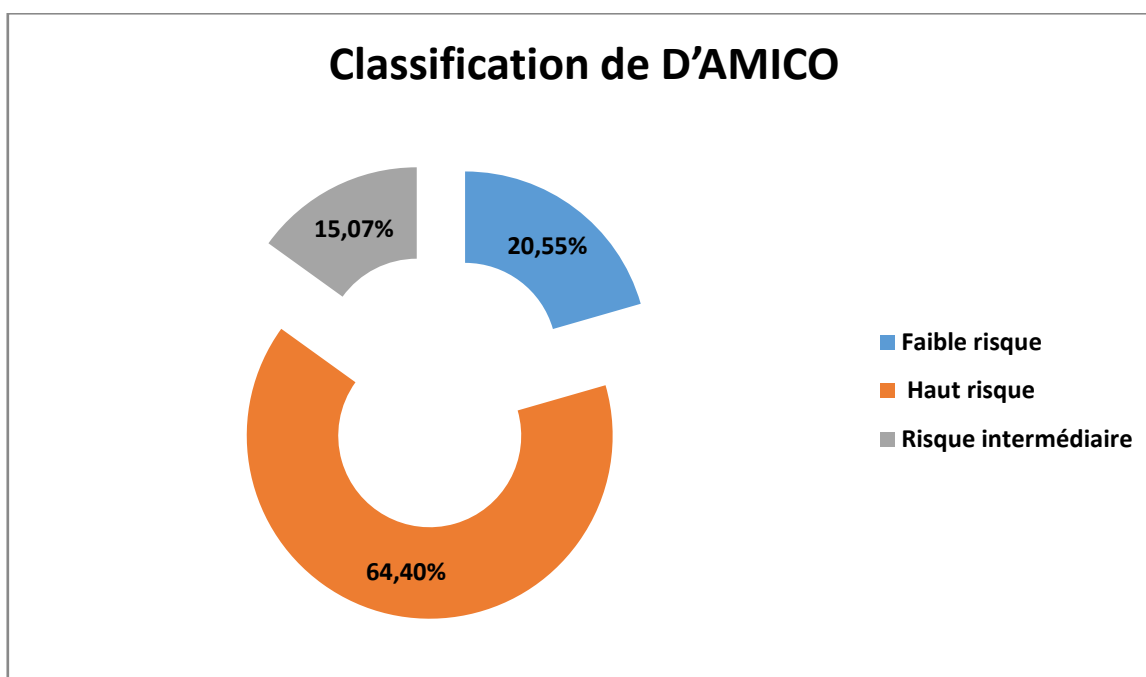


Figure 44: Répartition des patients selon la classification de D'AMICO

VI. Résumé des données cliniques et paracliniques:

Tableau 12: Résumé des données cliniques et para-cliniques

Nombre de patients		73
Age moyen (ans)		69 (52-98 ans)
PSA total moyen (ng/ml)		258.3 (5-3330ng/ml)
Gleason biopsique moyen		7.2 (4 -10)
Stade clinique	≤ T1c	12.30%
	T2a	9.60%
	T2b	13.70%
	> T2b	64.40%
Gleason biopsique	≤ 6	38.36% ADK bien différencié
	7	20.55 % ADK moy différencié
	8-10	41.10% ADK peu différencié
Grade biopsique (OMS 2016)	group 1	38.36%
	group 2	12.33%
	group 3	8.22%
	group 4	15.07%
	group 5	26.03%

VII. La prise en charge thérapeutique:

A. Hormonothérapie:

L'hormonothérapie chimique a été prescrite chez 61.64% de nos patients (45/73), admis au CHU Hassan II de Fès à un stade avancé de la maladie, malgré que certains parmi eux fussent déjà suivis dans des cliniques privées ou hôpitaux publics du Royaume pour cette pathologie. Les médicaments les plus prescrits étaient Décapeptyl®++++, Casodex®+++ , Zoladex®++ , et Androcur®+ , Flutamide®+.

La pulpectomie bilatérale a été réalisée chez 22 patients (30.14%), l'orchidectomie bilatérale chez 4 patients (5.48%), ayant un cancer de la prostate métastatique et ces deux gestes chirurgicaux étaient associés à une RTUP chez 22/26 patients (84.60%).

B. Hormono-radiothérapie:

Elle a été indiquée chez 4 de nos patients (5.48%) qui avaient un cancer de la prostate localement avancé, et chez 6 (8.22%) patients ayant des métastases osseuses, à but antalgique surtout pour la radiothérapie.

C. Hormono-chimiothérapie:

Elle a été indiquée chez 8 de nos patients (10.96%) qui avaient un cancer de la prostate métastatique en échappement hormonal c'est à dire qui ne répondaient plus au traitement, leur taux de PSA total continuait de croître sous hormonothérapie. **Docétaxel** a été la molécule utilisée pour la chimio chez ces patients, associée à de la corticothérapie.

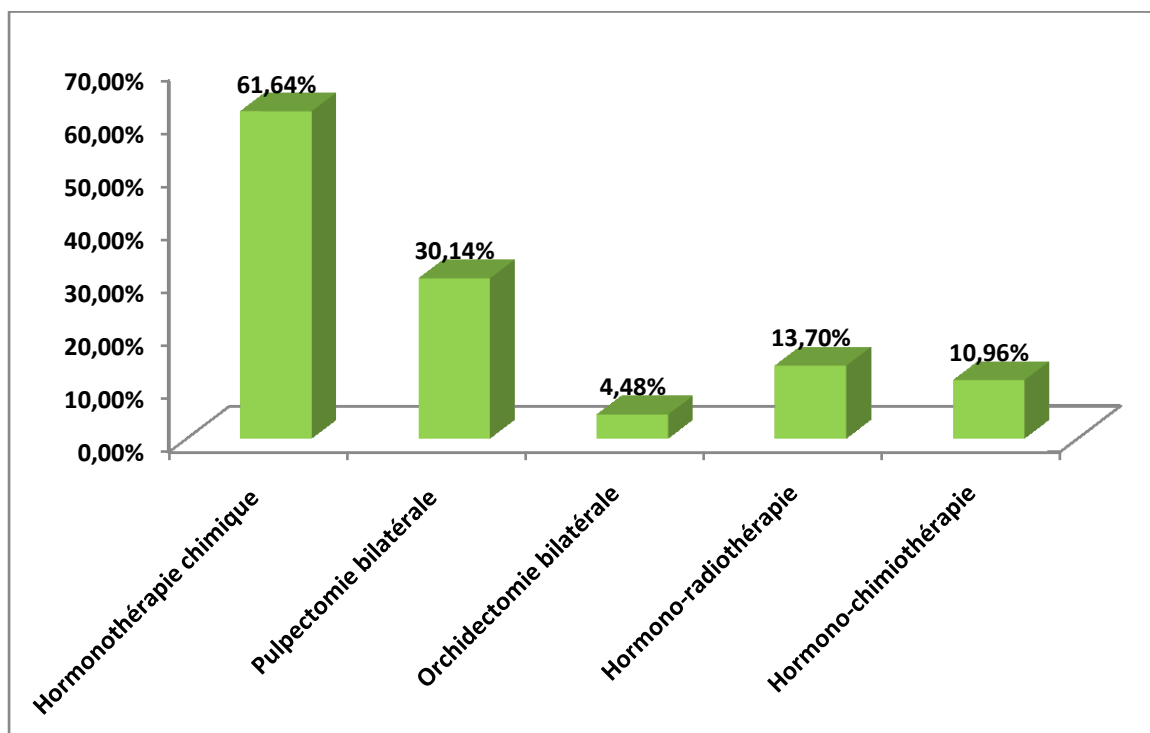


Figure 45: Traitement chez les patients à CaP stade avancé

D. La Prostatectomie Radicale Retro-pubienne (PRR) :

La prostatectomie radicale a été indiquée chez 38.36% de nos patients (28/73), cependant les résultats anatomopathologiques ont été présents chez 25 patients.

1. Le score ASA :

8 % (2/25) des patients ont été classés ASA III ,13 patients classés ASAII (52%),10 patients classés ASA I ce qui correspond à 40%.

Tableau 13: Echelle de risque d'anesthésie, Score ASA [190]

Score ASA	
Etat de santé du patient	Score
Patient sain, en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.	1
Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère	2
Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante	3
Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)	4
Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24h, avec ou sans intervention chirurgicale	5

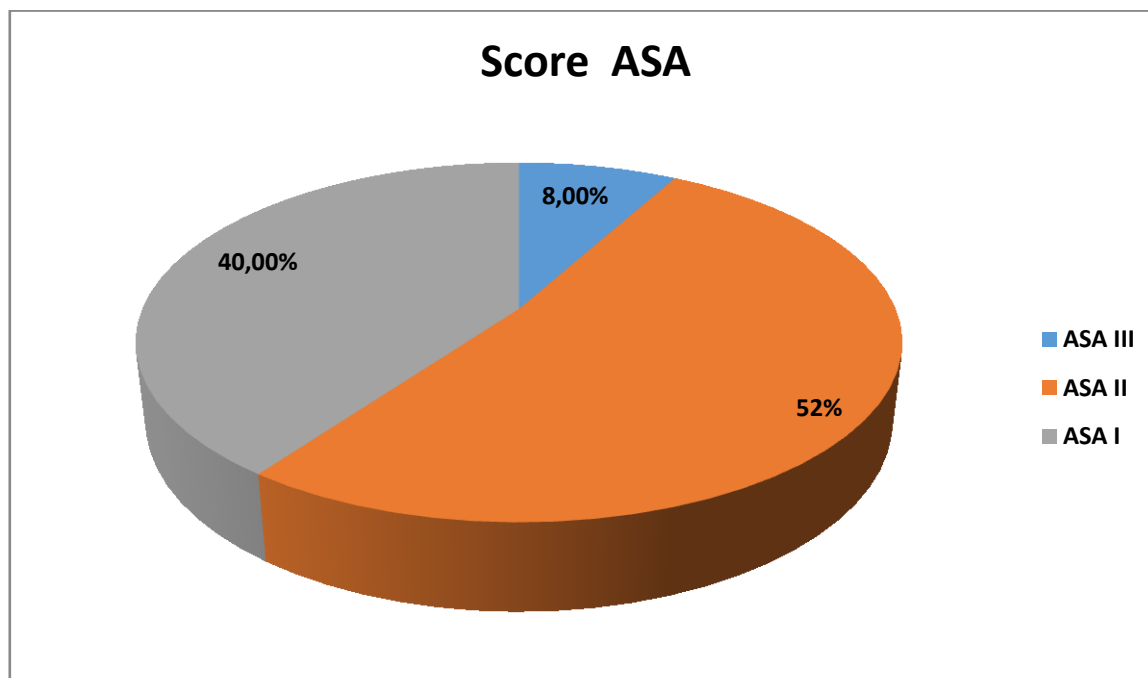


Figure 46: Répartition des patients selon le score ASA

2. Suites post opératoires:

Les Suites post opératoire ont été simples chez tous les patients, et on n'a pas déploré de mortalité post opératoire.

Cependant 24% des patients (6/25) avaient présenté une incontinence urinaire et 56 % (14/25) une dysfonction érectile.

3. Le curage ganglionnaire ilio-obturateur:

Il a été réalisé chez 16/25 patients (64 %), et le nombre de ganglions prélevés a varié entre 1 et 11 à droite, avec une moyenne de 5.33; à gauche ça a varié entre 1 et 10 avec une moyenne de 5.55

L'examen anatomopathologique a mis en évidence des ganglions métastatiques chez 2/16 patients (12.5%), avec 6 ganglions métastatiques sur 15 prélevés chez le 1^{er} et 5 ganglions positifs sur 13 prélevés chez le 2^e patient.

4. La classification pTNM :

Elle a été mentionnée dans 84 % (21 /25) des cas dont le stade le plus fréquent a été le stade T2c présent chez 66.67 % des patients (14/21), ensuite

T3a chez 3/21 patients (14.30%), T2a et T2b présents chez 2/21 patients (9.52%) chacun

5. Les lésions détectées sur la pièce opératoire :

L'engainement péri-nerveux était présent chez 12/25 patients (48 %), les marges chirurgicales étaient positives chez 3/25 patients (12 %), de même que l'effraction capsulaire a été trouvée chez 3/25 patients (12 %).

Tableau 14 : Répartition des patients en fonction des lésions anatomopathologiques détectées sur la pièce de PR

Lésions anatomopathologiques détectées sur la pièce de PR	Nombre de patients	%
Engainement péri-nerveux	12	48
Marges chirurgicales positives	3	12
Effraction capsulaire	3	12
Envahissement des vésicules séminales	0	0
Lésions anatomopathologiques détectées sur la pièce de PR	Nombre de patients	%
Engainement péri-nerveux	12	48
Marges chirurgicales positives	3	12
Effraction capsulaire	3	12
Envahissement des vésicules séminales	0	0

6. Score de Gleason sur la pièce de prostatectomie radicale:

Pour la répartition des patients selon leur score de Gleason sur pièce de prostatectomie radicale, les résultats ont été les suivants : 52% des patients (13/25) avaient un score ≤ 6 ; 40 % des patients (10/25) un score à 7 et 8% de l'échantillon étudié avaient un score entre 8 et 10.

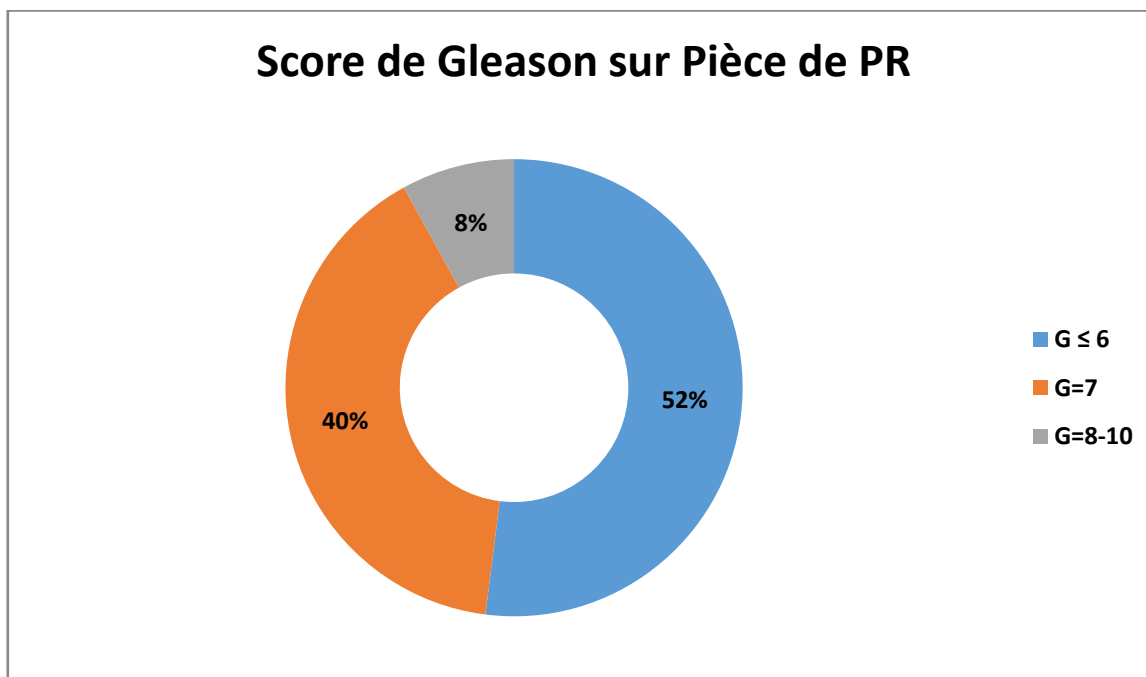


Figure 47: répartition des patients selon leur score de Gleason sur pièce de PR

7. Grade group sur la pièce de prostatectomie radicale:

La répartition des patients a été la suivante: 52% (13/25) des patients avaient un grade group à 1 ($G \leq 6$), 36 % (9/25) un grade group à 2 ($G=3+4$), et 4% (1/25) de patients pour chacun des grades group 3 ($G=4+3$), 4 ($G=4+4$), 5 ($G=5+5$).

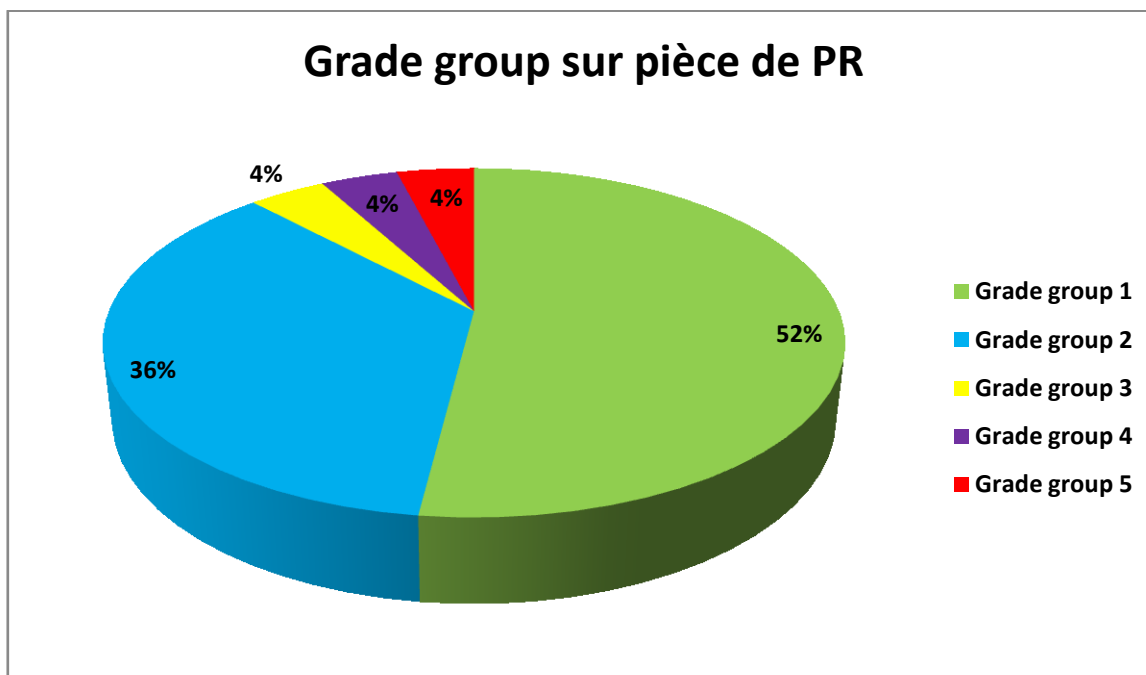


Figure 48: Répartition des patients selon leur Grade group sur la pièce de prostatectomie radicale

E. Autres traitements associés:

➤ **Chez les patients ayant des métastases osseuses:**

Acide Zolédronique–Zometa®, **Biphosphonates –Bandronat®**, **Denosumab–Xgeva®**, sont les différentes molécules prescrites pour prévenir les complications osseuses chez nos patients ayant des métastases osseuses.

➤ **Chez les patients reçus aux urgences pour RAU et/ou IRO sur CaP:**

Un sondage vésical a été réalisé chez 15 patients (20.55%), une cystostomie chez 7 patients (9.59%), néphrostomie chez 10 patients (13.70%), la montée d'une sonde JJ chez 5 patients (6.85%), une hémodialyse chez 2 patients (2.74%). Un alpha-bloquant a été prescrit chez 6 de nos patients (8.22%).

VIII. Résultats Comparatifs:

A. Corrélation entre le score de Gleason biopsique et celui de la prostatectomie radicale :

Il y'avait une concordance dans 48% des cas (12/25) avec un coefficient de corrélation $r=0.69$.

Le score de Gleason biopsique était inférieur à celui de la pièce de PR (sous-stadification) dans 48% (12/25).

Par ailleurs, il était supérieur à celui de la pièce (sur-stadification) dans 4% (1/25) seulement.

Tableau 15: Comparaison des scores de Gleason biopsiques et des pièces de prostatectomie radicale.

		Gleason de la Pièce Opératoire							Total
		G=4	G=5	G=6	G=7	G=8	G=9	G=10	
Gleason Biopsique	G=4	3	0	3	2	0	0	0	8
	G=5	0	0	1	1	0	0	0	2
	G=6	0	0	6	4	0	0	0	10
	G=7	0	0	0	2	1	0	0	3
	G=8	0	0	0	0	0	0	0	0
	G=9	0	0	0	0	0	0	0	0
	G=10	0	0	0	1	0	0	1	2
Total		3	0	10	10	1	0	1	25

Tableau 16: Distribution des patients selon leur score de Gleason biopsique et celui de la pièce de prostatectomie.

Score de Gleason	Biopsies	Pièces opératoires
G ≤ 6	20/25 (80%)	13/25 (52%)
G=7	3/25 (12%)	10/25 (40%)
G= 8-10	2/25 (8%)	2/25 (8%)

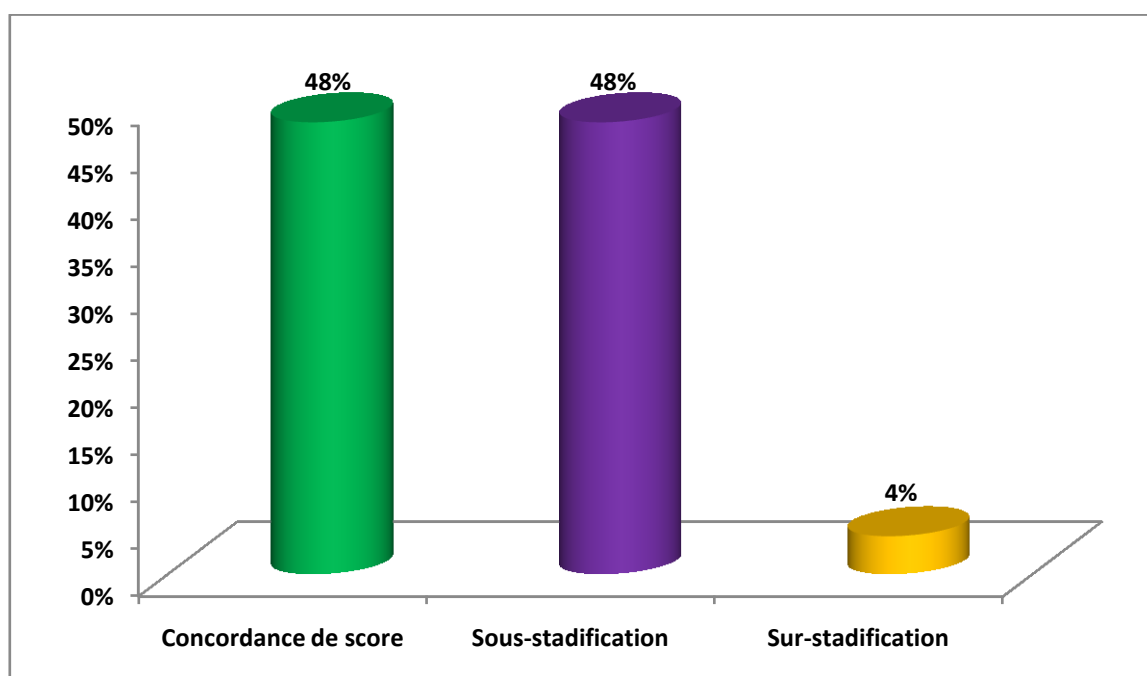


Figure 49 : Concordance entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce de prostatectomie.

➤ Comparaison de groupes de différenciation entre biopsie et PRR :

- **Groupe bien différencié** (score de **Gleason ≤ 6**) : 20/25 patients (80%) appartenaient à ce groupe à la biopsie, 13/20 (65%) de ces patients sont restés dans ce même groupe sur la pièce de prostatectomie, par contre les 7/20 (35%) restants étaient sous-stadifiés et sont passés au groupe moyennement différencié.
- **Groupe moyennement différencié** (score de **Gleason=7**) : 3/25 patients (12%) appartenaient à ce groupe à la biopsie. 2/3 de ces patients (66.67%) sont restés dans le même groupe sur la pièce de prostatectomie, mais 1/3 (33.33%) de ces patients était sous-stadifié et est passé au groupe peu différencié sur la pièce de prostatectomie.
- **Groupe peu différencié** (score de **Gleason=8-10**) : seulement 2/25 (8%) patients ont été classés dans ce groupe à la biopsie. Un de ces patients (50%) est resté dans ce même groupe sur la pièce de prostatectomie. Par contre l'autre patient (50%), était sur-stadifié et est passé au groupe moyennement différencié sur la pièce de prostatectomie radiale.

Ainsi la concordance était de 65% dans le groupe bien différencié, 66.67% dans le groupe moyennement différencié et 50% dans le groupe peu différencié.

La concordance de groupe de différenciation était de 64% (16/25) sur tout l'échantillon, autrement dit il y avait eu une discordance dans 36% des cas (9/25).

Tableau 17: Capacité diagnostique de la biopsie pour prédire le score de Gleason sur la pièce de PR en fonction du groupe de différenciation

		Groupe bien différencié sur PRR	Groupe moy différencié sur PRR	SS	SP	VPP	VPN
Groupe bien différencié sur biopsie	20	13	7	100%	30%	65%	100%
Groupe moy différencié sur biopsie	3	0	3	30%	100%	100%	65%
Total	23	13	10				

Le groupe peu différencié a été exclu du tableau vue qu'il ne comprenne que 2 patients.

Ainsi on constate que lorsque le score de Gleason biopsique augmente, la sensibilité elle, diminue .Tandis que la spécificité quant à elle croit lors de l'augmentation du score de Gleason biopsique (**Tableau 12**).

La valeur prédictive positive (VPP) pour le groupe bien différencié était de 65% contre 100% pour le groupe moyennement différencié.

Le coefficient Kappa proposé par Landis et Koch était de 0.33 avec un degré d'accord faible.

B. Scintigraphie osseuse et histologie :

Le score de Gleason biopsique moyen était de **6.7** (Var=1.41) dans le groupe de patients ayant une scintigraphie normale contre **8.4** (Var=0.87) dans celui présentant des métastases à la scintigraphie osseuse. (T=6, ddl=56, $p=0.0001$)

Ainsi tous les patients (38/38) ayant des métastases osseuses avaient un score de Gleason ≥ 7 , dont 4/38 patients (10.50%) avec un Gleason score à 7 grade 4 majoritaire.

C. Scintigraphie osseuse et taux de PSA_t :

Le taux de PSA_t moyen était de **21.8 ng/ml** (Var= 341.86) dans le groupe de patients ayant une scintigraphie normale, contre **481.66 ng/ml** (Var= 586080.96) dans celui présentant des métastases à la scintigraphie. (T= 2.675,ddl=56, $p=0.0098$)

Ainsi 31/38 patients (81.60%) ayant une scintigraphie positive avaient un taux de PSA_t ≥ 100 ng/ml, 4/38 patients (10.50%) un PSA_t [50–100]ng/ml, et 3/38 patients (7.90%) avec un PSA_t] 20–50[ng/ml.

D. Taux de PSA_t et Histologie :

Le taux de PSA_t moyen était de 11.64 ng/ml dans le groupe de patients ayant un cancer bien différencié (score de Gleason ≤ 6), 71.33ng/ml dans le groupe moyennement différencié (Gleason score =7), et 546.5 ng/ml dans le groupe peu différencié (Gleason score=8–10).

Ainsi plus le score de Gleason biopsique est élevé plus le taux de PSA_t augmente. Cependant il y a eu une faible corrélation entre le taux de PSA_t et le score de Gleason biopsique avec un coefficient de corrélation $r= 0.30$

DISCUSSION

I. Le profil de la population étudiée

A. Épidémiologie: (Figure 44)

L'âge moyen de nos patients était de 69.60 ans avec des extrêmes allant de 52 à 92 ans. Ces chiffres restent comparables à ceux des autres études, notamment celle de **Ndong** [191] et **Ndoye** [192] au Sénégal, celle de **Tengue** [193] au Togo, et **Soulié** en France [194] qui ont trouvés respectivement un âge moyen à 66.71 ans [50–80 ans], 71 ± 9 ans [51–96 ans], $68,5 \pm 9,6$ ans [47–97 ans] et 71,6 ans [46–94 ans].

Dans le **RCRC** (registre des cancers de la région du grand Casablanca) [23] la moyenne d'âge des malades atteints du cancer de la prostate est de 69.9 ans, elle est de 70 ans dans l'étude faite par **Maamri** au Maroc oriental [195] .

Dans la série du registre hospitalier des cancers du service d'anatomie pathologique CHU HASSAN II Fès [25], l'âge moyen de survenue est de 69 ans et l'âge médian est de 70 ans, avec 75% des patients qui sont âgés entre 64,5 et 75 ans.

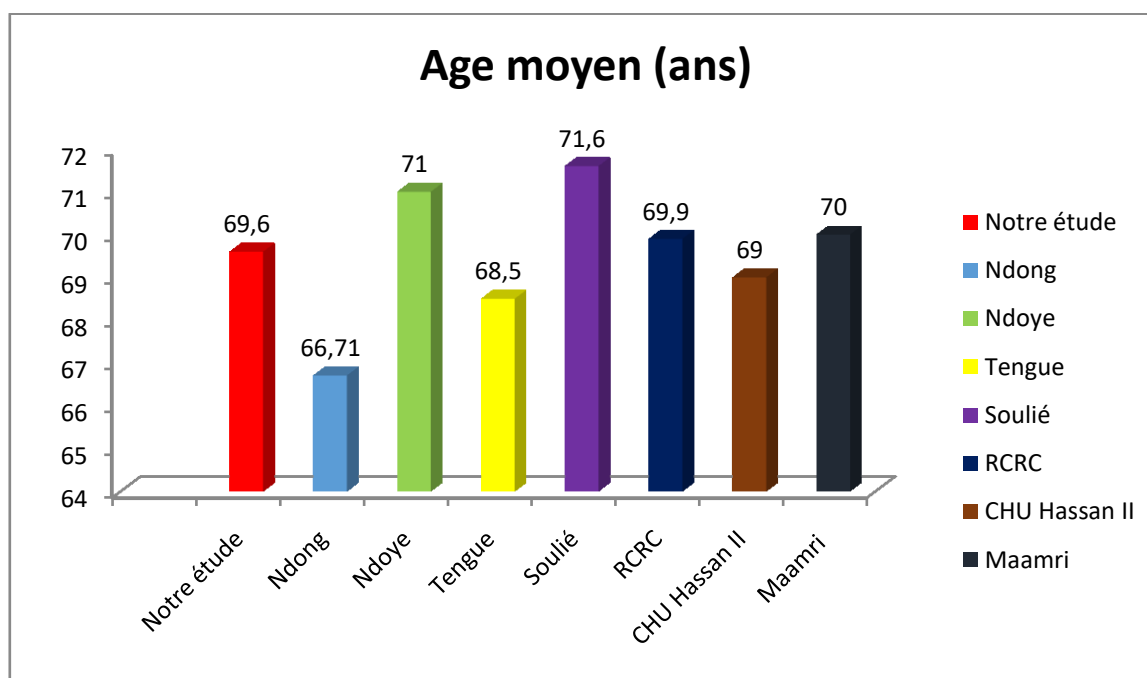


Figure 50: Age moyen de nos patients comparé à d'autres séries

B. Antécédents :

Dans notre étude 17,81% des patients (13/73) avaient un diabète et 20,55% (15/73) avec des ATCD cardiovasculaires.

Dans l'étude **V. Hélène [196]**, les chiffres ont été plus élevés pour les ATCD cardiovasculaires qui étaient de 43% alors que le diabète a été retrouvé chez 16% des patients.

Dans l'étude de **Ndoye** ¹⁹²40 % des patients étaient diabétiques, et 20 % hypertendus.

Houterman et al. [197] avaient montré que les patients ayant plus de facteurs de co-morbidités, avaient une mortalité supérieure aux autres patients présentant un cancer de la prostate, avec une qualité de vie plus altérée.

Un antécédent familial de cancer de prostate dans la fratrie avait été noté chez un seul de nos patients ce qui correspond à 1.37% (1/73), contre 15,1% (35/232) dans l'étude **Tengue**¹⁹³, mais reste comparable au pourcentage trouvé dans celle de **Ndoye**¹⁹² qui était de 1.96% (2/102) des patients.

➤ **Tabagisme et Cancer de la prostate:**

Le tabagisme chronique est retrouvé dans les antécédents de 12 patients ce qui représente 16.44% de nos malades.

Sur ces 12 patients : 25% présentaient une tumeur moyennement différenciée et 50% un adénocarcinome peu différencié (score de Gleason 8-10).

Dans l'étude de **Habibi [228]** faite à l'Hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès , sur 4 patients tabagiques chroniques, 50% présentaient une tumeur peu différenciée contre 75% dans celle de **Rouhi [229]**.

Nos résultats concordent avec ceux de **Roberts et Al [227]** qui ont retrouvé une augmentation du risque des marges positives et des scores de Gleason ≥ 7 chez des

patients tabagiques chroniques pendant les 10 années précédant la chirurgie.

A. Shahabi et al [230] aux USA ont aussi trouvé une association du tabagisme chronique à un haut risque de survenue et de progression du cancer de la prostate.

II. Les Facteurs Cliniques:

A. Le motif de consultation :

Dans une étude faite en France, **RIGAUD [198]** a trouvé que 50.6% des patients (86/170) ont présenté des signes urinaires au début de la maladie dont 30 RAU alors que seulement 22,9 % (39/170) avaient des douleurs osseuses.

Dans **notre étude** la pollakiurie et dysurie associées ont été le motif de consultation le plus fréquent chez nos patients dans 47.95% (35/73), suivi de la RAU dans 30.14% (22/73). Ces signes urinaires étaient associés à des manifestations osseuses douloureuses dans 35.62% des cas (26/73), à une hématurie dans 15.07% (11/73), ils étaient associés à une sciatgie, et précédés d'une constipation dans 1.37% des cas chacune.

Dans l'étude de **Ndoye¹⁹²** la pollakiurie plus dysurie ont été retrouvées chez 42/102 patients (41.18%), contre 24/102 (23.53%) pour la RAU, 8/102 (7.85%) pour l'hématurie, les douleurs osseuses ont été présentes chez 32/102 patients (31.37%), la sciatgie chez 7/102 patients (9.60%), et la constipation chez 4/102 patients (3.92%).

Trois de nos patients (4.11%) avaient consulté pour des taux de PSA élevés dont 2 lors d'un dépistage individuel (2.74%), et 1 patient (1.37%) lors d'un bilan pré-opératoire pour cure d'une hernie inguinale. Le diagnostic d'ADK de la prostate a été posé sur des copeaux d'HBP chez 1 patient (1.37%)

Dans l'étude de **Ndong¹⁹¹**, la découverte a été fortuite chez 56,66 % des patients (25/45), contre 3,4% (8/232) dans celle de **Tengue¹⁹³**, 6% dans l'étude d'**Amégbor et**

al [199], et 21.2% (36/170) dans celle de RIGAUD¹⁹⁸.

Tableau 18 : Motif de consultation des patients selon les différentes études.

Motif de consultation	Pollak+Dysurie	RAU	Dlrs osseuses	Hématurie	Sciatalgie	Découverte fortuite
Ndoye ¹⁹²	41.18%	23.53%	31.37%	7.85%	9.60%	-
Ndong ¹⁹¹	-	-	33.33%	-	-	56.66%
Tengue ¹⁹³	89.2%		67.2%	22.8%	-	3.4%
RIGAUD ¹⁹⁸	50.6%		22.9%	-	-	21.2%
Notre étude	47.95%	30.14%	35.62%	15.07%	1.37%	5.5%

B. Examen clinique :

1. Examen général :

L'état général était très altéré chez 11 de nos patients (15.07%), classés OMS 3, un peu altéré chez 20 patients (27.40%), classés OMS 2, il était conservé chez 42 patients (57.53%), classés OMS 0-1. Dans l'étude de Tengue¹⁹³ l'état général était parfaitement conservé chez 41/232 patients soit 17.6% des cas.

Dans l'étude de Ndoye¹⁹² 45/102 des patients (44.11%) avaient un état général altéré, contre 82,3% dans l'étude de Tengue¹⁹³, 47,5% dans celle de BOTTO [203] et 30% dans celle de RIGAUD¹⁹⁸ en France.

Tableau 19 : Etat général des patients selon les différentes études

Etat général	Tengue ¹⁹³	Ndoye ¹⁹²	BOTTO ²⁰³	RIGAUD ¹⁹⁸	Notre étude
Altéré	82.3%	44.11%	47.5%	30%	42.5%

2. TR :

Le toucher rectal chez nos patients a noté la présence d'une prostate suspecte de malignité dans 57.53% (42/73) des cas, une prostate d'allure bénigne dans 21.92% (16/73), et un blindage pelvien dans 20.55% (15/73) des cas. Elle était nodulaire chez 13.70% des patients (10/73).

Dans l'étude de **Tengue**¹⁹³ la prostate était suspecte de malignité (nodulaire et/ou indurée) dans 81,9% (190/232) des cas.

Dans l'étude de **Ndoye**¹⁹², le TR a objectivé une prostate nodulaire dans 34 cas (33.33%), une prostate pierreuse dans 59 cas (57.84%) et une carcinose prostatopelvienne dans 9 cas (8.82%).

Tableau 20 : Résultats du TR en fonction des différentes études

Résultats	Tengue ¹⁹³	Ndoye ¹⁹²	Notre étude
Prostate pierreuse	–	57.84%	9.60%
Blindage pelvien	–	8.82%	20.55%
Prostate suspecte	81.9%	–	57.53%
Prostate nodulaire	–	33.33%	13.70%

III. Les Examens Paracliniques:

A. Biologie:

1. Taux de PSA total:

Dans **notre étude** le taux de PSA total a varié entre 5 ng/ml et 3330 ng/ml, avec une moyenne de 258.27 ng/ml .Il y avait 5.48% de nos patients (4/73) avec un taux de PSA total entre 50 et 100 ng/ml, et 32 patients (43.83%) avaient un taux de PSA supérieur ou égal à 100 ng/ ml.

Dans l'étude menée par **NDOYE**¹⁹² le taux de PSA total moyen était de 1447,57 ng/mL \pm 812 ng/mL avec des extrêmes de 5,88 ng/mL et de 21 660 ng/mL et 72% des patients avaient un taux de PSA > 50 ng/mL.

TENGUE¹⁹³ a rapporté que le PSA était inférieur à 10 ng/ml seulement chez 2 cas par ailleurs le taux de PSA était supérieur à 100 ng/ml chez 90,5% des patients. La moyenne du taux de PSA total était de 315,3 ng/ml avec des extrêmes de 4 ng/ml et 5212 ng/ml.

Des études menées par **CHEN** [200] et **EISENBERGER** [201] ont montré des taux moyens de PSA respectivement de 154 ng/ml et 676.5 ng/ml.

Tableau 21 : Taux de PSAt selon les différentes études.

Taux de PSAt	CHEN ²⁰⁰	EISENBERGER ²⁰¹	TENGUE ¹⁹³	NDOYE ¹⁹²	Notre étude
PSA moy	154ng/ml	676.5 ng/ml	315.3ng/ml	447.57ng/ml	258.27ng/ml
Extrêmes	[0.2-14800]	-	[4-5212]	[5.88-21660]	[5-3330]

2. Autres examens biologiques:

Une numération formule sanguine, fonction rénale, un ECBU et un ionogramme sanguin ont été réalisés chez presque tous nos patients et avaient trouvé une anémie normochrome normocytaire chez 26 patients (35.62%), une anémie hypochrome microcytaire chez 13 patients (17.81%), une hématurie chez 29 patients (39.73%), une leucocyturie chez 21 patients (28.77%), une insuffisance rénale probablement obstructive chez 27 patients (36.98%).

Dans l'étude menée par **NDOYE**¹⁹², le taux d'hémoglobine moyen était de 8,785 g/dL. Une insuffisance rénale a été notée chez 53 patients, soit 78,8 % des Cas.

Dans l'étude de **BELKHAIMA** [202] à Marrakech une anémie a été trouvée chez 35/159 (22%), une leucocyturie chez 64/159 patients (40.25%), et une insuffisance rénale chez 19/152 (12.5%).

Tableau 22 : Anomalies du bilan biologique selon les différentes études

Résultats	RIGAUD ¹⁹⁸	BELKHAIMA ²⁰²	Notre étude
Anémie	54.1%	22%	53.43%
Insuffisance rénale	36.4%	12.5%	36.98%
Leucocyturie	-	40.25%	28.77%
Hématurie	-	-	39.73%

B. Imagerie:

1. Echographie prostatique et Vésico-rénale:

L'échographie prostatique avait mis en évidence une prostate suspecte de malignité, hétérogène chez 54.80% de nos patients (40/73), d'aspect normal; hypertrophiée avec un gros lobe médian chez 2 patients chacune (2.74%) ; la prostate était régulière et homogène chez 38.36% des patients (28/73).

Dans l'étude de BELKHAÏMA²⁰² l'échographie prostatique avait mis en évidence une prostate homogène chez 45/128 patients (35.2%), elle était hétérogène chez 83/128 patients (64.8%), contre 81.7% (49/60) de prostate hétérogène dans celle de Ndoye¹⁹².

L'échographie vésico-rénale a permis de visualiser chez nos patients une urétéro-hydronephrose bilatérale dans 35% des cas (7/20), unilatérale chez 3/20 patients (15%), et une vessie de lutte chez 5/20 patients (25%).

Dans l'étude de Ndoye¹⁹² un retentissement sur le haut appareil urinaire à type d'urétéro-hydronephrose (UHN) a été objectivé dans 20/60 (33,3 %) des cas, contre 24.1% (32/133) dans celle de BELKHAÏMA²⁰², qui avait trouvée aussi une vessie de lutte chez 69 patients (soit 53,1%).

Tableau 23 : Résultats de l'échographie prostatique et vésico-rénale selon les différentes études.

Résultats	Prostate Homogène	Prostate Hétérogène	UHN	vessie de lutte
BELKHAÏMA ²⁰²	35.2%	64.8%	24.1%	53.1%
Ndoye ¹⁹²	-	81.7%	33.3%	-
Notre étude	38.36%	54.80%	50%	25%

2. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM):

Cet examen a été réalisé chez 32.88% (24/73) de nos patients, et avait objectivé un processus tumoral prostatique localement avancé sans métastase à distance dans 12.5% des cas (3/24), avec extension à distance chez 12 patients (50%), un processus tumoral prostatique localisé sans effraction capsulaire chez 9 patients (37.5%).

TENGUE¹⁹³ rapporte que seulement 9,1 % (21/232) ont fait l'imagerie par résonance magnétique pelvienne.

Dans l'étude de **NDOYE¹⁹²** 2.94 % (3/102) ont bénéficié d'une IRM pelvienne qui était revenue anormale, et dans l'étude de **BELKHAÏMA²⁰²** aucun patient n'a fait cet examen radiologique.

3. La Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM-TAP):

Dans notre série 64 patients ont bénéficié d'une TDM TAP soit 87.68 % des cas.

Elle avait objectivé une Tm prostatique localisée dans 43.75 % (28/64), localement avancée sans métastases chez 4 patients (6.25%), avec métastases chez 32 patients (50%).

Les différents sites métastatiques au scanner ont été les suivants: **ganglionnaires** chez 30 patients (46.9%), **rachidiennes** chez 13 patients (20.31%), **pelviennes** chez 9 patients (14.06%), **hépatiques** chez 5 patients (7.81%), **pulmonaires** chez 8 patients (12.5%)

Dans l'étude de **BELKHAÏMA²⁰²** la TDM-TAP a été réalisée chez 25 patients (16%) et avait trouvé un envahissement local dans 72% (18/25) des cas, des métastases ganglionnaires dans 52% (13/25).

Dans celle de **Tengue¹⁹³** la TDM a été réalisée dans 95.3% (221/232) des cas et avait objectivé des métastases osseuses seules dans 79% des cas (183/232),

osseuses et hépatiques dans 13,6%, hépatiques seules dans 6,8%.

Dans l'étude de **Ndoye**¹⁹² la TDM a été réalisée chez 22/102 patients (21.56%), et a mis en évidence des métastases pelviennes chez 8/22 patients (36.36%), rachidiennes 6/22 (27.27%), cérébrales chez 1/22 patients (4.55%), la

TDM thoracique était pathologique chez 5/22 patients (22.73%).

Dans l'étude de **M.SOULIÉ**¹⁹⁴ la TDM a été faite chez 44,7% des patients (357/798), et elle était pathologique dans 28% cas.

Tableau 24 : Sites métastatiques à la TDM-TAP selon les différentes études

Sites métastatiques	Osseuses	Ganglionnaires	Hépatiques	Pulmonaires	Cérébrales
BELKHAIMA ²⁰²	-	52%	-	-	-
Tengue ¹⁹³	92.6%	-	20.4%	-	-
Ndoye ¹⁹²	63.64%	-	-	22.72%	4.55%
Notre étude	34.38%	46.9%	7.81%	12.5%	-

4. La scintigraphie Osseuse:

Dans notre étude l'examen a été réalisé chez 58/73 de nos patients (79.45%), et il a mis en évidence une anomalie de fixation du traceur faisant évoquer des localisations secondaires dans 65.52% (38/58), il a été normal chez 20/58 patients (34.48%).

Dans l'étude de CHEN [200] et EISENBERGER [201] la localisation secondaire osseuse était marquée respectivement chez 69.30 % et 91%.

Dans l'étude de Ndong¹⁹¹, 15 patients sur 45 ont une scintigraphie positive (33,33 %). Parmi ces patients atteints de métastases, 12 présentaient des localisations multiples (80 %) et trois des localisations solitaires (20 %).

Dans l'étude de Tengue¹⁹³, 18/232 patients (7.8%) ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse, contre 5/102 (4.90%) dans celle de Ndoye¹⁹² qui était pathologique dans 80% des cas (4/5 patients).

Dans l'étude de BELKHAÏMA²⁰², elle a été réalisée chez 12 patients (7.6%) dont 8 patients (66.67%) présentaient des métastases osseuses diffuses essentiellement au niveau du rachis, bassin, fémur, côtes, crâne, clavicule, et membres supérieurs.

Tableau 25 : Résultats de scintigraphie osseuse pour chaque étude.

Résultats	BELKHAÏMA ²⁰²	Ndoye ¹⁹²	Ndong ¹⁹¹	CHEN ²⁰⁰	EISENBERGER ²⁰¹	Notre étude
Normale	33.33%	20%	66.67%	30.7%	9%	34.48%
Positive	66.67%	80%	33.33%	69.30%	91%	65.52%

IV. Classification TNM:

Dans notre étude 28/73 patients (38.36%) étaient classés T1 - T2, et 45/73(61.64%) T3-T4 ; 32 patients (43.84%) classés NOM0, et 41(56.16%) N1M1.

Dans l'étude Tengue¹⁹³ 40/232 patients (17.24%) étaient classés T1 - T2, et 192/232 (82.76%) T3-T4 ; 54 patients (23.28%) classés NOM0, et 178 (76.72%) N1M1.

Dans celle de M.SOULIÉ¹⁹⁴ 480/798 patients (60.15%) étaient classés T1 - T2, 120/798 (15.03%) T3-T4 ; et 136/798 (17.04%) N1M1.

Dans l'étude RIGAUD¹⁹⁸ 59/170 patients (34.71%) étaient classés T1 - T2, 111/170 (65.30%) T3-T4 ; 32 (18,8%) classés Mx, et 155 (91,2%) Nx, 86 (62,3%) patients ont été classés M1 et 15 (8,8%) N1.

Tableau 26 : Classification TNM selon les différentes études.

TNM	Tengue ¹⁹³	M.SOULIÉ ¹⁹⁴	RIGAUD ¹⁹⁸	Notre étude
T1-T2	17.24%	60.15%	34.71%	38.36%
T3-T4	82.76%	15.03%	65.30%	61.64%
NOM0	23.28%	-	-	43.84%
N1M1	76.72%	17.04%	71.1%	56.16%

V. Les données anatmopathologiques:

A. Type histologique:

L'adénoarcinome a été le type histologique retrouvé chez tous nos patients 100% des cas, et ce résultat concorde bien avec ceux des autres séries de la Littérature.

Ndong¹⁹¹, et Tengue¹⁹³ ont aussi trouvé un ADK prostatique dans 100% des cas, contre 97.7% pour Ndoye¹⁹², et 96.85% pour BELKHAIMA²⁰².

Tableau 27 : Type histologique selon les différentes études

Type histologique	Ndong ¹⁹¹	Tengue ¹⁹³	Ndoye ¹⁹²	BELKHAIMA ²⁰²	Notre étude
Adénocarcinome	100%	100%	97.7%	96.85%	100%

B. Score de Gleason biopsique :

Dans notre série 58.90% de nos patients avaient un score ≤ 7 , et 41.10% un score ≥ 8 .

Tengue¹⁹³, Ndoye¹⁹², BELKHAIMA²⁰², et RIGAUD¹⁹⁸ ont trouvé respectivement 67.67% ; 79.55% ; 55.26% ; 60.6% de patients avec un score de Gleason ≤ 7 , et 32.33% ; 20.45% ; 44.74% ; 34.71% de patients ayant un score de Gleason ≥ 8 .

Tableau 28: Score de Gleason biopsique selon les différentes études

Score de Gleason	Tengue ¹⁹³	Ndoye ¹⁹²	BELKHAIMA ²⁰²	RIGAUD ¹⁹⁸	Notre étude
Gleason ≤ 7	67.67%	79.55%	55.26%	60.6%	58.90%
Gleason ≥ 8	32.33%	20.45%	44.74%	34.74%	41.10%

C. Différenciation nucléaire :

Dans notre étude 28 patients (38.35%) avaient un adénocarcinome (ADK) bien différencié, 15 patients (20.55%) un ADK moyennement différencié, et 30 patients (41.1%) peu différencié.

Tengue¹⁹³, Ndoye¹⁹², BELKHAÏMA²⁰² et RIGAUD¹⁹⁸ ont trouvé respectivement 33.20% ; 25% ; 8.4% ; 25.30% de cas d'ADK bien différencié, 34.5% ; 54.55% ; 59.7% ; 35.30% de cas d'ADK moyennement différencié, et 32.33% ; 20.45% ; 31.8% ; 34.71% de cas d'ADK peu différencié.

Tableau 29 : Degré de différenciation tumorale selon chaque étude.

	doye ¹⁹²	Tengue ¹⁹³	BELKHAÏMA ²⁰²	Notre étude	RIGAUD ¹⁹⁸
ADK bien différencié	25%	33.20%	8.4%	38.35%	25.30%
ADK moy différencié	54.55%	34.5%	59.7%	20.55%	35.30%
ADK peu différencié	20.45%	32.33%	31.8%	41.1%	34.71%

VI. La prise en charge thérapeutique:

Dans **notre étude** la prostatectomie radicale a été réalisée chez 25/73 patients (34.25%) avec un cancer de la prostate localisé ; l'hormonothérapie chimique chez 45/73 patients (61.64%), et l'hormonothérapie chirurgicale chez 26/73 patients (35.62%), ayant un cancer de la prostate stade avancé.

La radiothérapie a été réalisée chez 10/73 patients (13.70%), dont 4 patients dans un but antalgique surtout à cause de métastases osseuses.

La chimiothérapie indiquée chez 8 de nos patients (10.96%) ayant un cancer de la prostate métastatique et qui étaient en échappement hormonal.

Dans **l'étude de Tengue¹⁹³** la prostatectomie radicale a été réalisée chez 15/232 patients (6.5%), contre respectivement 1.9% (3/159), 21.92% (175/798) dans celles de **BELKHAIMA²⁰²** et **M.SOULIÉ¹⁹⁴**.

L'hormonothérapie a été indiquée chez 264/798 patients (33.1%) dans l'étude de **M.SOULIÉ¹⁹⁴**, chez 216/232 patients (93.10%) dans celle **Tengue¹⁹³**, et dans 77.4% des cas (123/159) dans l'étude de **BELKHAIMA²⁰²**.

La radiothérapie a été réalisée respectivement chez 3.77% (6/159), 0.43% (1/232), 19.4% (155/798) des patients dans l'étude de **BELKHAIMA²⁰²**, **Tengue¹⁹³**, et celle de **M.SOULIÉ¹⁹⁴**.

La chimiothérapie a été instaurée chez 15/232 patients (6.5%) dans l'étude de **Tengue¹⁹³**, dans celle de **BELKHAIMA²⁰²** un seul patient soit 0.63 % (1/159) en avait bénéficié.

Tableau 30: Prise en charge thérapeutique selon chaque étude.

Traitement	PRR	Hormono thérapie	Radiothérapie	Chimio thérapie	Lieu
Notre étude	34.25%	61.64%	13.70%	10.96%	Fès
BELKHAÏMA ²⁰²	1.9%	77.4%	3.77%	0.63%	Marrakech
M.SOULIÉ ¹⁹⁴	21.92%	33.1%	19.4%	-	France
TENGUE ¹⁹³	6.5%	93.10%	0.43%	6.5%	Togo

VII. Corrélations:

A. Corrélation entre l'histologie et la scintigraphie :

Dans **notre étude** le score de Gleason moyen était de **6.7** dans le groupe de patients ayant une scintigraphie normale contre **8.4** dans celui présentant des métastases à la scintigraphie osseuse, et aussi tous les patients (100%) ayant des métastases osseuses avaient un score de Gleason ≥ 7 . Ce taux est supérieur à celui de **NDONG¹⁹¹** qui avait trouvé que 80% des patients ayant une scintigraphie positive avaient un score de Gleason ≥ 7 .

B. Corrélation entre le taux sanguin de PSA et la scintigraphie :

Dans **notre étude** le taux de PSA moyen était de **21.8 ng/ml** dans le groupe de patients ayant une scintigraphie normale, contre **481.66 ng/ml** dans celui présentant des métastases à la scintigraphie et 81.60% de nos patients ayant une scintigraphie positive avaient un taux de **PSA ≥ 100 ng/ml**. Ce taux est inférieur à celui de **NDONG¹⁹¹** qui avait trouvé que 98% des patients ayant une scintigraphie positive avaient un taux de **PSA ≥ 100 ng/ml**.

Ces résultats sont comparables à ceux de **Jemal et al [235]** qui avaient montré qu'un taux de PSA inférieur à 10 ng/mL était témoin d'un cancer localisé de la prostate; un taux supérieur à 50 ng/mL signalait une atteinte extraprostatique dans 80% des cas et enfin un taux supérieur à 100 ng/mL prouvait une atteinte systémique.

C. Corrélation entre Score de Gleason biopsique et celui sur pièce de PRR

Dans notre étude les scores de Gleason biopsique et pathologique sont concordants dans 48% des cas, il a été sous-estimé dans 48% et surestimé dans 4% des cas lors des biopsies.

Nos résultats restent comparables à ceux de Qarro et al [233] ,et ceux de Lillaz et al . Peko et al [234] ont trouvé une concordance dans 32.5%, une surestimation dans 28.4% et une sous-estimation dans 39%.

Tableau 31 : Comparaison de la concordance des scores de Gleason biopsique et pathologique.

	Concordance	Surestimation	Sous-estimation
Notre étude	48%	4%	48%
Peko ²³⁴	32.5%	28.4%	39%
Qarro ²³³	58.82%	6%	35.26%
Lillaz ²³⁶	55%	7%	38%

D. Corrélation entre le taux sanguin de PSA et le score de Gleason biopsique :

Dans une étude faite en Thaïlande en 2014 à propos de 1116 patients, Lojanapiwat et al [237] avaient trouvé une corrélation modérée entre le taux de PSA et le score de Gleason biopsique, cependant elle était forte chez les patients qui avaient un score > 7 avec un coefficient de corrélation $r= 0.78$.

Dans notre étude nous avons trouvé une faible corrélation, avec un coefficient de corrélation $r=0.30$. Cette différence serait probablement due à la petite taille de notre échantillon.

CONCLUSION

Le cancer de la prostate reste toujours un problème de santé publique au Maroc et dans le monde entier. C'est la 2^e cause de mortalité par cancer chez l'homme après 50 ans.

Dans notre série les patients ont consulté au CHU Hassan II à un stade avancé de la maladie soit dans 61.64% des cas. Ceci pourrait être dû à un défaut de sensibilisation de la population vis-à-vis de cette pathologie, un problème de tabous, ou une difficulté d'accès aux structures sanitaires car la plupart de nos patients sont issus de milieux défavorisés et bénéficiaient du régime d'assistance médicale RAMED.

Ainsi une sensibilisation par des agents de santé, des spots télévisés et des panneaux sur les routes motivant cette population de sujets âgés à consulter pour se faire dépister, ou bien au moindre symptôme, amènerait à diagnostiquer la maladie tôt, donc à réaliser une prise en charge précoce avec un meilleur pronostic.

PERSPECTIVES

Nous avons trouvé une faible corrélation entre le taux de PSA_t et le score de Gleason biopsique, probablement en rapport avec la taille de notre échantillon qui est petite, donc nous espérons qu'une étude sera réalisée sur un grand échantillon.

Nous avons aussi trouvé que le taux de PSA_t et le score de Gleason biopsique étaient plus élevés chez des patients ayant des métastases osseuses que chez ceux qui avaient une scintigraphie osseuse normale. Nos résultats concordent bien avec ceux de deux séries de la littérature.

Concernant la corrélation entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce de prostatectomie radicale, notre étude a démontré, comme dans la littérature, que le score de Gleason biopsique ne reflète qu'imparfaitement celui de la pièce opératoire.

La présence d'une majoration ou diminution du score de Gleason témoigne du manque de précision de ce système de classification, d'où la nécessité d'une amélioration des techniques de stadification des tumeurs prostatiques à la biopsie, ou bien essayer d'augmenter le nombre de biopsies ciblées, prélever plus de carottes biopsiques et aussi réduire au maximum le délai entre les biopsies et la réalisation de la PR.

RESUMES

RESUME

Objectifs :

- Etudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, et anatomopathologique des patients admis au CHU Hassan II pour pec d'un cancer de la prostate durant cette période d'étude.
- Indiquer la prise en charge thérapeutique adaptée pour ces patients.
- Faire des corrélations.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée au sein des services d'urologie et d'anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès à propos de 73 cas, durant la période allant de janvier 2012 au 31 décembre 2017.

Résultats :

Nous avons colligé 73 dossiers exploitables de patients ayant un cancer de la Prostate :

- L'âge moyen de nos patients était de 69.60 ans avec des extrêmes de 52 et 98 ans.
- Le motif de consultation le plus fréquent était des troubles du bas appareil urinaire à type de pollakiurie, dysurie, et rétention aigue d'urine dans 78.1%.
- L'état général de nos patients était conservé dans 57.53% (OMS 0-1), un peu altéré dans 27.40% (OMS 2), et très altéré dans 15.07% (OMS 3).
- Le toucher rectal était pathologique dans 78.1%, et il a trouvé un nodule dans 13.7%.
- Au terme du bilan d'extension clinique et paraclinique 38.4% des patients étaient classés T1-T2, et 61.64% T3-T4, 43.84% étaient classés N0M0 et

56.16% N1M1.

- Les sites métastatiques à l'imagerie étaient osseuses surtout, puis ganglionnaires, pulmonaires, et hépatiques.
- Le taux de PSA moyen était de 258.27 ng/ml, avec des extrêmes de 5 et 3330 ng/ml ; il était supérieur à 50 ng/ml dans 49.32% des cas
- La biopsie : l'adénocarcinome était le type histologique dans 100% de cas ; le score de Gleason moyen était de 7.1 ; 38.35 % des patients avaient un grade group à 1 ; 12.33% à 2 ; 8.22% à 3 ; 15.07% à 4 et 26.03 % un grade group à 5.
- 50% de nos patients tabagiques chroniques avaient un ADK peu différencié.
- Dans notre série la prostatectomie radicale a été indiquée chez 38.4% patients, l'hormonothérapie chimique chez 61.64%, chirurgicale chez 35.62%, la radiothérapie chez 13.7% et la chimiothérapie chez 10.96% des patients.
- Les scores de Gleason biopsique et celui de la pièce de prostatectomie radicale ont été corrélés dans 48%, il y a eu une sous-stadification dans 48%, et une sur-stadification dans 4% des cas avec un coefficient de corrélation $r=0.69$
- La concordance de groupe de différenciation était de 65% dans le groupe bien différencié ,66.67% dans le groupe moyennement différencié et 50% dans le groupe peu différencié avec un coefficient d'accord Kappa à 0.33
- Le score de Gleason biopsique et le taux de PSA étaient plus élevés chez les patients ayant des métastases osseuses que chez ceux ayant une scintigraphie osseuse normale.
- Dans notre série le taux de PSA était faiblement corrélé au score de Gleason biopsique avec un coefficient de corrélation $r= 0.30$

SUMMARY

Objectives :

- To study the epidemiological, clinical, biological, radiological, and anatomical pathology of patients admitted to Hassan II University Teaching Hospital for management of prostate cancer during this period of study.
- Indicate the appropriate therapeutic management for these patients.
- Make correlations.

Patients and methods :

This is a descriptive retrospective study carried out within the services of urology and anatomic pathology of the Hassan II University Teaching Hospital of Fez concerning 73 cases during the period dating from January 2012 to December 31, 2017.

Results :

We collected 73 exploitable files of patients with Prostate cancer:

- The average age of our patients was 69.60 years with extremes of 52 and 98 years.
- The most common reason for consultation was lower urinary tract disorders, notably pollakiuria, dysuria, and acute retention of urine in 78.1% of the patients.
- The general condition of our patients was preserved in 57.53% (WHO 0-1), slightly altered in 27.40% (WHO 2), and very altered in 15.07% (WHO 3).
- The rectal examination was pathological in 78.1%, and a nodule was found in 13.7%.
- At the end of the clinical and paraclinical extension assessment, 38.4% of

the patients were T1–T2, and 61.64% T3–T4, 43.84% were classified N0M0 and 56.16% N1M1.

- Metastatic sites with imaging were mainly bone, then ganglion, pulmonary and hepatic cells.
- The mean PSA level was 258.27 ng / ml, with extremes of 5 and 3330 ng / ml; it was greater than 50 ng / ml in 49.32% of cases.
- Biopsy: adenocarcinoma was the histological type in 100% of cases; the average Gleason score was 7.1; 38.35% of patients were graded group 1; 12.33% group 2; 8.22% group 3; 15.07% group 4 and 26.03% were graded group 5.
- In our series radical prostatectomy was indicated in 38.4% patients, hormone therapy in 61.64%, surgery in 35.62%, radiotherapy in 13.7% and chemotherapy in 10.96% of patients.
- The biopsy Gleason scores and the radical prostatectomy score were correlated in 48%, sub-staging in 48%, and over-staging in 4% of cases with a correlation coefficient of 0.69
- Differentiation group concordance was 65% in the well differentiated group, 66.67% in the moderately differentiated group and 50% in the poorly differentiated group with Kappa agreement coefficient at 0.33
- Biopsy Gleason score and PSA were higher in patients with bone metastases than in those with normal bone scintigraphy.
- In our series the PSA rate was weakly correlated with the biopsy Gleason score with a correlation coefficient of 0.30

ملخص

- دراسة الوبائية والسريرية والبيولوجية والإشعاعية ، و علم الأمراض من المرضى الذين تم إدخالهم إلى مستشفى الحسن الثاني فاس لمرضى سرطان البروستات خلال هذه الفترة من الدراسة
- أشرح الإدارة العلاجية المناسبة لهؤلاء المرضى ..
- جعل العلاقات المتبادلة.

المرضى والأساليب:

هذه دراسة استيعابية أجريت في أقسام المسالك البولية وعلم التشريح بمستشفى الحسن الثاني في فاس بحوالي 73 حالة ، خلال الفترة من يناير 2012 إلى 31 ديسمبر 2017.

النتائج:

- لقد جمعنا 73 ملفاً قابلاً للاستغلال من المرضى المصابين بسرطان البروستاتا
- كان متوسط عمر مرضانا 69.60 سنة مع نهايتي 52 و 98 سنة.
- السبب الأكثر شيوعاً للتشاور كان اضطرابات المسالك البولية في نوع عسر البول ، واحتباس البول الحاد في 78.1 %.
- تم الحفاظ على الحالة العامة لمرضانا في 57.53 % (منظمة الصحة العالمية 0-1) ، ضعاف قليل في 27.40 % (منظمة الصحة العالمية 2) ، وتغيرت جدا في 15.07 % (منظمة الصحة العالمية 3).
- كان فحص المستقيم مرضيا في 78.1 % ، وعثر على العقيدات في 13.7 %.
- في نهاية التقييم الإكلينيكي والإرشاد السريري ، كان 38.4 % من المرضى تم تصنيف T1-T2 و 61.64 % T3-T4 و 43.84 % N0M0 و 56.16 % N1M1
- كانت المواقع الانتقالية ذات التصوير هي العظام ، ثم الخلايا العقدية ، الرئوية والكبدية
- بلغ متوسط مستوى PSA 258.27 نانوغرام / مل ، مع 5 و 3330 نانوغرام / مل. كان أكبر من 50 نانوغرام / مل في 49.32 % من الحالات

- الخزعة: كانت الورم الغدي هي النوع النسيجي في 100% من الحالات ؛ درجة كان متوسط Gleason 7.1. كان 38.35 % من المرضى مجموعة الصف 1 ؛ 12.33% في 2 و 8.22% إلى 3 ؛ 15.07% عند 4 و 26.03% في مجموعة الصفوف من 5.
- كان 50% من مرضانا المدمن التدخين يعانون من مستوى غير متميزة ADK
- سلسلتنا ، تمت الإشارة إلى استئصال البروستات الجذري في 38.4% من المرضى ، 61.64% في العلاج بالهرمونات الكيميائية ، 35.62% في الجراحة ، العلاج الإشعاعي في 13.7% والعلاج الكيميائي في 10.96% من المرضى.
- كانت درجة Gleason الخزعة والنتيجة جراحية استئصال البروستات ترتبط في 48% ، 48% دون التدرج ، والإفراط في التدرج في 4% من الحالات مع معامل ارتباط $r = 0.69$
- كان التوافق مع مجموعة التمايز 65% في المجموعة بشكل جيد متباينة ، 66.67% في مجموعة متباينة معتدلة و 50% في المجموعة متباينة بشكل سيئ مع معامل اتفاق كابتا عند 0.33
- كانت نتائج النزعة Gleason و PSAt أعلى في المرضى مع الانبثاث العظام من أولئك الذين يعانون من تلمد العظام الطبيعي
- في سلسلتنا كان معدل PSAt ضعيفاً بالنسبة لنتيجة Gleason الخزعة ذات معامل الارتباط $r = 0.30$

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. McNeal JE Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Path* 1968; 49: 347– 357.
- [2]. McNeal JE Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 1978; 15: 340– 345.
- [3]. François Richard, Henry Botto. Cancer de la prostate. EMC – Urologie 1993:1–0 [Article 18–560–A–10].
- [4]. Arnauld Villers, Marian Devonec. Anatomie de la prostate. EMC – Urologie 1993:1–0 [Article 18–500–A 10].
- [5]. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. CCAFU recommandations nationales sur le cancer de la prostate 2016–2018. *Prog Urol* 2016;27(2):S95–143.
- [6]. Lu–Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Fifteen–year outcomes following conservative management among men aged 65 years or older with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):805–11.
- [7]. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;29 (2):235–41.
- [8]. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE–5 – a population–based study. *Lancet Oncol* 2014;15 (1):23–34.
- [9]. Globocan : Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008,<http://globocan.iarc.fr/>
- [10]. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.. Cancer Statistics Review SEER, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). SEER Fact Sheets: Prostate. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. 2012 2013.

- [11]. <http://lesdonnees.ecancer.fr/les-fichesde-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19-epidemiologie-cancer-prostate-france-metropolitaineessentielles.html#ind4>
- [12]. Helfrich O, Crouzet S, Ruffion A, Houlgatte A, Cavillon C, Gerard C, et al. [Evolution of the number of incident cases of prostate cancer in France from 2001 to 2012 from 5 hospital centers]. Prog Urol 2015;25:147-56.
- [13]. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011. Prog Urol 2015;25:536-42.
- [14]. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, Eeles R, Fernandez P, Giri VN. Global patterns of prostate cancer incidence, Aggressiveness, and Mortality in men of African descent.
- [15]. BOUDAWARA T, SELLAMI A, ACHOUR N, HSAIRI M, JLIDI R. Incidence des cancers dans le gouvernement de Sfax 2000-2002 édition 2007.
- [16]. BouhadeF A, Hammouda D. Registre des tumeurs d'Alger 2006.
- [17]. Ibrahim A.S, Mikhail N.H, Khaled H, Baraka H, Abdeen M, Bishara A, Abdel Wahed S, Abdel Lateef A. Cancer profile in Aswan, Egypt, Methodology and Results chart book 2008. Edition 2010.
- [18]. GLOBOCAN [Internet]. [cited 2016 Nov 4].
- [19]. Les cancers en France, édition 2016, collection Les Données. Institut National du Cancer 2017.
- [20]. Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France. Prog Urol 2013;23(Suppl 2):S57-65.

- [21]. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027–35.
- [22]. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix–Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3457–62.
- [23]. Benider A, Harif M, Karkouri M, Quessar A, Sahraoui S, Sqalli S, Registre des cancers de la région Grand Casablanca. 2005, 2006, 2007. Edition 2012.
- [24]. Tazi MA, Er raki A, Benjaafar N. Incidence des cancers à Rabat. 2006–1008. Edition 2012.
- [25]. Hafid Imane. Registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires du service d’anatomie pathologique CHU Hassan 2 Fès, doctorat en médecine, Fès, Faculté de médecine et pharmacie, 2009, p 235.
- [26]. Valeri A, Drelon E, Azzouzi R, Delannoy A, Teillac P, Fournier G et al. Epidemiology of familial prostatic cancer: 4-year assessment of French studies. *Prog Urol* 1999;9: 672–67
- [27]. Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 11–16
- [28]. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371–1374

- [29]. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-1424
- [30]. Cancel-Tassin G, Latil A, Valeri A, Mangin P, Fournier G, Berthon P et al. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 135-142
- [31]. Debre B. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé. n° 318 Senat, n° 1582 , Assemblée Nationale. *Prog Urol* 2000; 10: 857-95.
- [32]. Cussenot O, Tassin G. Le point sur la prédisposition génétique pour le cancer de la prostate. *Cancer* 2015; 102: 53-56
- [33]. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 1103-9.
- [34]. Tassin G, Latil A, Valeri A et al. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001 Feb; 9(2): 135-142.
- [35]. Incidence des cancers à Rabat. 2006-2008. Edition 2012.
- [36]. Rouhi S. Registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan II de Fès, doctorat en médecine, Fès, Faculté de médecine et pharmacie, 2009, p 235.
- [37]. BERTHÉLÉMY S. Le cancer de la prostate, mai 2016
- [38]. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8-30 1995

- [39]. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 suppl8: S4–S66
- [40]. M. Terrier, J.E. Terrier , P. Paparel , N. Morel–Journel , A. Baldini , A. Ruffion. Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate, juin– 2017.
- [41]. Lamy PJ. Cancer de la prostate : les niveaux de preuve des bio–marqueurs de la détection précoce. *Médecine nucléaire*. P. 14–17 – février 2014.
- [42]. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009 Mai; 73(5 Suppl): S4–10.
- [43]. Glover Jr FE, Coffey DS, Douglas LL, Cadogan M, Russell H, Tulloch T, et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998;159:1984–7
- [44]. Osegbe DN. Prostate cancer in Nigerians: facts and non facts. *J Urol* 1997;157:1340–3.
- [45]. Hsing AW, Sakoda LC, Chua SJ. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep 1; 86(3): 843S–857.
- [46]. Chang IH, Ahn SH, Han JH et al. The clinical significance in healthy men of the association between obesity related plasma hemodilution and tumor marker concentration. *J. Urol*. 2009 Fev; 181(2): 567–572; discussion 572–573.
- [47]. Eisinger F, Tassin G, Azzouzi A, Gravis G, Rossi D, Cussenot O. Pharmacoprévention et nutri–prévention des cancers de la prostate. *Bulletin du cancer*. P. 497–507 2013.

- [48]. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA.. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996;56: 4108-10.
- [49]. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:209-17. 36] Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 36(1):859-64.
- [50]. Paschka AG, Butler R, Young CY. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Lett* 1998;130:1-7.
- [51]. Dalu A, Haskell JF, Coward L, Lamartiniere CA. Genistein, a component of soy, inhibits the expression of the EGF and ErbB2/Neu receptors.
- [52]. Amsellem-Ouazana D, Conquy S. Alimentation et cancer de la prostate : de la prévention au traitement. *Prog Urol*. 2004;14:573-6.
- [53]. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440-6.
- [54]. Miller EC, Giovannucci E, Erdman Jr JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002;29:83-93.
- [55]. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:553-7.
- [56]. Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67-70

- [57]. Hum Genet 2003;72:1-2. [25] Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer:seventeen-year follow-up of the prospective Basel study. Prostate 1999;38:189-98.
- [58]. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandations pour la pratique clinique. Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Septembre 2004.France
- [59]. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie 38 (2004) ; 187 206
- [60]. Rundle A, Neugut AI. Obesity and screening PSA levels among men undergoing an annual physical exam. The Prostate. 2008 3; 68(4): 373-380.
- [61]. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, et al.. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. Am. J. Epidemiol. 2009 Avr 15;169(8): 937- 945.
- [62]. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA.EM consulte. Progrès en urologie.2011 ;21 :798-800.
- [63]. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, Kranse R. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst. 1998;90 : 1817-23.
- [64]. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D,Church TR, et al.

- Prostate cancer screening in the randomized. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125–32.
- [65]. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of followup. *N Engl J Med* 2012;366:981–90.
- [66]. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68:354–60.
- [67]. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med* 2016;374:1795–6.
- [68]. Moyer VA, Le Fevre ML, Baumann LC, Bibbins-Danning K, Curry SJ, et al., Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2012;157:120–34.
- [69]. Mulhem E, Fulbright N, Duncan N. Prostate Cancer Screening. *Am Fam Physician* 2015;92:683–8.
- [70]. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer—Lessons in Cancer Dynamics. *N Engl J Med* 2015;373:1685–7.

- [71]. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:885–90.
- [72]. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004–2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016. doi: 10.1038/pcan.2016.30. [Epub ahead of print]
- [73]. Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J Clin Oncol* 2015;33:2416–23.
- [74]. Tuppin P, Leboucher C, Samson S, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Rebillard X. Vers une évolution des pratiques de détection et de prise en charge du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus en France (2009–2014) ? *Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS* 2016;1:156–63.
- [75]. Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;346:f2023.
- [76]. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;348:g2296.

- [77]. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU–ESTRO–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screen–ing, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29.
- [78]. Droz J–P, Audisio RA. Management of urological cancers in older people. Springer Science & Business Media; 2012: 367.
- [79]. Potter SR, Horniger W, Tinzi M, Bartsch G, Partin AW. Age, prostate specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology*. 2001 juin;57(6):1100–1104.
- [80]. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54:581–8.
- [81]. Le Bret T, Méjean A. [Rare locations of metastases from prostate cancer]. *Prog. Urol*. 2008 nov;18 Suppl 7:S357–364.
- [82]. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l’AFU. Recommandations en onco– urologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:S217–51 WWW : Site internet du Memorial Sloan– Kettering Cancer Center.
<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>
- [83]. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O, Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d’extension. *Encycl méd–chirurgicale* . 18–560–A–12 (2004).

- [84]. Roy C. Cancer de la prostate : forme commune Feuillet de Radiologie, 2005,45, n° 5, 323–344 © Masson, Paris 2005
- [85]. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth–Little S, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *British journal of cancer* 2014;18:1663–72.
- [86]. Liss MA, Kim W, Moskowitz D, Szabo RJ. Comparative Effectiveness of Targeted vs Empirical Antibiotic Prophylaxis to Prevent Sepsis from Transrectal Prostate Biopsy: A Retrospective Analysis. *J Urol* 2015;194:397–402.
- [87]. Roberts MJ, Williamson DA, Hadway P, Doi SA, Gardiner RA, Paterson DL. Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical or altered prophylaxis: A bias-adjusted meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:301–9.
- [88]. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer. *Prog Urol* 2013;23:S69–101.
- [89]. Ong WL, Weerakoon M, Huang S, Paul E, Lawrentschuk N, Frydenberg M, et al. Transperineal biopsy prostate cancer detection in first biopsy and repeat biopsy after negative transrectal ultrasound-guided biopsy: the Victorian Transperineal Biopsy Collaboration experience. *BJU international* 2015;116:568–76.

- [90]. Edwan GA, Ghai S, Margel D, Kulkarni G, Hamilton R, Toi A, et al. Magnetic resonance imaging detected prostate evasive anterior tumours: Further insights. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2015;9:E267–72.
- [91]. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015;68:1045–53.
- [92]. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390–7.
- [93]. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016;122:884–92.
- [94]. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU international* 2015;115:562–70.
- [95]. Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, Thong A, Lee JK, Eastham JA, et al. Comparative Effectiveness of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Software and Visual Targeting: a Prospective Study. *J Urol* 2016;196:697–702.

- [96]. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging–ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR–targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014;66:343–51.
- [97]. Futterer JJ, Moche M, Busse H, Yakar D. In–Bore MR–Guided Biopsy Systems and Utility of PI–RADS. *Top Magn Reson Imaging* 2016;25:119–23.
- [98]. Schimmoller L, Blondin D, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, et al. MRI–Guided In–Bore Biopsy: Differences Between Prostate Cancer Detection and Localization in Primary and Secondary Biopsy Settings. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:92–9.
- [99]. Radtke JP, Boxler S, Kuru TH, Wolf MB, Alt CD, Popeneciu IV, et al. Improved detection of anterior fibromuscular stroma and transition zone prostate cancer using biparametric and multiparametric MRI with MRI–targeted biopsy and MRI–US fusion guidance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:288–96.
- [100]. Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Prosbotate: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol* 2015;193:145–50.
- [101]. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M, Grabe M, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013;63:521–7.

- [102]. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876–92.
- [103]. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228–42.
- [104]. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244–52.
- [105]. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016;69:428–35.
- [106]. Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? Correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1351–5
- [107]. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24:6–15.

- [108]. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011;24:16–25.
- [109]. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 2011;24:26–38.
- [110]. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 2011;24:48–57.
- [111]. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol* 2011;24:39–47.
- [112]. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69:16–40.

- [113]. Cornelis F, Rigou G, Le Bras Y, Coutouly X, Hubrecht R, Yacoub M, et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology* 2013;269:159–66.
- [114]. Schiffmann J, Grindei M, Tian Z, Yassin DJ, Steinwender T, Leyh-Bannurah SR, et al. Limitations of Elastography Based Prostate Biopsy. *J Urol* 2016;195:1731–6.
- [115]. Rud E, Baco E, Klotz D, Rennesund K, Svindland A, Berge V, et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur Urol* 2015;68:487–96.
- [116]. Tay KJ, Gupta RT, Brown AF, Silverman RK, Polascik TJ. Defining the Incremental Utility of Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging at Standard and Specialized Read in Predicting Extracapsular Extension of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016;70:211–3.
- [117]. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224:203–10.
- [118]. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005;237:541–9.

- [119]. Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 2012;22:2201–10.
- [120]. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232:133–9.
- [121]. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T—comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244:184–95.
- [122]. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kubler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:694–701.
- [123]. Vag T, Heck MM, Beer AJ, Souvatzoglou M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and 11C-choline PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24:1821–6.
- [124]. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11–20.

- [125]. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203–13.
- [126]. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932–42.
- [127]. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124–37.
- [128]. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185–90.
- [129]. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy : long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (« trifecta »). *Urology* 2005 ; 66:83–94.
- [130]. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 ; 73:68–91.
- [131]. Beauval JB, Mazerolles M, Salomon L, Soulie M. [Preoperative assessment of patient candidate to prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015 ;25:947–65.
- [132]. Bill-Axelsson A, Garmo H, Holmberg L, Johansson JE, Adami HO, Steineck G, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer : a longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial. *Eur Urol* 2013 ;64:920–8.

- [133]. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012 ;16:1-313.
- [134]. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014 ;32:1419-26
- [135]. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy : techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:133-9.
- [136]. Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Myers RP, Zincke H, Bostwick DG. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2000 ;18:2862-8.
- [137]. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, Choi HY, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2014 ;192:82-8.
- [138]. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing : a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU international* 2011 ;108:984-92.

- [139]. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 ;52:29–37.
- [140]. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1 %. *J Urol* 2007 ;178:120–4.
- [141]. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480–7.
- [142]. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014 ;92:300–5.
- [143]. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007 ;69:147–51.
- [144]. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 ;27:4300–5.

- [145]. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006 ;50:1006–13.
- [146]. Soulie M, Salomon L. [Oncological outcomes of prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015 ;25:1010–27.
- [147]. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer : a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012 ;62:1–15.
- [148]. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy : A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 2015 ;68:216–25.
- [149]. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol* 2016;34:1748–56.
- [150]. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320–7

- [151]. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3860–8.
- [152]. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1061–69.
- [153]. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047–60.
- [154]. Martin J, Frantzis J, Chung P, Langah I, Crain M, Cornes D, et al. Prostate radiotherapy clinical trial quality assurance: how real should real time review be? (A TROG-OCOG Intergroup Project). *Radiother Oncol* 2013;107:333–8.
- [155]. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:464–74.
- [156]. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1605–16.

- [157]. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0448
- [158]. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 ;181:956–62
- [159]. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018–27.
- [160]. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243–50.
- [161]. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190:441–9.
- [162]. Valicenti RK, Thompson I, Jr, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:822–8.

- [163]. Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Prog Urol* 2013;23:378–85.
- [164]. Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K, Andrel JA, Trabulsi EJ, Hurwitz MD, et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014;40:414–25.
- [165]. Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative morbidity of ablative energy-based salvage treatments for radio-recurrent prostate cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2015;9:325–9.
- [166]. Aoun F, Limani K, Peltier A, Marcelis Q, Zanaty M, Chamoun A, et al. High Intensity Focused Ultrasound versus Brachytherapy for the Treatment of Localized Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Adv Urol* 2015;2015:350324.
- [167]. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jaya-kody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1–490.
- [168]. Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65:907–14.

- [169]. Rouget B, Capon G, Bernhard JC, Robert G, Ballanger P, Pierquet G, et al. Huit ans d'expérience dans le traitement du cancer de prostate par HIFU, résultats oncologiques et fonctionnels [Eight years of experience with HIFU for prostate cancer: Oncological and functional results]. *Prog Urol* 2016;26:50–7.
- [170]. Mohammed A, Miller S, Douglas–Moore J, Miller M. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers. *Urologic oncology* 2014;32:39 e19–27.
- [171]. Cohen JK, Miller RJ, Jr., Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten–year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71:515–8.
- [172]. Elshafei A, Kovac E, Dhar N, Levy D, Polascik T, Mouraviev V, et al. A pretreatment nomogram for prediction of biochemical failure after primary cryoablation of the prostate. *Prostate* 2015;75:1447–53.
- [173]. Levy DA, Pisters LL, Jones JS. Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure. *J Urol* 2009;182:931–7.
- [174]. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2016.
- [175]. Langenhuijsen JF, Broers EM, Vergunst H. Cryosurgery for prostate cancer: an update on clinical results of modern cryotechnology. *Eur Urol* 2009;55:76–86.
- [176]. Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009;15:559–65.

- [177]. Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013;123:4918–22.
- [178]. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging–Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015;68:8–19.
- [179]. Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, Barret E, Berge V, Bott S, et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes—a report from a consensus meeting. *Eur Urol* 2015;67:771–7.
- [180]. Van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, Bangma CH, Barret E, Crouzet S, et al. Focal therapy in prostate cancer: international multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol* 2014;65:1078–83.
- [181]. Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, Sanchez–Salas R, Galiano M, Rozet F, et al. Focal High–intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiablation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Évaluation of Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol* 2016;69:214–20.
- [182]. Schmidt C. Focal Therapy Gains Ground in Low–Risk Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
- [183]. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol* 2013;31:155–67.
- [184]. Geary SM, Salem AK. Prostate cancer vaccines: Update on clinical development. *Oncoimmunology*. 1 mai 2013;2(5):e24523.

- [185]. Mansi L, Thiery–Vuillemin A, Kalbacher E, Nguyen T, Maurina T, Nallet J, et al. L'immunothérapie: une nouvelle approche dans La prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration. *Bulletin du cancer*. 99:57–65.
- [186]. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M. Guidelines on prostate cancer. 2014.
- [187]. Prostate cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. Avr 2000;355(9214):1491–8.
- [188]. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term followup of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 1 août 2009;115(15):3437–45.
- [189]. Yin L, Hu Q, Hartmann RW. Recent progress in pharmaceutical therapies for castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13958–78.
- [190]. American Society of Anesthesiologists, ASA Physical Status Classification System (2010) Disponible sur <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>
- [191]. B. Ndong , M. Mbodj , G. Mbaye , O. Ndoye , E.H.A.L. Bathily , L.A.D. Diouf , B. Diao , M. Diarra , C. Sylla , E.H. Niang , S. Seck Gassama . Place de la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension des métastases des cancers de la prostate au Sénégal : étude préliminaire à propos de 45 cas.

- [192]. M. Ndoye, L. Niang, K.I. Gandaho, M. Jalloh, I. Labou, S. Gueye. Cancer avancé de la prostate au Sénégal. Aspects diagnostiques à l'hôpital de Grand Yoff.
- [193]. K. Tengue, T.M. Kpatcha, G. Botcho, E. Leloua, A.K. Amavi, K. Sikpa, E. Sewa, T. Anoukoum, K. Amegbor, E. Dosseh. Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo
- [194]. Michel SOULIÉ, Arnaud VILLERS, Pascale GROSCLAUDE, François MENEGOZ, Paul SCHAFFER, Josette MACE-LESEC'H, Martine SAUVAGE-MACHELARD, Laurent MOLINIER, Alain GRAND. Le cancer de la prostate en France : résultats de l'enquête CCAFU-FRANCIM.
- [195]. Maamri .Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc.Revue bibliographique Article september 2015.
- [196]. Vegas Hélène. Etude rétrospective des patients traités à Tours par acétate d'abiratéron pour un cancer prostatique métastatique résistant à la castration dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation.
- [197]. Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, et al. Greater influence of age than co-morbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: an in-depth population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:179—84.
- [198]. Jérôme RIGAUD, Loïc LE NORMAND, Georges KARAM, Pascal GLEMAIN, Jean-Marie BUZELIN, Olivier BOUCHOT Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention 2002.

- [199]. K. Amégbor , T. Yao Seddoh, K. Tengué , B. Songne–Gnamkoulamba, G. Napo–Koura, K. James. Épidémiologie et histopronostic du cancer de la prostate au Togo: à propos de 202cas diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Tokoin de Lomé
- [200]. Chen C, Tzai T, Huang S, Wu H, Tai H, Chang Y, Pu Y. Clinical Outcome of Taiwanese Men With Metastatic Prostate Cancer Compared With Other Ethnic Groups. UROLOGY 2008;72:1287–92.
- [201]. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339(16):1036–42.
- [202]. M. BELKHAIMA. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE AU CHU MOHAMED VI (Étude rétrospective à propos de 159 cas).
- [203]. Botto H, Roupret M, Mathieu F, Richard F. Etude randomisée multicentrique comparant la castration médicale par triptoréline à la castration chirurgicale dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Prog Urol 2007;17:235–9.
- [204]. H.Michael, W.Pawlina. Histology : A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology.
- [205]. Madan RA, Bilusic M, Heery C, Schlom J, Gulley JL. Clinical Evaluation of TRICOM Vector Therapeutic Cancer Vaccines. Semin Oncol. juin 2012;39(3):296–304

- [206]. Commission de transparence du 29 février 2012 concernant la spécialité ZYTIGA 250mg comprimé. [cité 24 févr 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/zytiga_29022012_ct11654.pdf
- [207]. Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:181-207.
- [208]. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy : indications and technique. *J Urol* 2003;169:12-9.
- [209]. [www.auanet.org/education/auauniversity/education-products-and-resources/pathology-for-urologists/prostate/putative-precursor-lesions/prostatic-intraepithelial-neoplasia-\(pin\)](http://www.auanet.org/education/auauniversity/education-products-and-resources/pathology-for-urologists/prostate/putative-precursor-lesions/prostatic-intraepithelial-neoplasia-(pin))
- [210]. *Annales de Pathologie* 2008 ; 28(5) : 350-353. © 2008 Elsevier Masson.
- [211]. Montironi R, Vela-Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazucchelli R, Bono A. 2005 update on pathology of prostate biopsies with cancer. *Eur Urol* 2006; 49: 441-7.
- [212]. Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 299-308.
- [213]. Kyle R, Brownback, Joseph Renzulli, Ronald DeLellis, and James R, Myers. Small-cell prostate carcinoma: A retrospective analysis of five newly reported cases. *Indian J Urol* 2009; 25: 259-263.
- [214]. Brinker DA, Potter SR, Epstein JI. Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. *Am J Surg Pathol*. 1999;26:1471-9.

- [215]. Mott LJ. Squamous cell carcinoma of the prostate: report of 2 cases and review of the literature. *Rev Urol* 1979; 121:833–5.
- [216]. Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.
- [217]. Mazerolles C, Chevreau C. Rare malignant tumours of the prostate. *Bull Cancer* 2007;94(7 Suppl):F44–9.
- [218]. Douglass EC, Valentine M, Etcubanas E et al. A specific chromosomal abnormality in rhabdomyosarcoma. *Cytogenet Cell Genet* 1987;45(3–4):148–55.
- [219]. Chevillet JC, Dundore PA, Nascimento AG et al. Leiomyosarcoma of the prostate. Report of 23 cases. *Cancer* 1995;76(8):1422–7.
- [220]. Sexton WJ, Lance RE, Reyes AO et al. Adult prostate sarcoma: the MD Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 2001;166(2):521–5.
- [221]. Ahlering TE, Weintraub P, Skinner DG et al. Management of adult sarcomas of the bladder and prostate. *J Urol* 1988;140(6):1397–9.
- [222]. Gaudin PB, Rosai J, Epstein JI et al. Sarcomas and related proliferative lesions of specialized prostatic stroma: a clinico–pathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22(2):148–62
- [223]. Khaliq W, Meyer CF, Uzoaru I et al. Prostate angiosarcoma: is there any association with previous radiation therapy? *BJU Int* 2012;110(11 Pt C): E819–25.
- [224]. SALEM Y.H., MILLER H.C. Lymphoma of genitourinary tract. *J Urol* 1994, 151 :1162–117

- [225]. <http://lecannabiculteur.free.fr/SITES/UNIV%20LYON/cris-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalMasculin/TexteP4.html>
- [226]. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-masculins/cancer-prostate/avenir/le-diagnostic-precoce.html/>
- [227]. Roberts WW, Platz EA, Walsh PC. Association of cigarette smoking with extraprostatic prostate cancer in young men. *J Urol.* 2003 Feb; 169 (2): 512-6.
- [228]. Habibi H. LA CORRÉLATION ENTRE LE SCORE DE GLEASON DE LA BIOPSIE ET CELUI DE LA PIÈCE DE PROSTATECTOMIE RADICALE, scolarité.fmp.usmba.ac.ma/cdim/médiathèque/thèses/72-15.pdf
- [229]. ROUHI. S : la Prostatectomie radicale retro-pubienne /2013/ FMPF.
- [230]. Ahva Shahabi, Rom_an Corral, Chelsea Catsburg, Amit D. Joshi, Andre Kim, Juan Pablo Lewinger, Jocelyn Koo, Esther M. John, Sue A. Ingles & Mariana C. Stern. Tobacco smoking, polymorphisms in carcinogen metabolism enzyme genes, and risk of localized and advanced prostate cancer: results from the California Collaborative ProstateCancer Study.
- [231]. Seisan T, Rouprêt M, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour urogénital. *Progrès en urologie.* 2012; 22 : S2-S6.
- [232]. docplayer.fr/7440378-Cycle-cellulaire-et-cancer.html
- [233]. Qarro A, Ghoundale O, Bazine K, Asseban M, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, Beddouch A, Lerek M, Alami M. score de Gleason des biopsies prostatiques et celui des pièces de prostatectomies : quelle corrélation. *African J Urol.* 2012; 18: 183-188

- [234]. Peko J.F, Odzebe A .W.S, Nsonde–Mlanda J, Bambara A.T, Ngolet A. Cancer de laprostate : corrélation des scores de Gleason entre les biopsies et les pièces opératoires. *Prog Urol*, 2011, 21, 9, 615–618.
- [235]. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun Mj. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
- [236]. Lillaz J, Delorme G, Guichard G, Bernardini S, Chabannes E, Bittard H, Kleinclauss F. Accuracy of prostate biopsies to evaluate tumor location in prostate cancer. *P Urol*. 2012 ; 22 :408–14.
- [237]. Bannakij Lojanapiwat, Wisan Anutrakulchai, Wilaiwan Chongruksut, Chaichawan Udomphot. Correlation and diagnostic performance of the prostate–specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice
- [238]. N. B. Delongchamps, M. Rouanne, T. Flam, F. Beuvon, M. Liberatore, M. Zerbib, et F. Cornud, « Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2–weighted, dynamic contrast–enhanced and diffusion–weighted imaging », *BJU Int.*, vol. 107, no 9, p. 1411-1418, mai 2011.
- [239]. J. O. Barentsz, J. Richenberg, R. Clements, P. Choyke, S. Verma, G. Villeirs, O. Rouviere, V. Logager, et J. J. Fütterer, « ESUR prostate MR guidelines 2012 », *Eur.Radiol.*, vol. 22, no 4, p. 746-757, avr. 2012.
- [240]. J. C. Weinreb, J. O. Barentsz, P. L. Choyke, F. Cornud, M. A. Haider, K. J. Macura, D. Margolis, M. D. Schnall, F. Shtern, C. M. Tempany, et others, « PI–RADS Prostate Imaging–Reporting and Data System: 2015, Version 2 », *Eur. Urol.*, vol. 69, no 1, p. 16–40, 2016.