



المملكة المغربية
ROYAUME DU MAROC
جامعة سيدي محمد بن عبد الله
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 205/19

LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE

Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès

(A propos de 34 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/12/2019

PAR

Mme. CHRIFI ALAOUI Ghita

Née le 07 Avril 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

Cancer de la prostate métastatique - Castration - Hormonothérapie - Chimiothérapie - Survie

JURY

M. FETOH MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Oncologie Médicale	
M. ZIADI TARIK.....	JUGES
Professeur agrégé de Radiologie	
M. SINAA MOHAMED.....	
Professeur agrégé d'anatomie pathologique	
M. BAZINE AMINE.....	Membre associé
Professeur assistant de Radiothérapie	

PLAN

PLAN	1
Liste des Abréviations	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures.....	8
INTRODUCTION	10
RAPPELS	12
I. Rappel anatomique	13
II. Rappel embryologique et histologique	30
III.Rappel physiologique.....	34
IV. Histoire naturelle du cancer... ..	37
MATERIEL ET METHODE	43
Type d'étude.....	44
Critères d'inclusion.....	44
Critèresd'exclusion.....	44
Recueildes données.....	44
Saisie et analyse des données.....	45
Considérations éthiques	45
RESULTATS	46
1. Données épidémiologiques :.....	47
a. Nombre total des patients	47
b. Incidence des cas selon les années	47
c. Répartition selon l'âge	48
d. Répartition selon la couverture sanitaire	49
e. Répartition selon le terrain	50
2. Données cliniques :.....	51
a. Signes fonctionnels	51
b. Altération de l'état générale et Score d'ECOG	54

3. Bilan paraclinique :.....	55
A. Bilan biologique :.....	55
1. PSA	55
2. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)	56
3. Bilan phosphocalcique	56
4. La numération formule sanguine (NFS)	57
5. La glycémie à jeun (GAJ)	57
6. La fonction rénale	58
7. Le bilan hépatique	58
B. Données anatomopathologiques :.....	59
1. Techniques de prélèvement	59
2. Type histologique	60
3. Score de Gleason	60
4. Classification TNM.....	61
C. Bilan radiologique :	61
1. Échographie vésico–prostatique et rénale	61
2. La tomodensitométrie thoraco–abdomino pelvienne .	61
3. IRM abdomino–pelvienne	62
4. Scintigraphie osseuse	62
4. .Prise en charge thérapeutique :	64
A. Traitement spécifique :.....	64
1. Traitement médical.....	64
2. Radiothérapie	69
3. Chirurgie.....	69
B. Soins de support	69
5. Survie globale	69

Discussion.....	70
1. Données épidémiologiques :.....	71
a. Incidence.....	71
b. Mortalité	72
c. Le cancer de la prostate et l'âge	74
2. Données cliniques :.....	77
a. Signes fonctionnels	77
b. Altération de l'état générale et Score d'ECOG	79
3. Données paracliniques :	80
A . Bilan biologique :	80
1. PSA	80
2. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)	82
B. Anatomopathologie :	83
1. Score de Gleason	83
2. Classification TNM	84
C. Bilan radiologique :.....	85
1. IRM abdomino-pelvienne	85
2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)	87
3. Scintigraphie osseuse	88
4. Prise en charge thérapeutique	89
A. Buts	89
B. Moyens :	89
1. Hormonothérapie	89
2. Chimiothérapie	91
3. Traitements ciblant l'os	92
4. Immunothérapie	94
CONCLUSION	97
RESUMES	99
ANNEXES.....	103
BIBLIOGRAPHIE.....	111

LISTE DES ABREVIATIONS

- AEG** : Altération de l'état général.
- CAM** : Molécule d'adhésion cellulaire
- CaP** : Cancer de la prostate
- CPmRC** : Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration
- CPRC** : Cancer de la prostate résistant à la castration
- EAU** : European Association of Urology
- ECBU** : Examen cyto bactériologique des urines
- ECOG score** : Eastern Cooperative Oncology Group score.
- EGFR** : Epidermal growth factor receptor
- GS** : Score de Gleason
- HAS** : Haute autorité de santé
- HMMI** : Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
- IGF** : Insuline growth factor
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- LH-RH** : Luteinizing hormone- releasing hormone
- MEC** : Matrice extra-cellulaire
- PR** : Prostatectomie Radicale
- PSA** : Prostate specific antigen
- PSADT** : Temps de doublement du PSA
- PSAV** : Vitesse du PSA
- PT** : Prostatectomie Totale
- RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire
- RCRC** : Registre des cancers de la région de Casablanca

RR : Risque relatif

RTUP : Résection transurétrale de la prostate

SERM : Selective receptor modulator

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne

TR : Toucher rectal

UV : Ultraviolet

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Antécédents personnels médicaux de la population étudiée

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de la classification TNM.

Tableau 3 : Répartition des patients selon les résultats de la TDM

Tableau 4 : Répartition des métastases secondaires selon la localisation

Tableau 5 : Incidence du cancer de la prostate chez l'homme dans la région du grand Casablanca entre 2005 et 2007

Tableau 6 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels du cancer de la prostate.

Tableau 7 : Répartition des patients selon le score d'ECOG dans les différentes séries.

Tableau 8 : comparaison du taux moyen de PSA selon les différentes études

Tableau 9: Comparaison du score de Gleason moyen et pourcentage de Gleason ≥ 7 entre notre série et celle de Rigaud.

Tableau 10 : Comparaison du pourcentage de la classification TNM selon les séries.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Coupe anatomique sagittale médiane du pelvis chez l'homme
- Figure 2** : Anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal.
- Figure 3** : Schéma montrant l'anatomie zonale de la prostate
- Figure 4** : vue de profil montrant la topographie et les rapports de la prostate.
- Figure 5** : Rapports anatomiques de la prostate (Atlas d'anatomie humaine : Planche 358)
- Figure 6** : Vascularisation artérielle de la prostate (Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 374)
- Figure 7** : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme. (Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 375)
- Figure 8** : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (d'après Gil Vernet).
- Figure 9** : Coupe frontale au niveau des voies génitales masculines montrant le développement et la différenciation des glandes sexuelles accessoires.
- Figure 10** : Coupes histologiques de la prostate
- Figure 11** : Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique (Gilles Furelaud, Bernard Calvino, Cybernétique et physiologie)
- Figure 12** : Acteurs moléculaires impliqués dans le processus métastatique osseux du CaP. Adapté de (Roodman GD, et al, 2004 – Morrissey C, Vessella RL, 2007)
- Figure 13** : Répartition des patients selon les années
- Figure 14**. Répartition des cas en fonction des tranches d'âge
- Figure 15** : Répartition des cas selon la couverture sanitaire
- Figure 16**: Fréquence des symptômes urinaires chez les patients.
- Figure 17** : Fréquences des douleurs osseuses selon la localisation
- Figure 18** : Répartition des cas selon la symptomatologie neurologique

Figure 19 : Distribution des patients en fonction du score d'ECOG

Figure 20 : Répartition des patients selon le taux de (ng/ml)

Figure 21 : Répartition des patients selon le résultat de l'ECBU

Figure 22 : Répartition des cas selon les résultats du bilan phosphocalcique.

Figure 23 : Répartition des cas selon les résultats de l' NFS

Figure 24 : Répartition des cas selon les résultats de la Glycémie à jeun

Figure 25 : Répartition des cas selon l'état de la fonction rénale

Figure 26 : Répartition des cas selon l'état de la fonction hépatique

Figure 27 : Répartition des patients selon la technique de diagnostic anatomopathologique.

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

Figure 29 : Répartition des patients selon la scintigraphie osseuse

Figure 30 : Scintigraphie osseuse montrant des localisations osseuses secondaires.

Figure 31 : Répartition des traitements de première intention.

Figure 32 : Répartition des patients en fonction du type de la castration.

Figure 33 : Répartition des traitements de deuxième intention.

Figure 34 : Répartition des traitements de troisième intention.

Figure 35 : Toxicité de la chimiothérapie chez nos malades.

Figure 36 : L'incidence et la mortalité de la population atteinte de cancer de la prostate dans le monde

Figure 37 : Répartition des cas de cancer de la prostate en fonction de l'âge (RCRC 2005–2007)

Figure 38 : Comparaison de l'âge moyen entre les différentes études

Figure 39 : Comparaison de la fréquence de réalisation de l'IRM pelvienne selon les différentes études.

Figure 40 : Extension extra-prostatique postéro-latérale droite

Figure 41 : Comparaison de la fréquence de réalisation de la TDM TAP selon les différentes études.

Figure 42 : Recommandations thérapeutiques de L'ESMO 2018

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est un cancer fréquent dans le monde. La plupart des études le classe au premier rang des cancers les plus fréquents chez l'homme de plus de 50 ans. Si dans les pays développés le cancer de la prostate est de découverte précoce, dans les pays du tiers monde en général et au Maroc en particulier la plupart des patients sont vus à un stade métastatique.

Au début des années 2000, les traitements ayant démontré un bénéfice en survie globale au stade métastatique se limitaient aux analogues de la LHRH et aux anti-androgènes. En cas de progression sous hormonothérapie, les patients étaient considérés comme hormono-réfractaires. Le premier cytotoxique à avoir démontré son efficacité a été le docétaxel en 2004. Il a ensuite fallu attendre la fin des années 2000 pour commencer à voir émerger de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces comme les nouvelles manipulations hormonales avec l'acétate d'abiratérone ou l'enzalutamide, qui se sont révélées être efficaces même après progression sous analogue de la LHRH et docétaxel. Cela a donc conduit à reconsidérer le concept d'hormono-résistance, et d'introduire l'idée que le concept de résistance à la castration qui est sous-tendu par des mécanismes moléculaires précis qui ont commencé à être aussi mieux définis comme les mutations du récepteurs aux androgènes ou les anomalies de la stéroïdogénèse.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs du cancer de la prostate métastatique à travers une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période allant du janvier 2012 au décembre 2018.

RAPPELS

I. Anatomie :

La prostate est une structure impaire annexe de l'appareil de la reproduction masculin qui entoure l'urètre dans la cavité pelvienne. Elle se situe immédiatement au-dessous de la vessie ; en arrière de la symphyse pubienne ; et en avant du rectum.

La prostate est en forme de cône arrondi renversé ; avec une grande base qui est en continuité en haut avec le col de la vessie ; et un sommet rétréci qui repose vers le bas sur le plancher pelvien. Les faces inférolatérales de la prostate sont au contact des muscles élévateurs de l'anus qui forment entre eux un berceau pour la prostate.

Avec les vésicules séminales, la prostate joue un rôle essentiel dans la synthèse et l'émission du liquide spermatique. Elle contribue plus indirectement au cycle miction-contenance par sa composante musculaire lisse, ses rapports étroits avec l'urètre qui la traverse, le col vésical, le sphincter urétral intrinsèque et les structures de maintien de la vessie (ligaments pubo-vésicaux et aponévrose pelvienne).[1]

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

Avec le vieillissement, les modifications anatomiques de la glande prostatique sont parfois à l'origine de troubles urinaires et de dysfonctions sexuelles responsables d'une diminution de la qualité de vie [2 ,3].

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

a. Anatomie descriptive :

La constitution anatomique de la prostate permet de distinguer, d'une part la glande proprement dite divisée en zones et d'autre part la capsule, fibro-élastique. L'intégrité ou non de cette capsule prostatique est un élément capital à prendre en compte dans le cancer de la prostate.

❖ **Forme :**

Forme de petit cône ; à axe oblique en bas et en avant.

4 faces, une base et un sommet :

- Face antérieure : verticale.
- Face postérieure : oblique ; divisée en 2 lobes par un sillon vertical.
- 2 faces latérales : convexes.
- Sommet.
- Base.

La consistance est ferme ; régulière ; indurée chez le sujet âgé ; de coloration grise blanchâtre.

❖ **Dimensions (chez l'adulte) :**

- Poids : 20 à 25 g
- Hauteur : 30 mm
- Largeur : 40mm
- Epaisseur : 20 mm

❖ **Situation entre :**

- La symphyse pubienne en avant.
- L'ampoule rectale en arrière.
- La vessie en haut.
- L'aponévrose périnéale moyenne en bas.
- Autour d'un carrefour formé par l'urètre et les voies spermatiques.

❖ Moyens de fixité :

- La loge prostatique
- L'adhérence à la vessie
- La traversée de l'urètre et des voies spermatiques.

❖ Structure :

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

Les lobes se différencient de façon classique en :

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

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

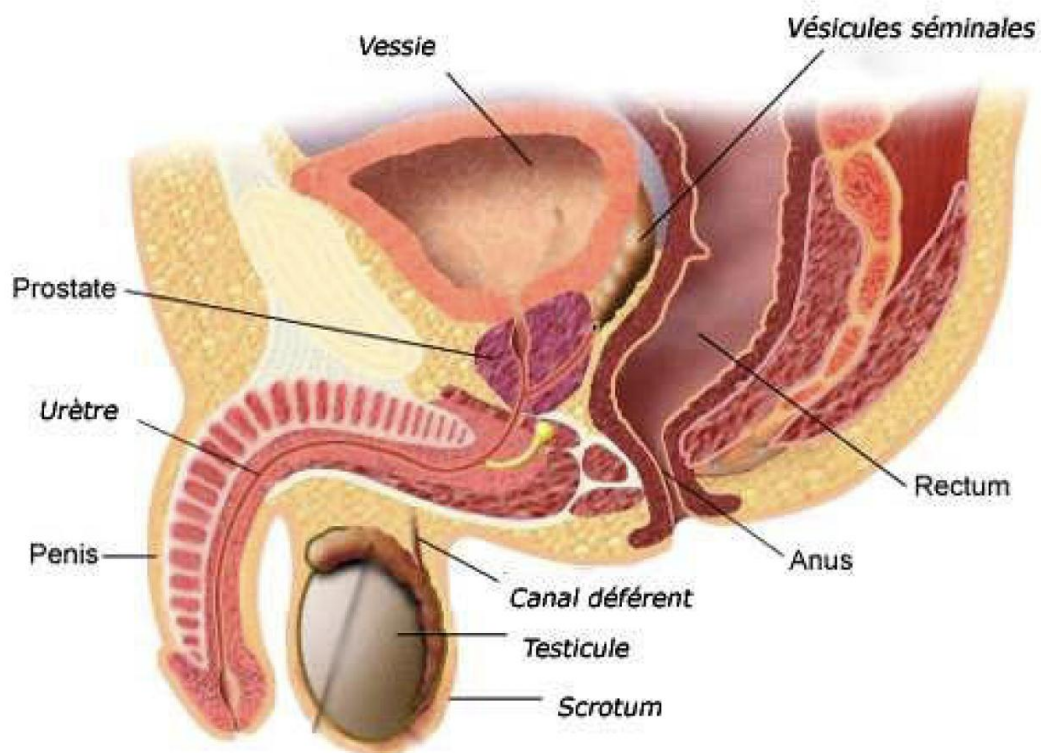


Figure 1 : Coupe anatomique sagittale médiane du pelvis chez l'homme

b. Anatomie zonale :

Selon le modèle anatomique de Mc Neal 1968 [4,5,6], la prostate est répartie en quatre zones :

- La zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal est constituée de deux lobes regroupant 5% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.
- La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du Veru montanum.
- La zone périphérique, entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du Veru montanum.
- La dernière zone est le stroma fibro-musculaire antérieur développé à partie du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

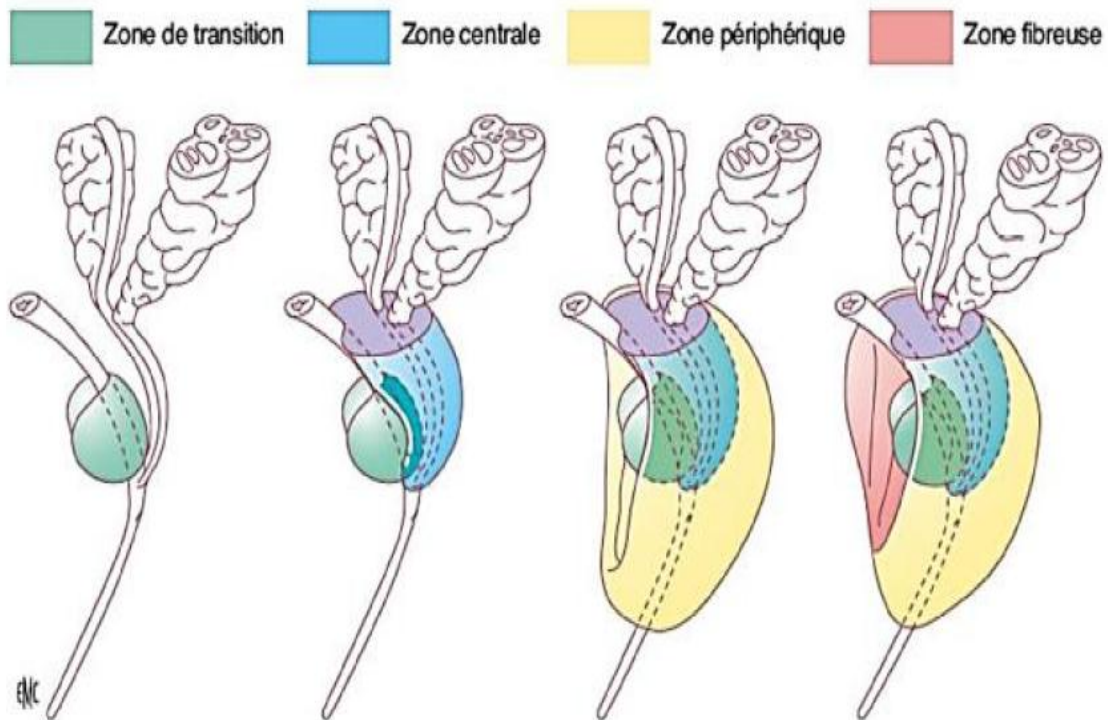


Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal.

c. Rapports anatomiques :

Les rapports de la prostate doivent être étudiés [7] :

- A l'intérieur de la loge
- A l'extérieur de la loge

- **A l'intérieur de la loge prostatique :**

- ❖ Dans la prostate :

Elle est en rapport avec l'urètre prostatique qui fait suite au col vésical, et traverse la prostate de la base au sommet en direction verticale sous forme d'une fente concave en arrière 25 à 30 mm de longueur (=prostate) et de 12 à 15 mm de calibre, il est dilaté à l'union du 1/3 supérieur et 2/3 inférieur : sinus prostatique, et avec l'utricule prostatique qui est une cavité profonde creusée dans le tissu prostatique qui s'ouvre au milieu du corps du veru mentanum.

- ❖ Autour de la prostate :

Elle est en rapport avec Le sphincter strié de l'urètre qui ne constitue un anneau qu'au niveau de l'urètre membraneux et du sommet de la prostate, et qui est fait de fibres musculaires striées responsables de l'activité volontaire motrice, et avec le plexus veineux péri prostatique circulant dans l'épaisseur des parois de la loge.

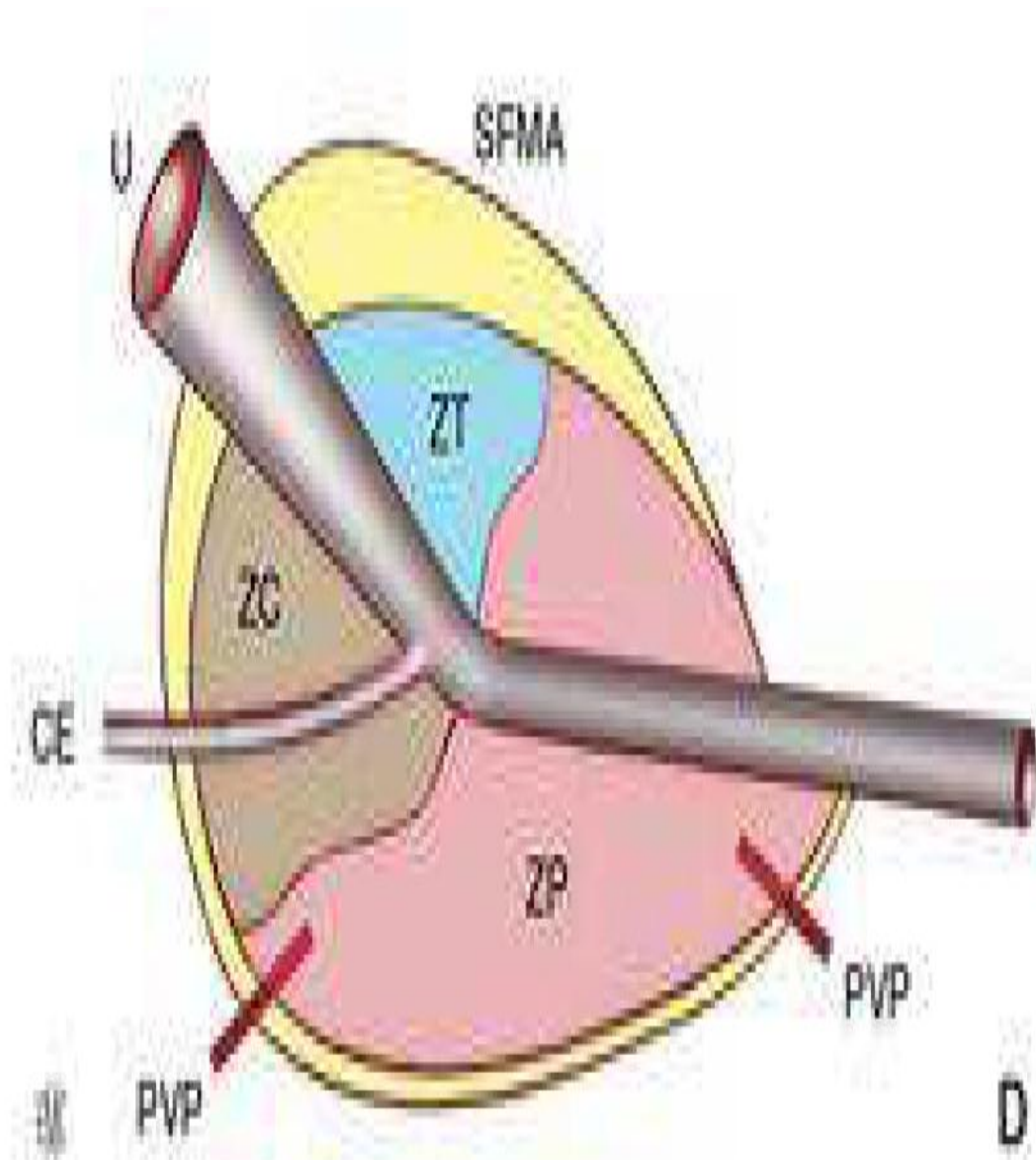


Figure 3 : Schéma montrant l'anatomie zonale de la prostate

- **A l'extérieur de la prostate :**

- ❖ Face antérieure :

Elle répond à l'espace pré prostatique, Limité en arrière par la lame pré prostatique ; en avant par la symphyse pubienne ; en haut par les ligaments pubo-vésicaux ; en bas par l'aponévrose périnéale moyenne ; latéralement par les lames sacro-recto-génito-pubienne.

- ❖ Face postérieure :

Par intermédiaire de l'aponévrose péritonéale de DENONVILLIERS, elle répond au rectum pelvien qui est fixé au sommet de la prostate par le muscle recto-urétral.

- ❖ Face latérale :

La prostate est enfoncée dans l'entonnoir des releveurs de l'anus, auquel elle est proche en bas, elle est séparée en haut par l'espace latéro-prostatique, les artérioles issues des artères honteuses internes, et le plexus veineux de SANTORINI.

- ❖ Base :

Le versant antérieur est en rapport avec la vessie, et le versant postérieur répond à l'aponévrose prostatopéritonéale qui se dédouble pour engainer les vésicules séminales, les 2 ampoules des canaux déférents et les uretères. À l'angle postéro supérieur de la base arrive le pédicule vésicoprostatique.

- ❖ Sommet :

Il est entouré par le sphincter strié, il répond en avant à la symphyse pubienne (et le ligament transverse du pelvis), en bas à l'urètre membraneux et au corps spongieux, en arrière au coude du rectum et au bulbe du corps spongieux.

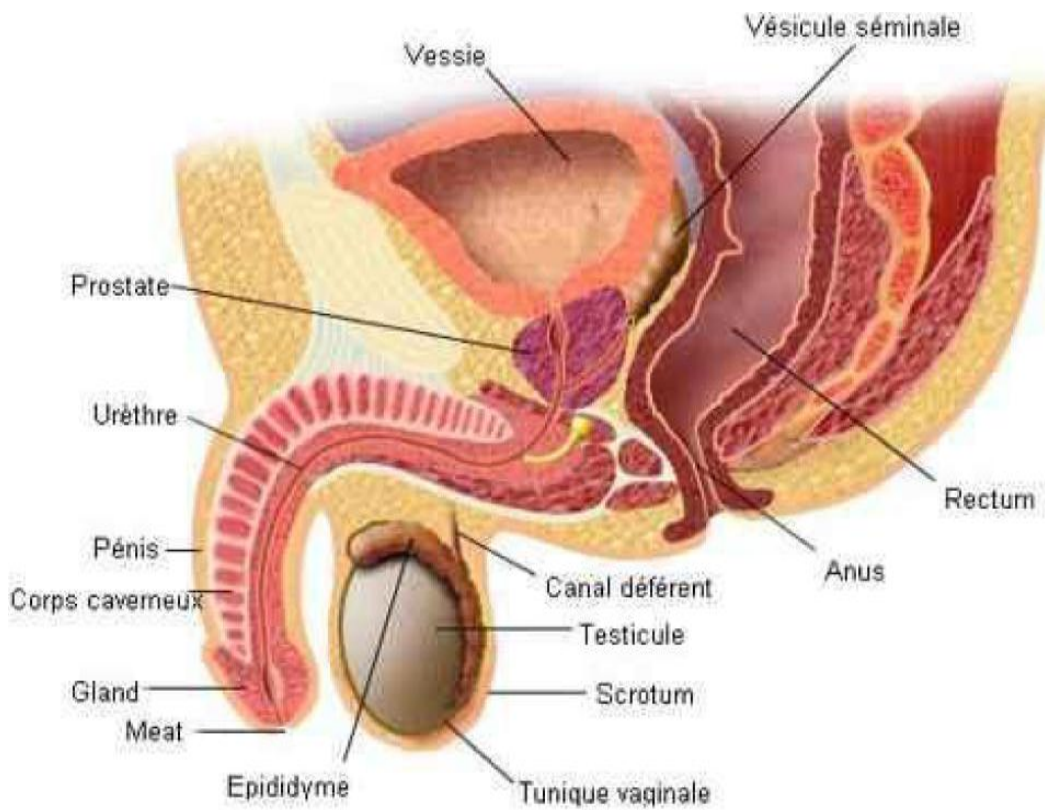


Figure 4 : vue de profil montrant la topographie et les rapports de la prostate.

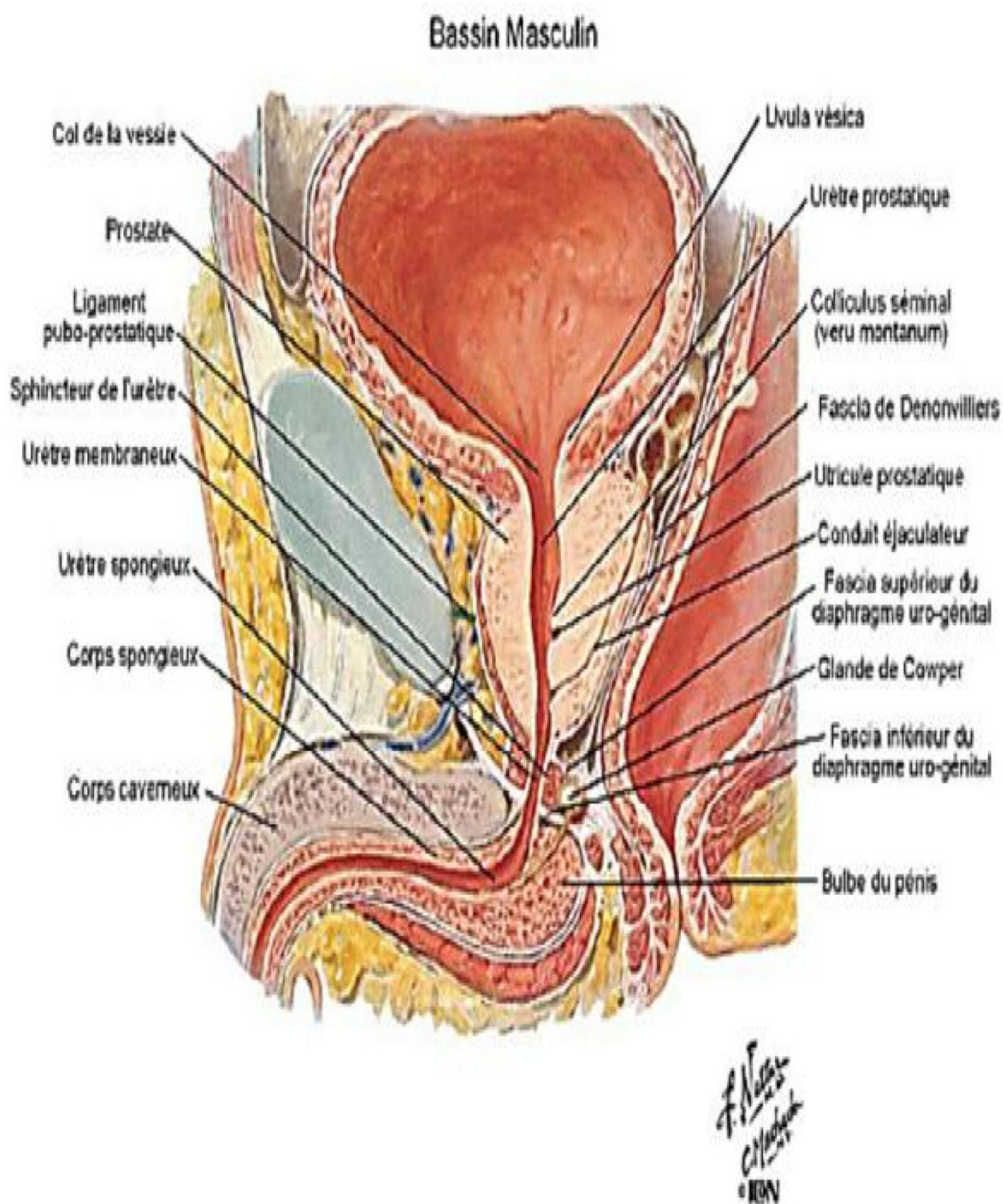


Figure 5 : Rapports anatomiques de la prostate (Atlas d'anatomie humaine :Planche 358)

d. Vascularisation :

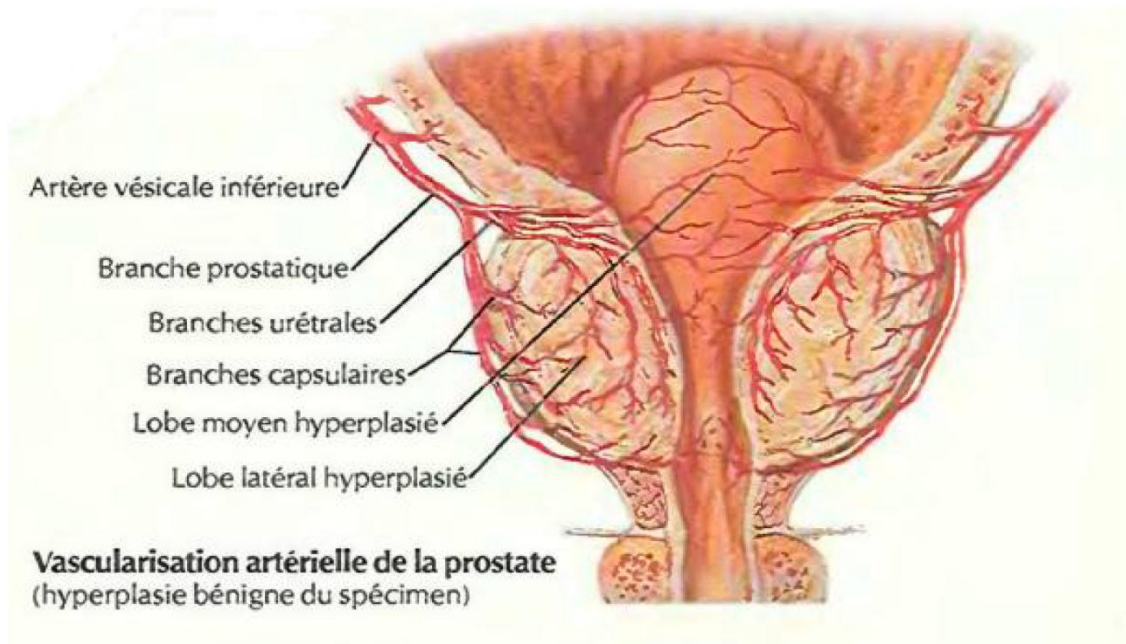
❖ Vascularisation artérielle :

La prostate est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène.

Le fascia endopelvien recouvre la prostate et les structures vasculaires et nerveuses périprostatique.

Le fascia péri-prostatique recouvre la pseudo-capsule prostatique et se prolonge en arrière par l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers. Les éléments vasculonerveux cheminent donc dans ce plan interfascial sur les faces antérolatérales de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers en arrière.

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis [5].



**Figure 6 : Vascularisation artérielle de la prostate (Atlas d'Anatomie Humaine :
Planche 374) [8]**

❖ Retour veineux :

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

Un groupe superficiel antérieur qui chemine à la face antérieure de la prostate.

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

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

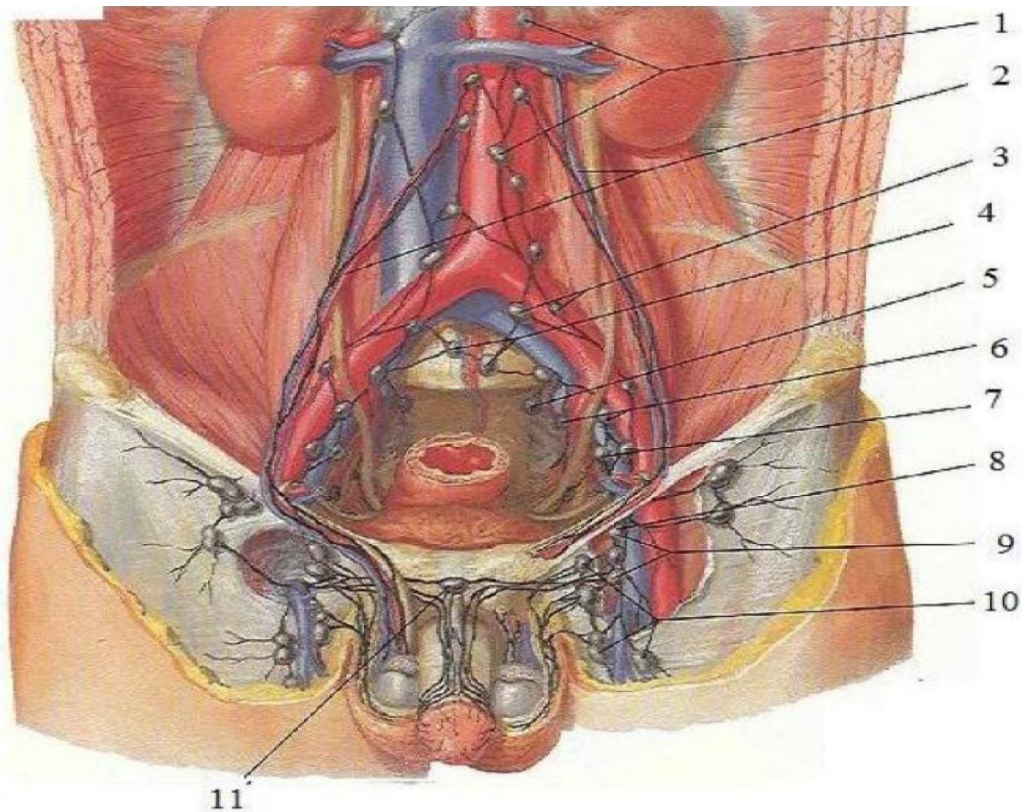
❖ Drainage lymphatique [9] :

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

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

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

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'aux lymphonoeuds pudental situés sous le ligament sacro épineux.



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

Figure 7 : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme. (Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 375) [8]

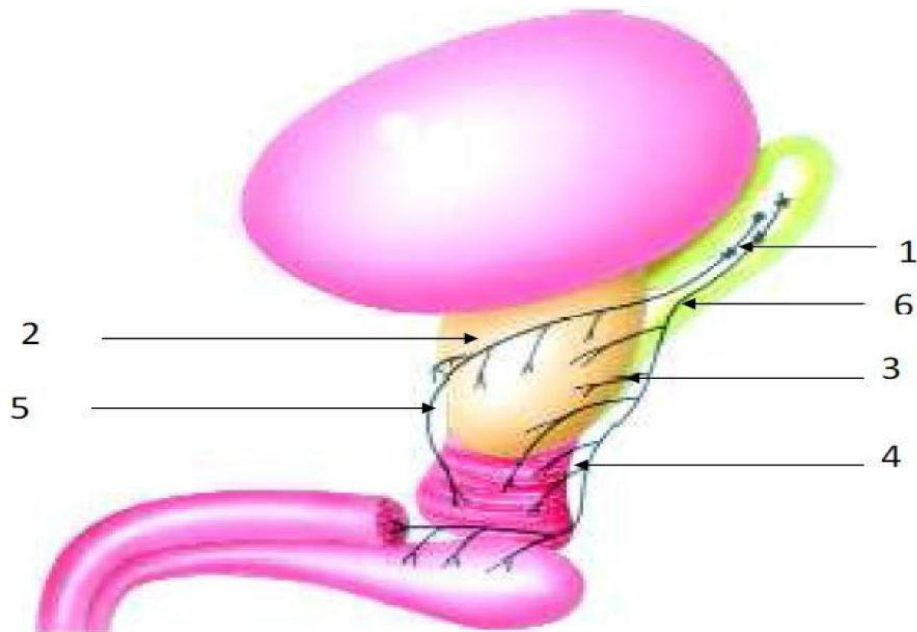
e. Innervation :

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

Les nerfs destinés aux corps érectiles du pénis issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs s'étalent sur les faces latérales de la prostate dans le plan interfascial et en arrière de la prostate dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers [7].

Les nerfs de l'érection rejoignent alors les corps caverneux en passant de part et d'autre du sphincter strié et de l'urètre membraneux. Aux confins des voies urinaires et séminales, en contact étroit avec les voies nerveuses de la réponse sexuelle masculine, la prostate, au cours de ses modifications pathologiques, est fortement impliquée dans la survenue de troubles de la miction, de la continence et de la sexualité.

Au-delà de sa situation anatomique, la prostate partage avec les corps érectiles du pénis une vascularisation proche soumise aux mêmes modifications pathologiques et une innervation de même origine.



1 : Plexus hypogastrique inférieur,

4 : Nerf caverneux,

2 : Colonne horizontale,

5 : Nerf prostatique,

3 : Colonne verticale,

6 : Fascia recto-vésical.

Figure 8 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (d'après Gil Vernet).

II. Rappel embryologique et histologique

A.Embryologie de la prostate :

La prostate se développe à partir d'excroissances endoblastiques de la face postérieure de l'urètre prostatique dans le courant de la 12^e semaine .Si l'épithélium glandulaire de la prostate se développe à partir des cellules endoblastiques ; le stroma et la musculature lisse se développent à partir du mésoblaste environnant dont l'effet inducteur est soumis à l'action de la DHT. La glande devient active à partir de la 15^e semaine. Elle englobe à ce stade les canaux éjaculateurs et l'utricule prostatique ainsi que l'urètre prostatique.

Dans le courant de la 12^e semaine et parallèlement au développement de la prostate les glandes bulbo-urétrales (de Cowper) se développent à partir de bourgeonnements endoblastiques pairs de l'urètre pénien qui fait suite à l'urètre prostatique. Ce sont finalement les sécrétions des vésicules séminales ; de la prostate et des glandes bulbo-urétrales et urétérales qui entrent dans la composition du liquide séminale.

La prostate est embryologiquement formée de deux parties :

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

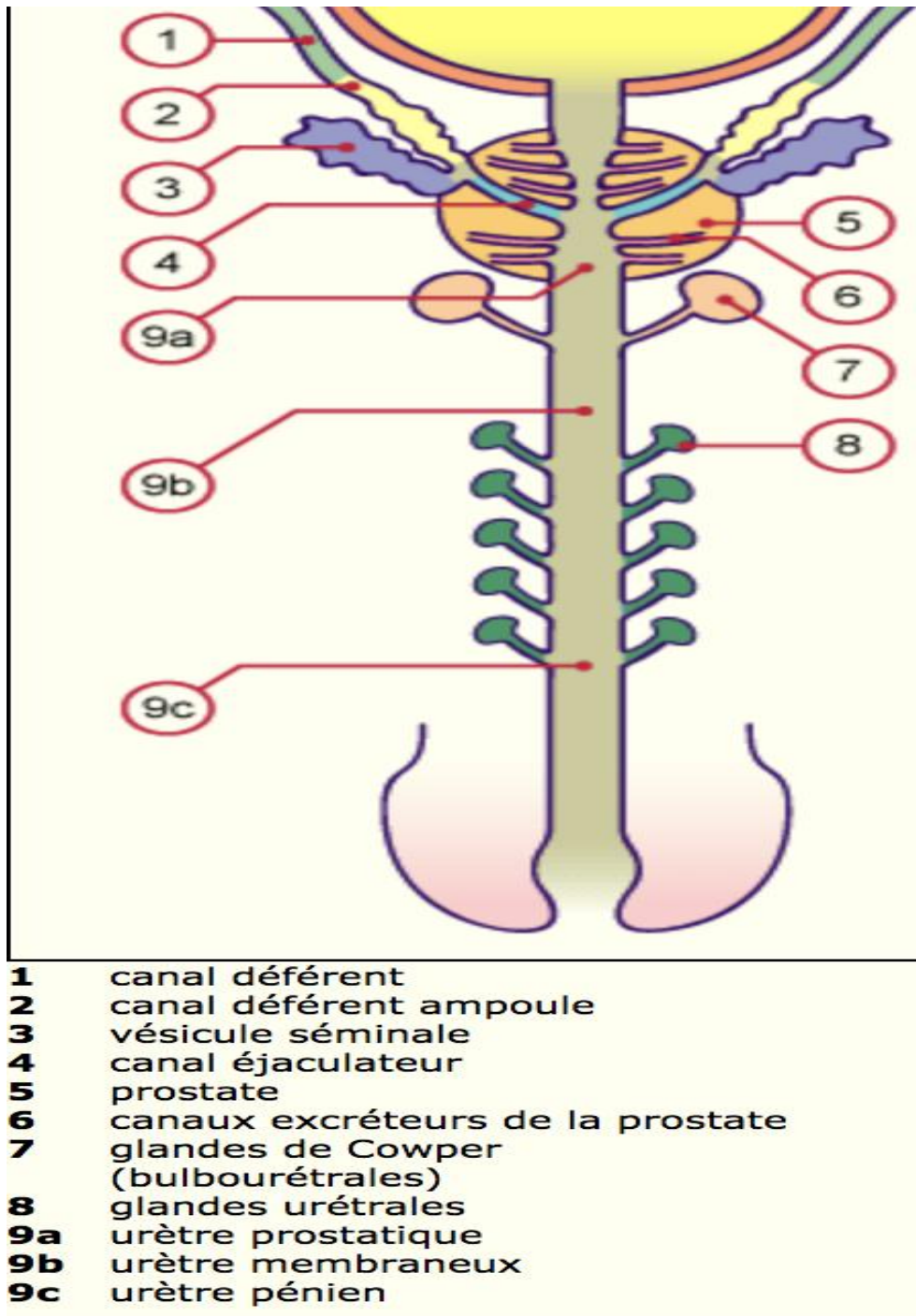


Figure 9 : Coupe frontale au niveau des voies génitales masculines montrant le développement et la différenciation des glandes sexuelles accessoires.

B. Histologie de la prostate : [15]

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comportant une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs.

L'épithélium glandulaire est constitué de deux couches de cellules, épithéliales et basales. Les premières sont des cellules sécrétoires bien différenciées et constituent des glandes sous forme d'acini, groupées en lobules.

Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des cancers de la prostate prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale.

Enfin, on retrouve des cellules endocrines disséminées au sein de cet épithélium. Le stroma est constitué de cellules musculaires lisses.

La capsule est constituée d'une bande de collagène nettement individualisable sur le plan histologique ; notamment au niveau des faces latérales et postérieures.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono dépendantes.

Dans la lumière des tubulo-acinis ; on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines ; appelés corps de Robin (ou symposions). A partir de la quarantaine ; ces symplexions ont tendance à se calcifier. On parle de calculs ou lithiases prostatiques.

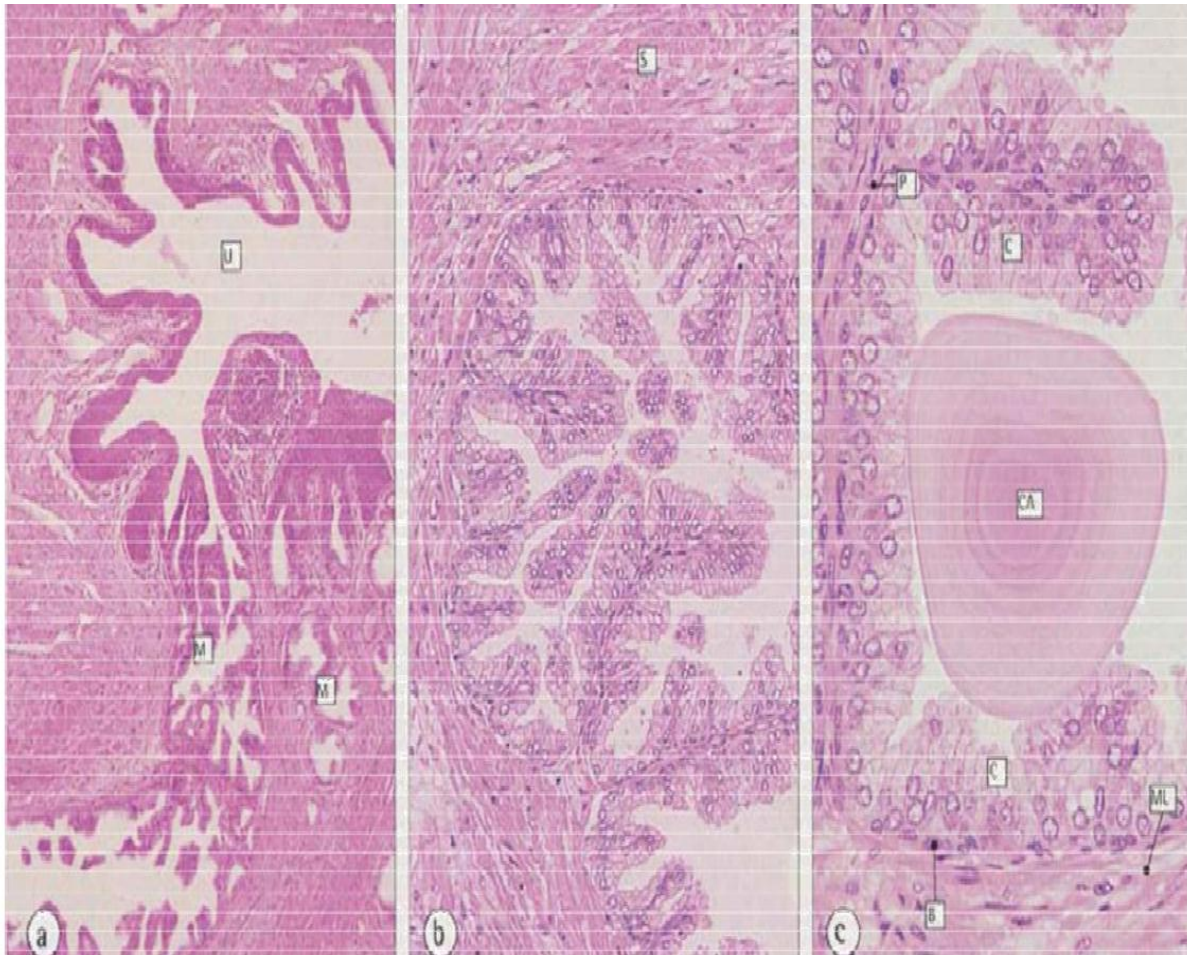


Figure 10 : Coupes histologiques de la prostate

III. Rappel physiologique

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

Le fonctionnement normal de la prostate repose sur les interactions entre épithélium et stroma, sous l'influence des androgènes (et dans une moindre mesure des estrogènes) qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que l'action des facteurs de croissance et des vitamines. [10]

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants [11] :

- Des facteurs endocrines : qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse...) arrivant à la prostate par la circulation sanguine (testostérone, oestradiol, LH, FSH, prolactine, insuline)
- Des signaux neuroendocrines : provenant d'une stimulation neuronale comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et autres neuropeptides
- Des facteurs paracrines ou des facteurs de croissance (b-FGF, EGF, IGF...) produits localement par la prostate, diffusent localement vers les cellules adjacentes via la matrice extracellulaire [11] et stimulent ou inhibent la croissance.
- Des facteurs autocrines ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et qui reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la fonction.

- Des facteurs intracrines : à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il ne peut s'agir de produit issu du métabolisme de la testostérone.
- Des interactions épithélium-membrane, polarisant la cellule, mettent en jeu des facteurs de la matrice extracellulaire qui établissent des contacts directs en s'attachant par des intégrines à la membrane basale et à des composants de la matrice extracellulaire.
- Des interactions cellule-cellule de l'épithélium et du stroma par des jonctions avec des protéines intra-membranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM (par exemple, l'ovomoruline) qui couplent les cellules voisines.

Au-delà de l'effet des androgènes et des œstrogènes, les vitamines (Principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique. [14]

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes, et elle est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales provoquant l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation [12,13].

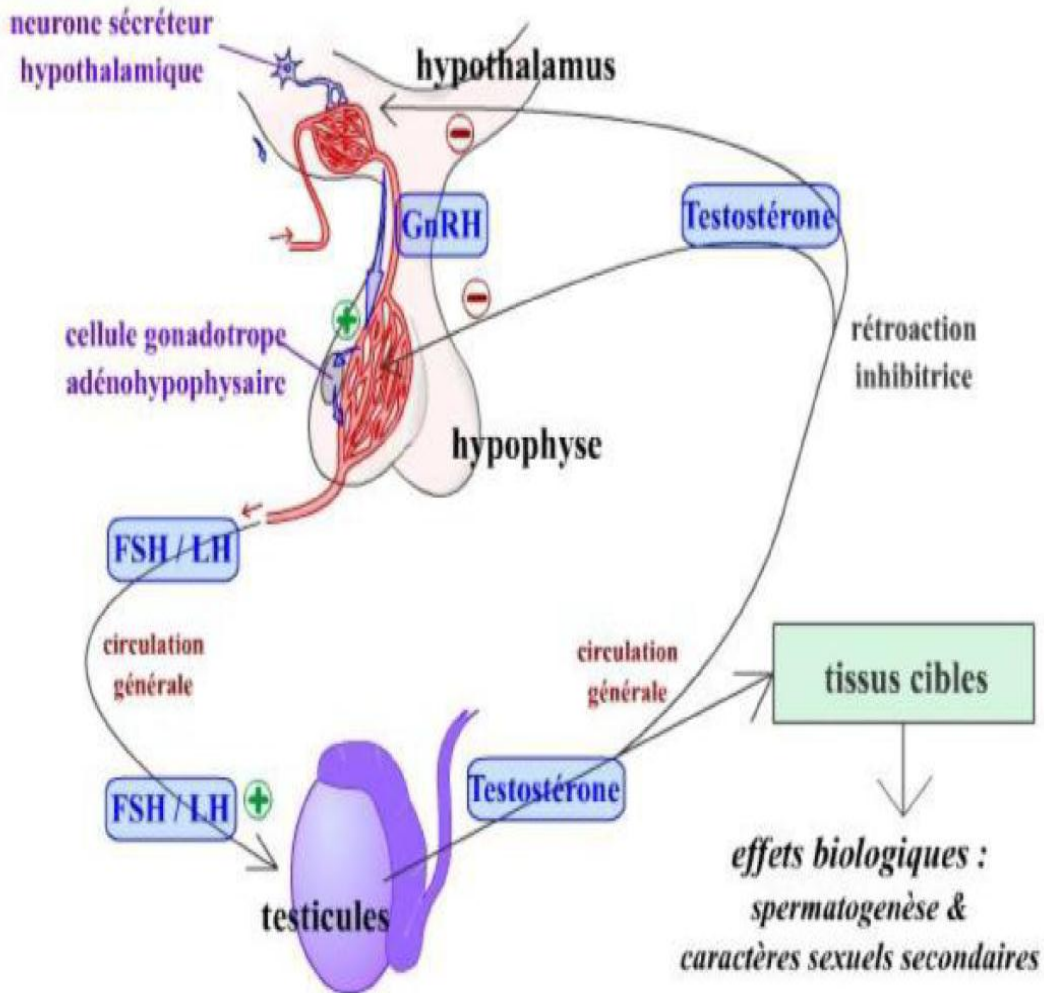


Figure 11 : Axe hypothalamo–hypophysaire gonadique (Gilles Furelaud, Bernard Calvino, Cybernétique et physiologie)

IV. Histoire naturelle du cancer

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est appelée adénocarcinome prostatique. Ces cellules transformées prolifèrent anormalement en envahissant les structures adjacentes et, peuvent acquérir la propriété de migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer des colonies de cellules tumorales prostatiques dans d'autres parties du corps. Ces colonies à distance de la prostate sont appelées métastases. Elles évoluent pour leur propre compte comme des tumeurs secondaires. Elles gardent certaines propriétés des cellules épithéliales prostatiques d'origine, comme la sécrétion de l'antigène prostate spécifique (PSA). Elles sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'homéostasie et la physiologie des organes ou structures qu'elles colonisent. Elles se développent principalement dans les ganglions lymphatiques et dans les os, mais, au cours de l'évolution de la maladie, d'autres sites anatomiques d'implantation sont possibles.[16]

Le cancer de la prostate évolue sur plusieurs années selon 3 phases :

a- La phase du cancer occulte :

Une première phase, appelée cancer occulte ou latent, où les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal ou en imagerie (échographie ou IRM) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin du PSA. A cette phase, le cancer est microscopique. Il n'est pas détectable par les outils morphologiques et biologiques actuels du dépistage.

Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé (résection de la prostate transitionnelle) lors du traitement des troubles mictionnels entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate).[17]

b- La phase de cancer localisé

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

Sa détection à un stade précoce est possible par des biopsies prostatiques réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement > 4ng/ml), soit parce que le toucher rectal révèle une induration nodulaire de la prostate. Le cancer, par sa situation, a priori, exclusivement intra prostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical [16] .

c- Cancer métastatique :

❖ Les métastases ganglionnaires :

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie du bilan d'extension du CaP avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate [16].

❖ Les métastases hématologiques :

Dans le CaP, Les métastases osseuses représentent plus de 90 % des métastases à distance. Des métastases ont été également retrouvées dans les poumons, le foie et les glandes surrénales, de manière régulière mais très peu fréquente. D'autres localisations sont beaucoup plus rares et font l'objet de publications sous forme de cas cliniques, comme par exemple les métastases cérébrales[18].

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

Les métastases osseuses sont incurables et responsables de la mortalité due au CaP [19]. En effet, leur apparition affecte le pronostic vital et détériore la qualité de la vie du fait des complications provoquées comme les douleurs, les fractures, les compressions médullaires ou les anémies, etc...

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

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

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

La dissémination métastatique est un processus complexe multi-étapes constitué d'une suite d'événements et d'interactions entre la cellule tumorale et son environnement. Toutes les cellules tumorales ne possèdent pas la capacité de métastaser. Seules 1 à 2% des cellules qui se détachent de la tumeur primaire possèdent le potentiel de survivre et de se nicher dans d'autres organes.

Les étapes précoces du processus métastatique à l'os nécessitent le développement d'un réseau vasculaire autour de la tumeur, la perte des propriétés d'adhésion et l'acquisition de propriétés invasives.

Quand les cellules tumorales passent dans la circulation sanguine, l'installation sélective dans l'os nécessite un chimiotactisme spécifique du microenvironnement osseux, une adhérence sélective au niveau de la moelle osseuse, l'expression de facteurs de croissance et une matrice extracellulaire (MEC) appropriée .

Ces interactions entre la moelle osseuse et les cellules cancéreuses ont été évoquées pour la première fois par Paget qui a décrit la théorie de la bonne graine et de la bonne terre.

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

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

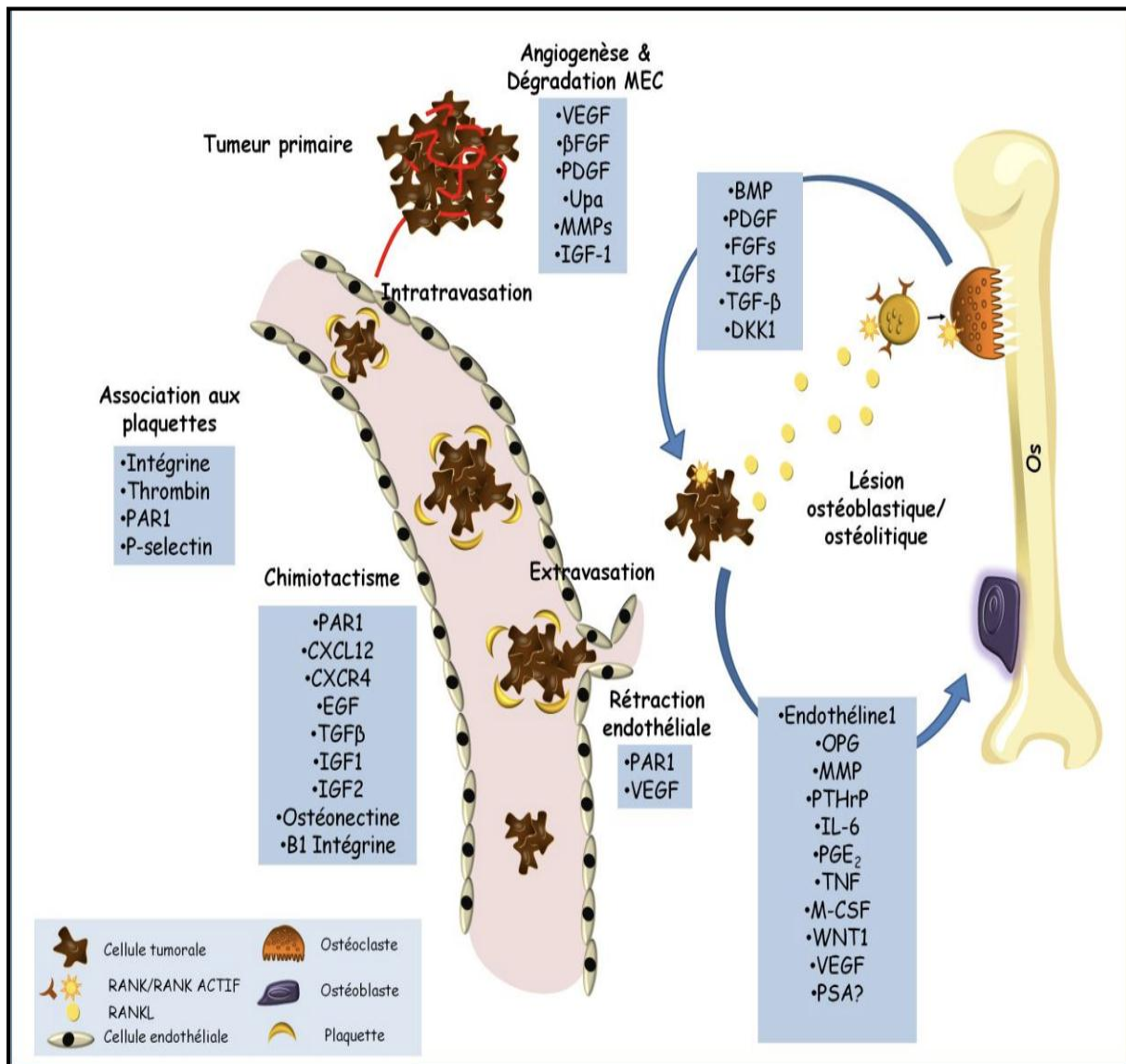


Figure 12 : Acteurs moléculaires impliqués dans le processus métastatique osseux du CaP. Adapté de (Roodman GD, et al, 2004 – Morrissey C, Vessella RL, 2007)

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective ; portant sur 34 dossiers de patients traités pour un cancer de la prostate métastatique au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre janvier 2014 et décembre 2018.

II. Critères d'inclusion :

Tous les patients suivis pour cancer métastatique de la prostate confirmé, traités au service d'Oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès et ayant un dossier médicale complet.

III. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude les patients présentant :

- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.
- Tout patient présentant un cancer de la prostate non métastatique.

IV. Recueil des données :

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques

Une fiche de renseignements (**Annexe I**) a été éditée pour recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude.

Cette dernière nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

V. Saisie et analyse des données :

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22 pour Windows (IBM corporation, ARMONK, NEW YORK, U.S.).

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

VI. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I. Aspects épidémiologiques:

A. Nombre total des patients:

Nous avons colligé 34 patients présentant un cancer métastatique de la prostate durant la période d'étude de 5 ans, au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

B. Incidence des cas selon les années :

Cette étude a inclus 34 patients atteints du cancer de la prostate métastatique. La répartition selon les années est illustrée par la figure 13.

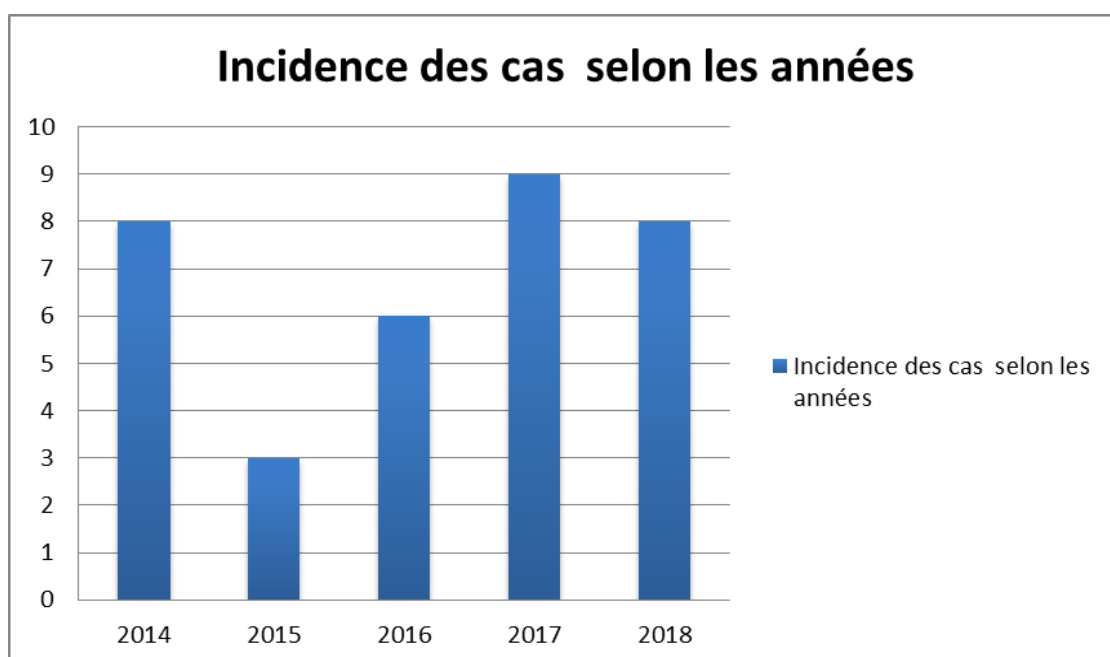


Figure 13 : Répartition des patients selon les années

C.Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 70 ans avec des extrêmes de 53 et 82 ans . La tranche d'âge comprise entre 70 et 79 est la plus fournie avec 15 cas (44%) suivie par celle de 60 et 69 ans avec 12 cas (35%). Environ 6% des patients ; soit 2 patients ; avaient un âge entre 50 et 59 ans et 15 % des cas (n=5) avaient un âge supérieur à 80 ans.

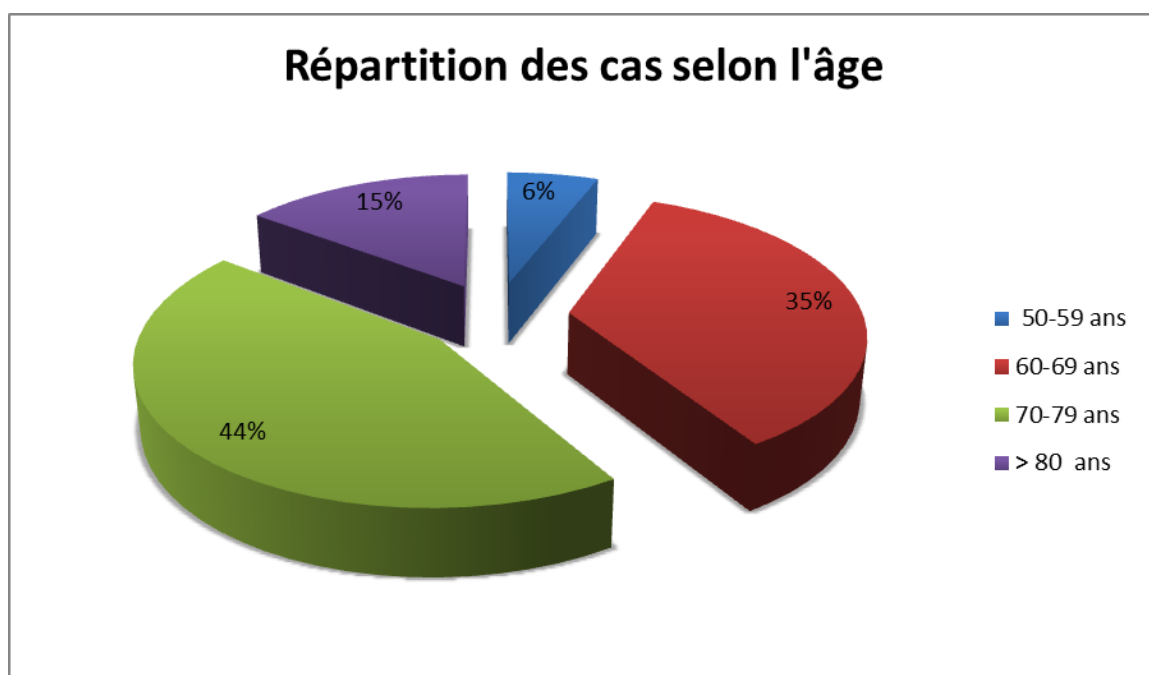


Figure 14. Répartition des cas en fonction des tranches d'âge

D. Répartition selon la couverture sanitaire :

88 % patients (n=30) avaient une couverture sanitaire type : Mutuelle des Forces armées royales ; tandis que 9 % étaient couverts par la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyances sociales) et 3 % par la CNSS (Caisse nationale de sécurité sociale).

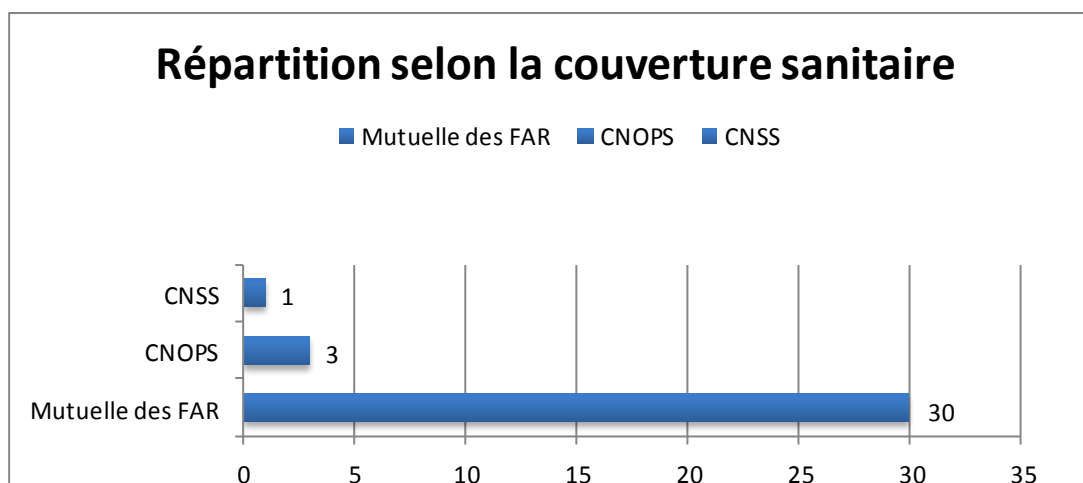


Figure 15 : Répartition des cas selon la couverture sanitaire

E. Répartition selon le terrain :

Vingt patients (n=20) était porteurs de tares soit 60% des cas.

Les antécédents les plus fréquents ont été le diabète et l'HTA, retrouvés chez 30 % des cas.

En ce qui concerne les antécédents chirurgicaux, un patient a subi une thyroïdectomie.

Par ailleurs, 40 % des patients ne présentaient pas d'antécédents personnels médicaux ou chirurgicaux .

Aucun antécédent familial de cancer de la prostate n'a été noté.

Tableau 1 : Antécédents personnels médicaux de la population étudiée

Antécédents personnels médicaux	Effectif	Pourcentage
Diabète	10	30%
HTA	10	30%
Total	20	60%

II. Données cliniques :

La totalité de nos patients était symptomatiques.

Des symptômes urologiques et extra-urologiques ont été observés chez la population étudiée.

A. Signes fonctionnels :

❖ Signes urinaires :

La symptomatologie urinaire était essentiellement faite de troubles urinaires obstructifs et irritatifs représentant 33% et 30 % des cas respectivement. La rétention aigue des urines a été retrouvée chez 8 patients, ce qui correspond 24 % des cas ; tandis que l'hématurie été présente chez 13% des cas (n=5).

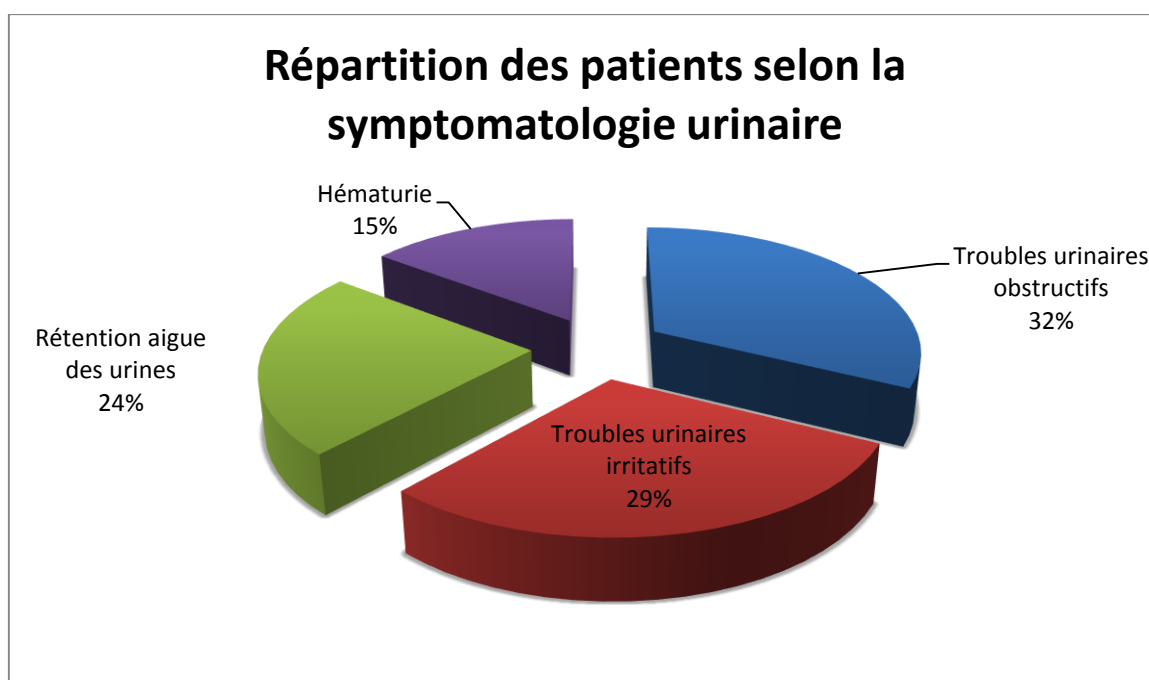


Figure 16: Fréquence des symptômes urinaires chez les patients.

❖ Douleurs osseuses :

Dans notre série, 29 patients souffraient de douleurs osseuses soit 85 % des cas avec différentes localisations dont les plus fréquentes étaient au niveau du rachis et du bassin.

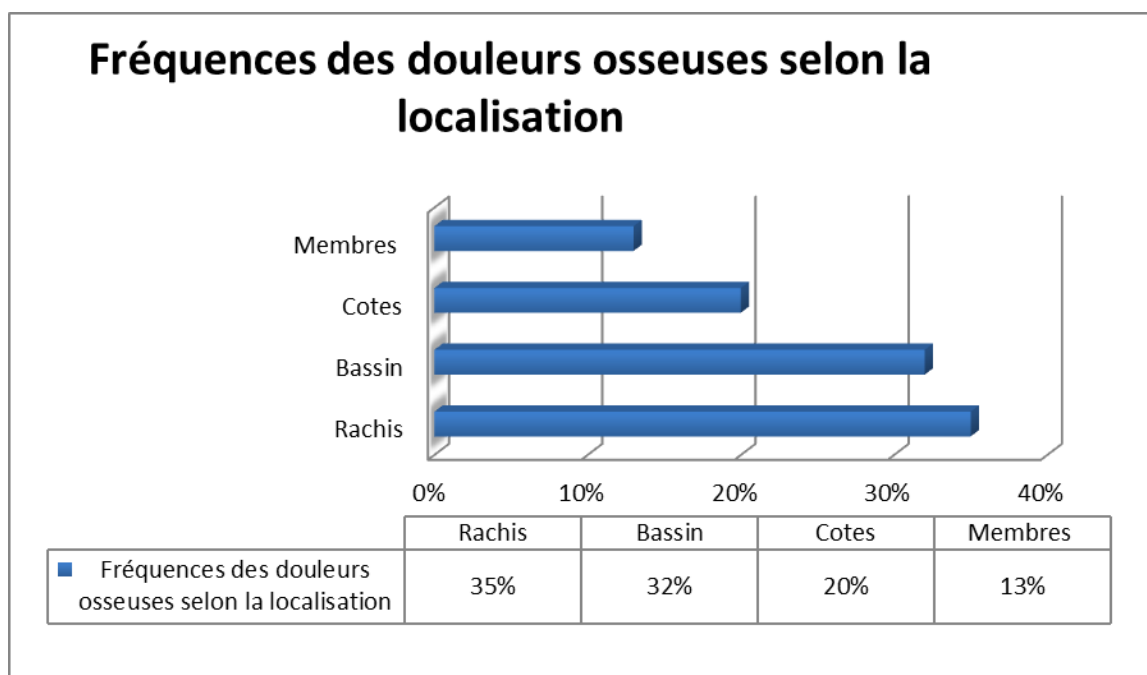


Figure 17 : Fréquences des douleurs osseuses selon la localisation

❖ Signes neurologiques :

Sur les 34 patients que nous avons recensés au cours de cette étude, 9 des patients soit 27 % présentaient des symptômes neurologiques. La paraparésie et la compression médullaires était les signes prépondérants avec 33,5% chacune ; la paraplégie était présente chez 2 patients tandis que la tétraplégie a été noté dans 10% des cas.

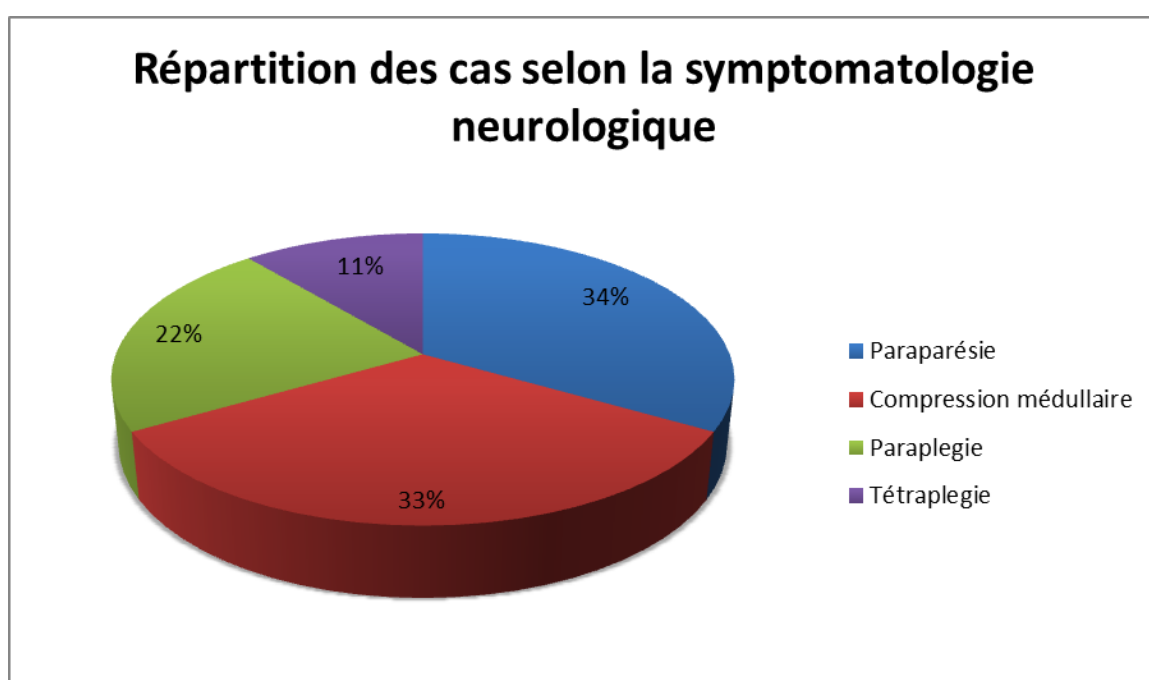


Figure 18 : Répartition des cas selon la symptomatologie neurologique

B. Altération de l'état générale et score d'ECOG :

Nous avons pu noter une altération de l'état générale chez 97 % des cas (n=33) dont 49 % étaient classés grade 1 de l'échelle du statut de performance ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) (Annexe II).

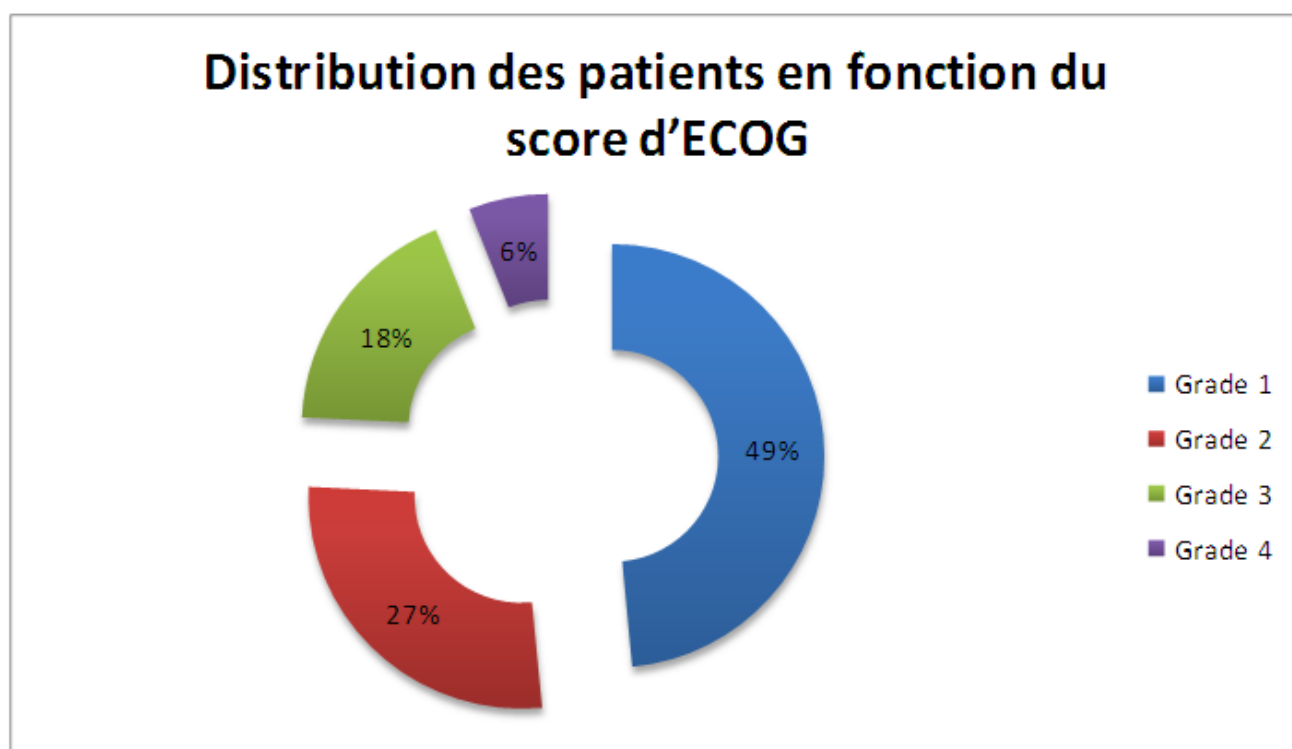


Figure 19 : Distribution des patients en fonction du score d'ECOG

III. Données paracliniques :

A. Bilan biologique :

1. PSA (Antigène prostatique spécifique) :

Le taux de PSA a varié entre 10 ng/ml à 2000 ng/ml avec une moyenne de 189,5 ng/ml.

59% de nos patients (n=20) avaient un taux de PSA dépassant les 100 ng/ml ; alors que 7 cas l'avaient entre 50 et 100 ng/ml ; 9 % des cas entre 20-50 ng/ml et 6 % respectivement pour les valeurs entre 20-50 ng/ml et 4-10 ng/ml .

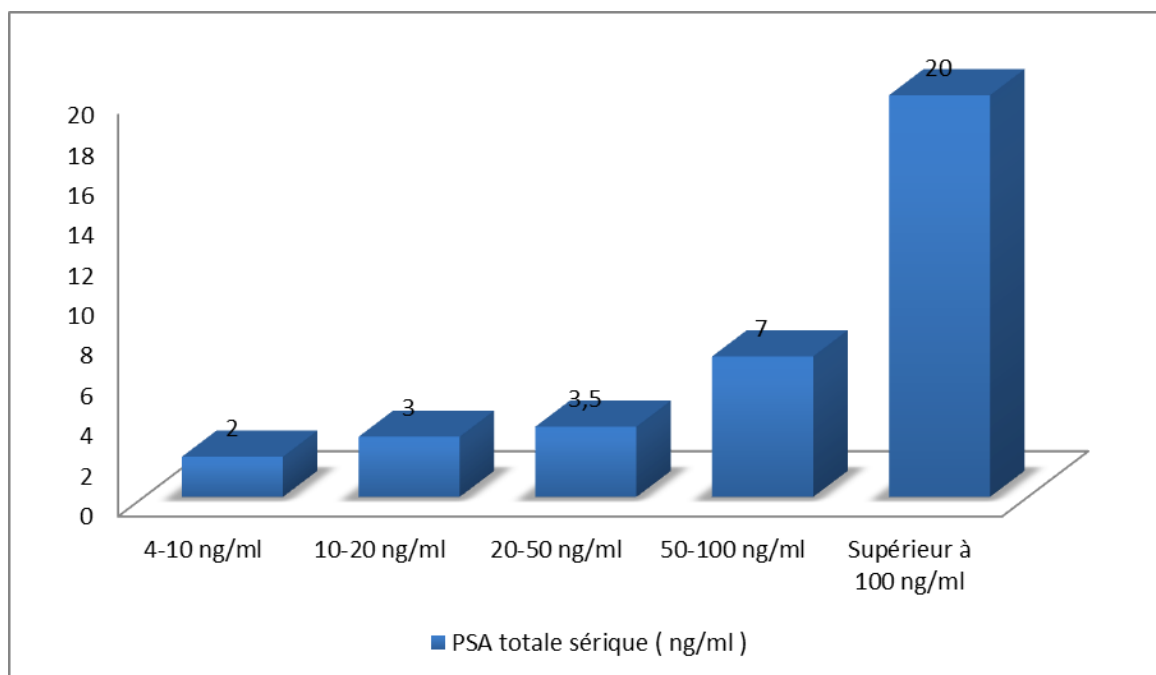


Figure 20 : Répartition des patients selon le taux de (ng/ml)

2. Examen cyto bactériologique des urines :

L'ECBU a été réalisé chez 19 patients. Une infection urinaire a été retrouvée chez 9 patients soit 48 % des cas.

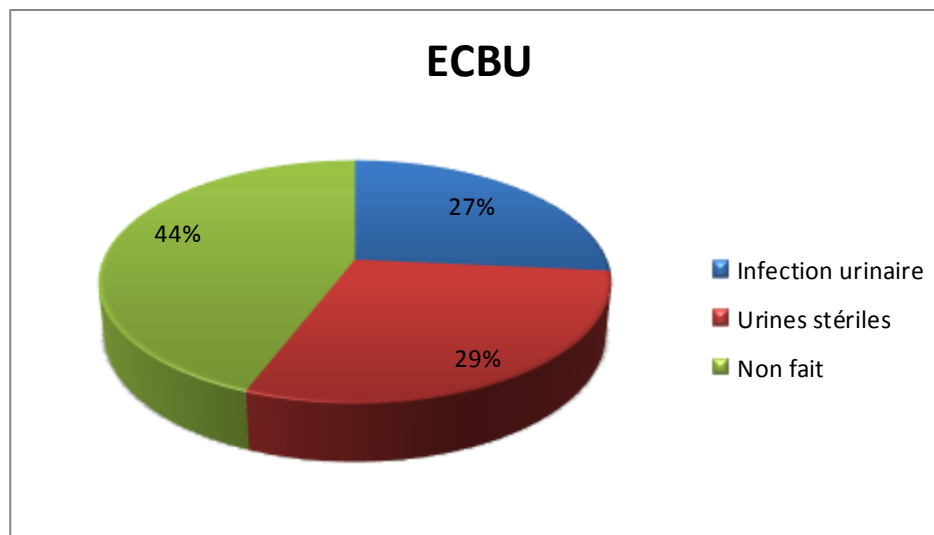


Figure 21 : Répartition des patients selon le résultat de l'ECBU

3. Bilan phosphocalcique :

Le bilan phosphocalcique a été réalisé chez 23 patients soit 68 % des cas et fut anormal chez 9 cas (39 %).

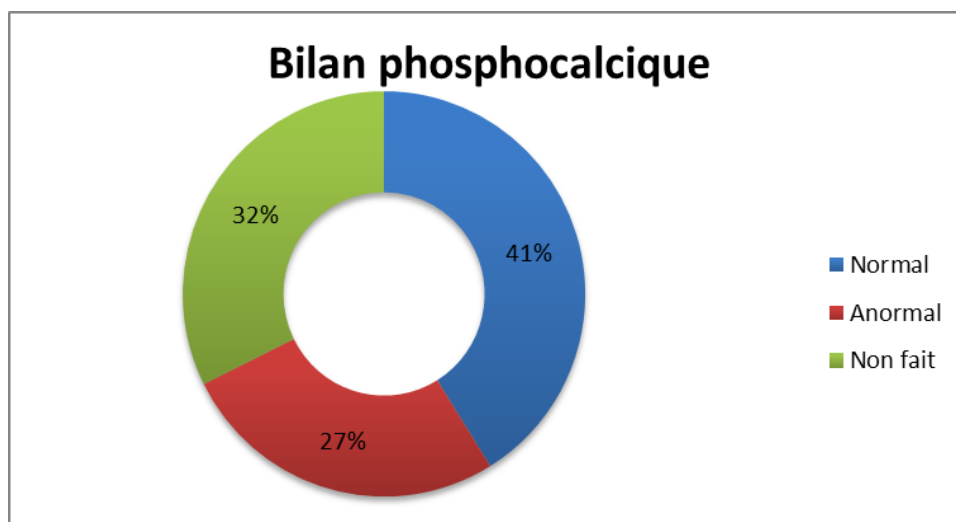


Figure 22 : Répartition des cas selon les résultats du bilan phosphocalcique.

4. Numération de la formule sanguine (NFS) :

Une numération de la formule sanguine a été réalisé chez tous les patients de notre étude à leur admission au service ; 14 d'entre eux (42 %) ont présenté une anémie, tandis que chez 4 cas (12%) on a pu noter une leucopénie.

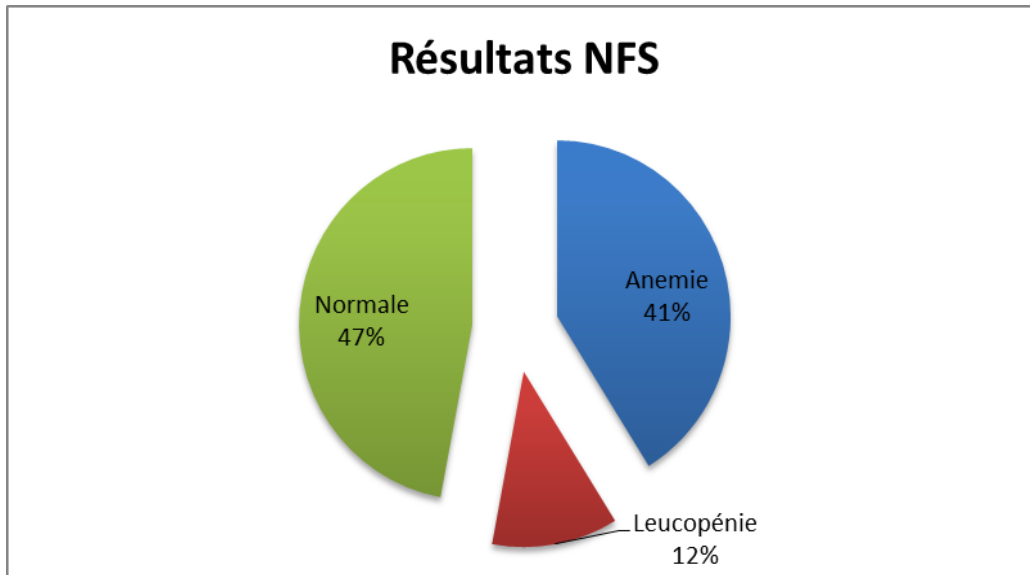


Figure 23 : Répartition des cas selon les résultats de l' NFS

5. Glycémie à jeun :

Le dosage de la glycémie a été réalisé chez toute la population étudiée ; 7 patients ont présenté une hyperglycémie soit 20% des cas et 27 une glycémie normale (80%).

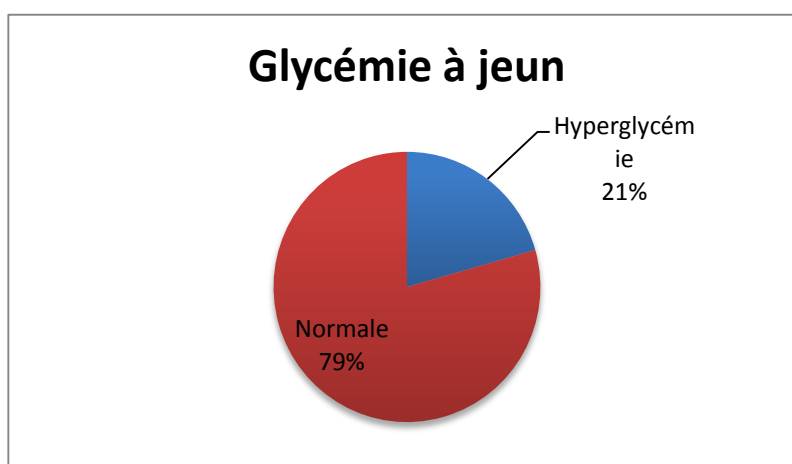


Figure 24 : Répartition des cas selon les résultats de la Glycémie à jeun

6. Fonction rénale :

Le dosage de l'urée et de la créatinine a révélé une fonction rénale altérée chez 20 % des cas dans la population étudiée.

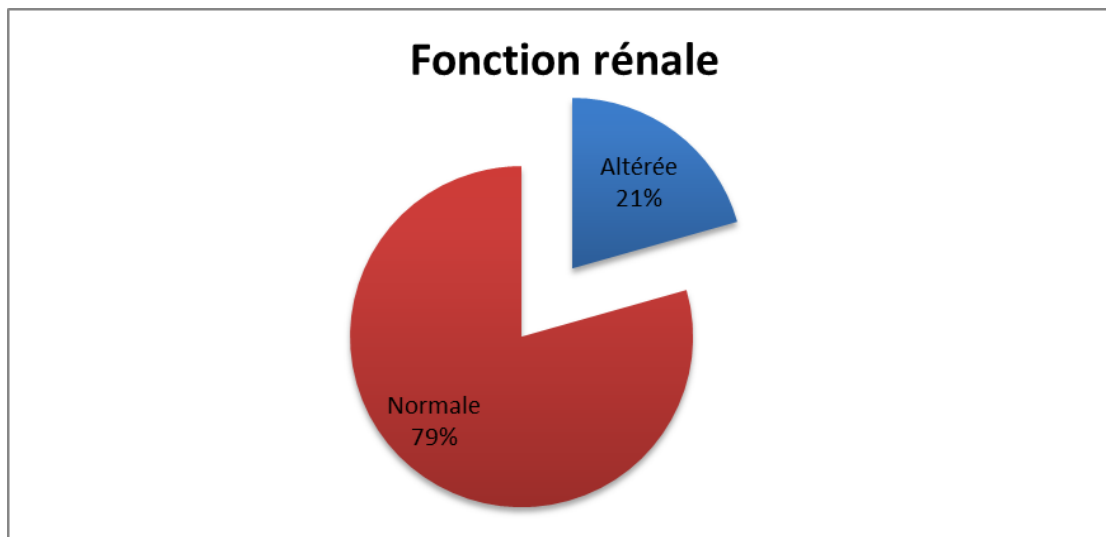


Figure 25 : Répartition des cas selon l'état de la fonction rénale

7. Fonction hépatique :

Le bilan de la fonction hépatique a révélé une altération chez 15 % de la population étudiée.

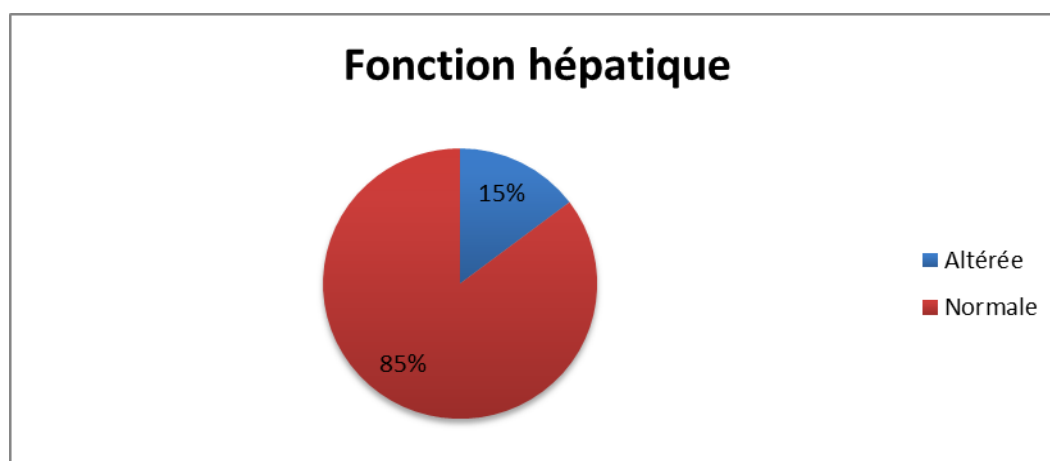


Figure 26 : Répartition des cas selon l'état de la fonction hépatique

B. Données anatomopathologiques :

1. Technique de prélèvement :

Le diagnostic histologique du cancer de la prostate a été posé grâce à des biopsies prostatiques chez 28 patients soit 82 % des cas ; suite à une résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) chez 5 patients soit 15 % des cas et chez 3% des cas suite à une prostatectomie.

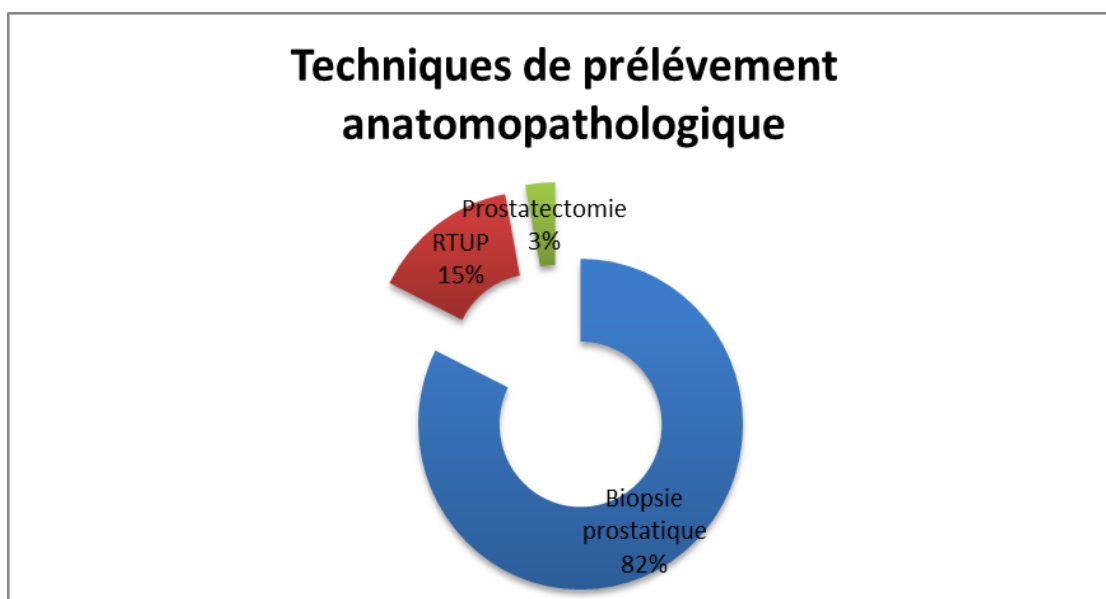


Figure 27 : Répartition des patients selon la technique de diagnostic anatomopathologique.

2. Type histologique :

Après l'examen anatomo-pathologique de l'ensemble des pièces, le type **adénocarcinome** a été retrouvé chez la totalité des patients de la population étudiée.

3. Score de Gleason :

Le score moyen de Gleason était de 7.3 et les résultats ont varié entre un Gleason entre 6 et 9.

- 19 patients (56%) présentaient un Gleason = 7
- 8 patients (23%) présentaient un Gleason = 8
- 4 patients (12%) présentaient un Gleason = 6
- 3 patients (9%) présentaient un Gleason = 9

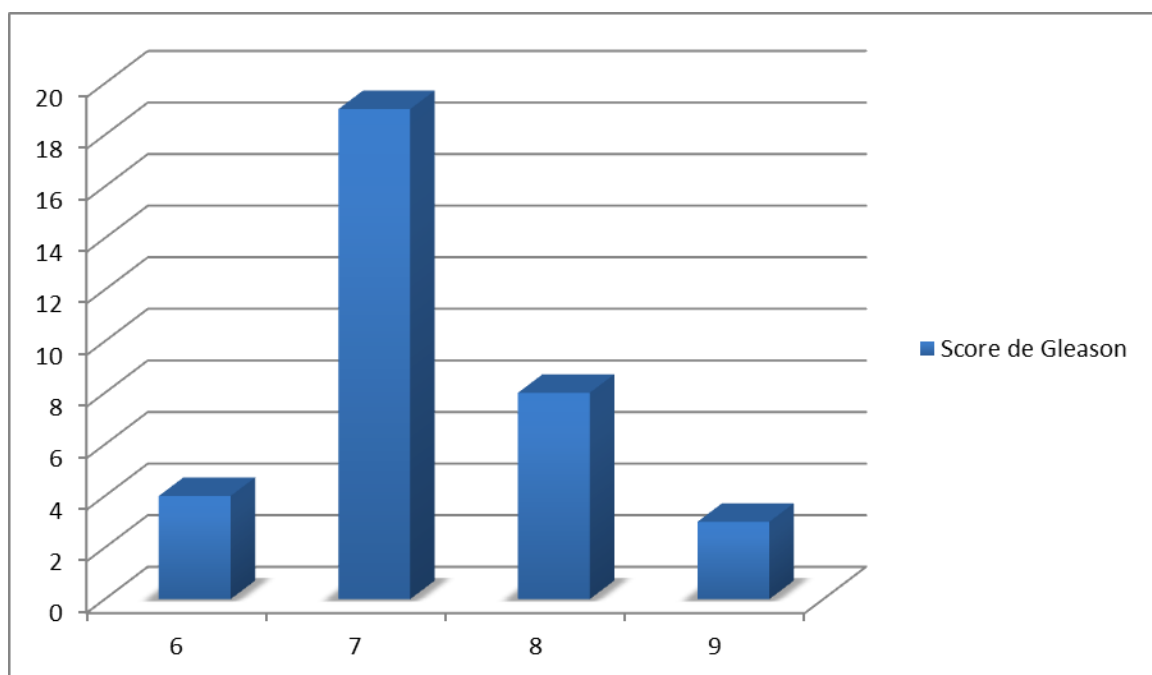


Figure 28 : Répartition des patients selon le score de Gleason.

4. Classification TNM :

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

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

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de la classification TNM.

TNM	Nombre de patients	Pourcentage (%)
T1-T2	9	27
T3-T4	20	60
N1	5	13
M1	34	100

C. Bilan radiologique :

1. Echographie vésico-prostatique et rénale :

Neuf de nos patients soit 27% des cas ont bénéficié d'une échographie vésico-prostatique et rénale ; elle a démontré une hypertrophie prostatique chez tous les membre de ce groupe et une uréthéro-hydronephrose chez 45 % des cas.

2. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :

Réalisée chez 30 patients (88%), cet examen a suspecté des localisations secondaires osseuses, et des tassements vertébraux chez 53 % des patients et d'autres localisations secondaires (pulmonaire ; hépatiques et ganglionnaires) chez 47 % des patients.

Tableau 3 : Répartition des patients selon les résultats de la TDM

	Nombre de patients	Pourcentage %
Métastases osseuses isolées	16	47
Métastases osseuses et extra-osseuses	18	53

Tableau 4 : Répartition des métastases secondaires selon la localisation

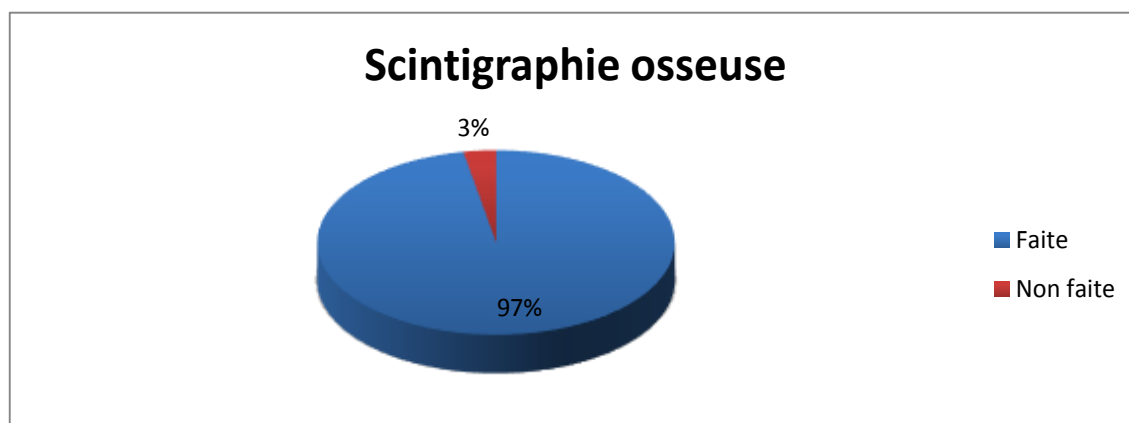
	Poumon	Foie	Ganglions	Autres
Métastases secondaires	9	10	6	3

3. L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM a été réalisée chez 23 patients soit 38 % des cas ; elle était pelvienne chez 8 patients signant la présence d'invasion locorégionale et de métastases secondaires diffuses ; une IRM médullaire a été réalisé chez 15 autres cas objectivant la présence d'envahissement médullaire chez 12 cas.

4. La scintigraphie osseuse :

L'examen a été réalisé que chez tous nos patients et a objectivé des foyers d'hyperfixation signant la présence de métastases osseuses dans plusieurs localisations (Rachis ; Cotes ; Bassin ; Membres) dont les plus fréquentes étaient au niveau du rachis et du bassin.

**Figure 29 : Répartition des patients selon la scintigraphie osseuse**

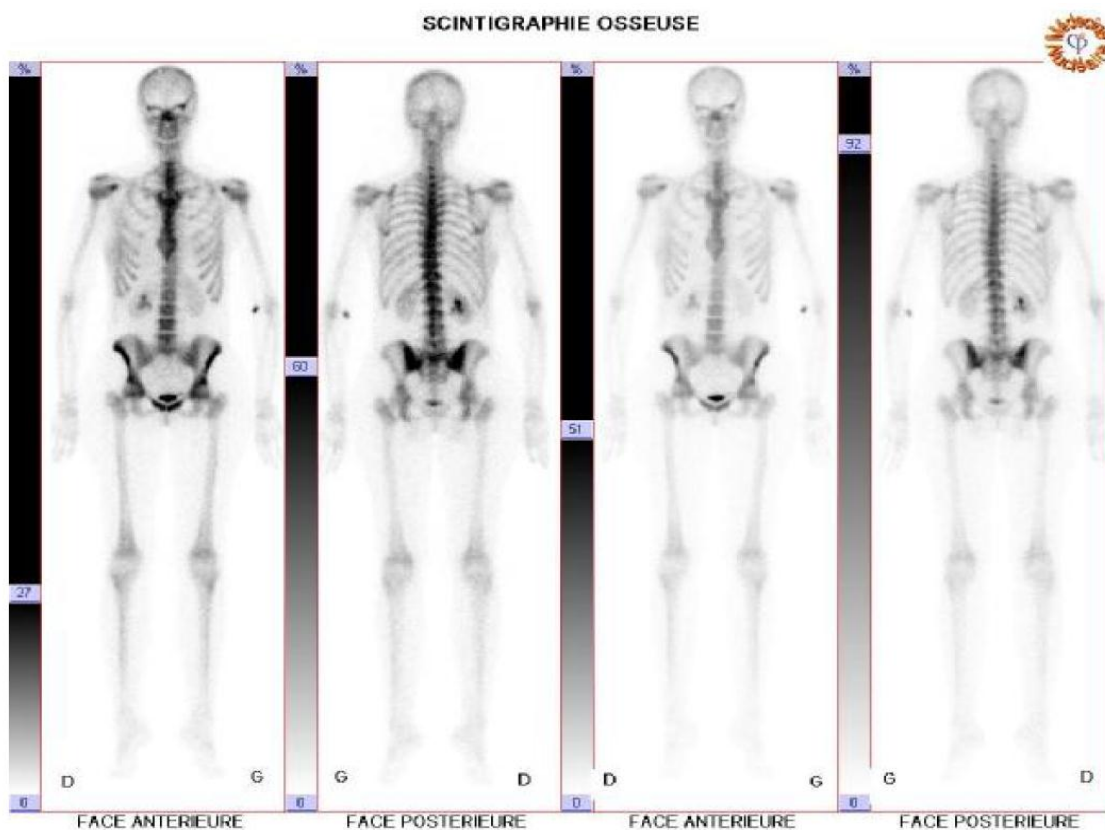


Figure 30 : Scintigraphie osseuse montrant des localisations osseuses secondaires.

IV. Prise en charge thérapeutique :

A. Traitements spécifiques :

1. Traitement médical :

a. Traitement de première intention :

Tous nos patients ont reçu une castration:

- Soit seule : chez 23 patients soit 68% des cas.
- Ou en association au Docétaxel : chez 11 patients soit 32% des cas.

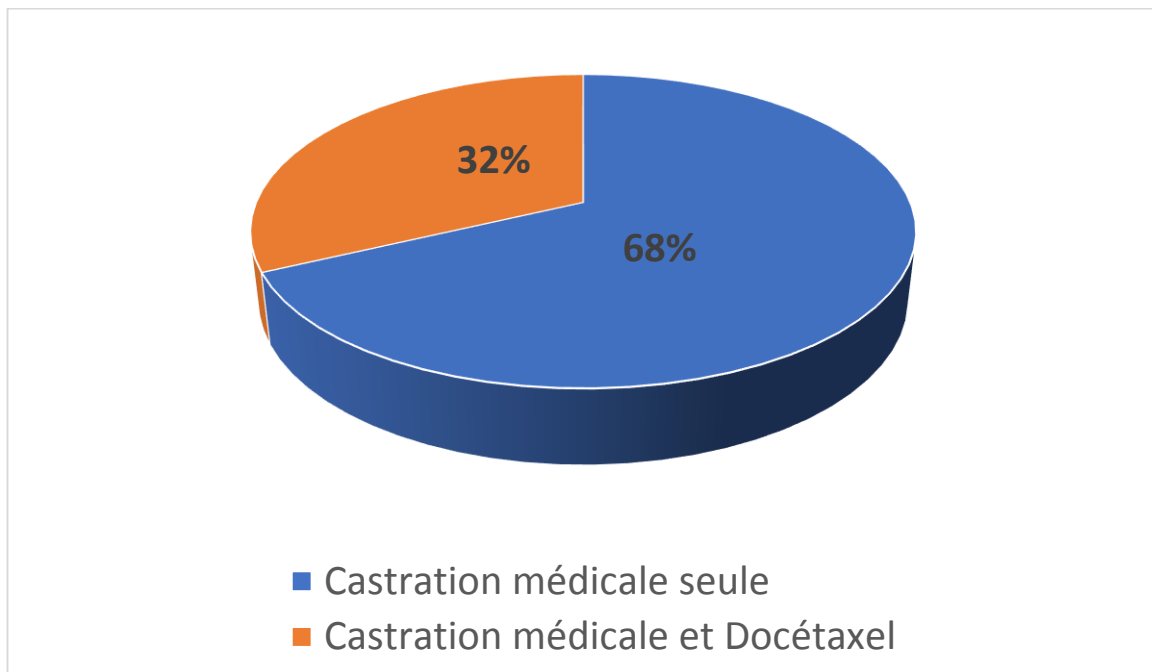


Figure 31 : Répartition des traitements de première intention.

Cette castration était :

- Médicale à base d'analogue de LH-RH chez 33 patients (97% des cas).
- Chirurgicale : Pulpectomie chez un seul patient (3% des cas).

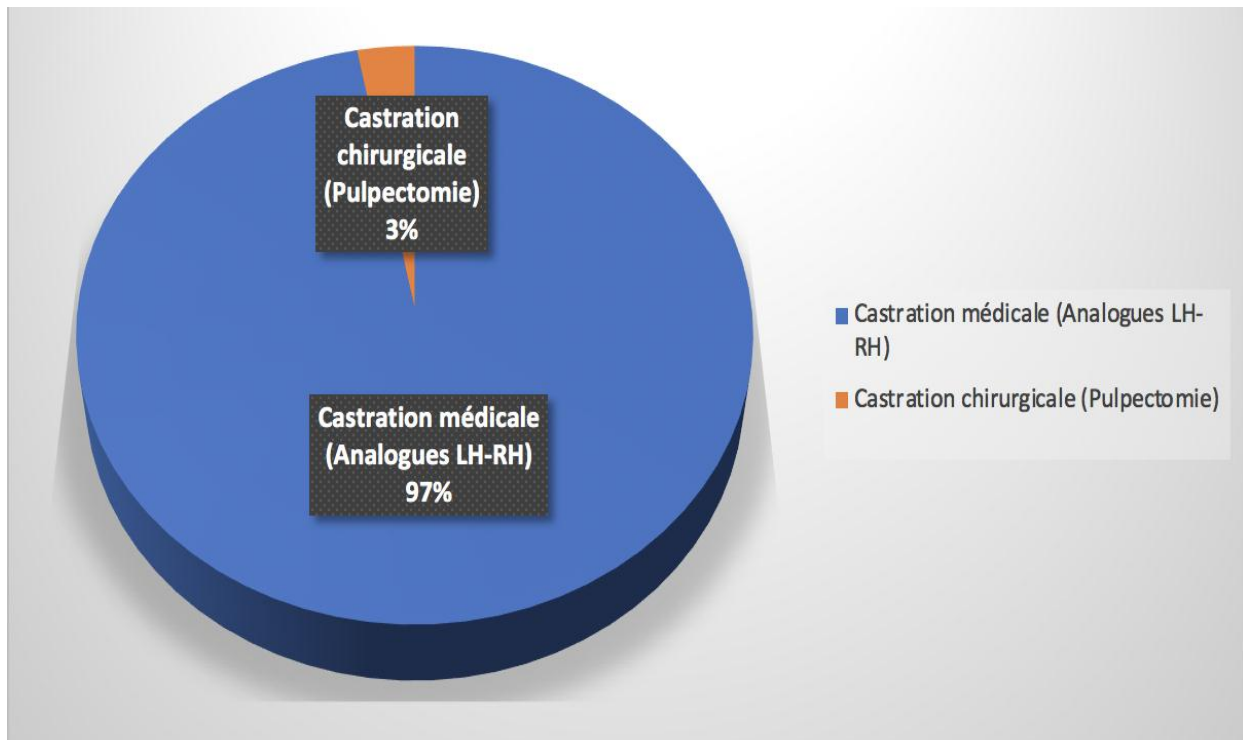


Figure 32 : Répartition des patients en fonction du type de la castration.

b. Traitement de deuxième intention :

La castration médicale a été poursuivie chez tous les patients qui étaient sous analogues de LH-RH. En association à la castration :

- 22 patients, soit 65% des cas, ont reçu du Docetaxel.
- 8 patients, soit 24% des cas, étaient mis sous acétate d'abiratérone.
- 2 patients, soit 6% des cas, ont pris l'enzalutamide.

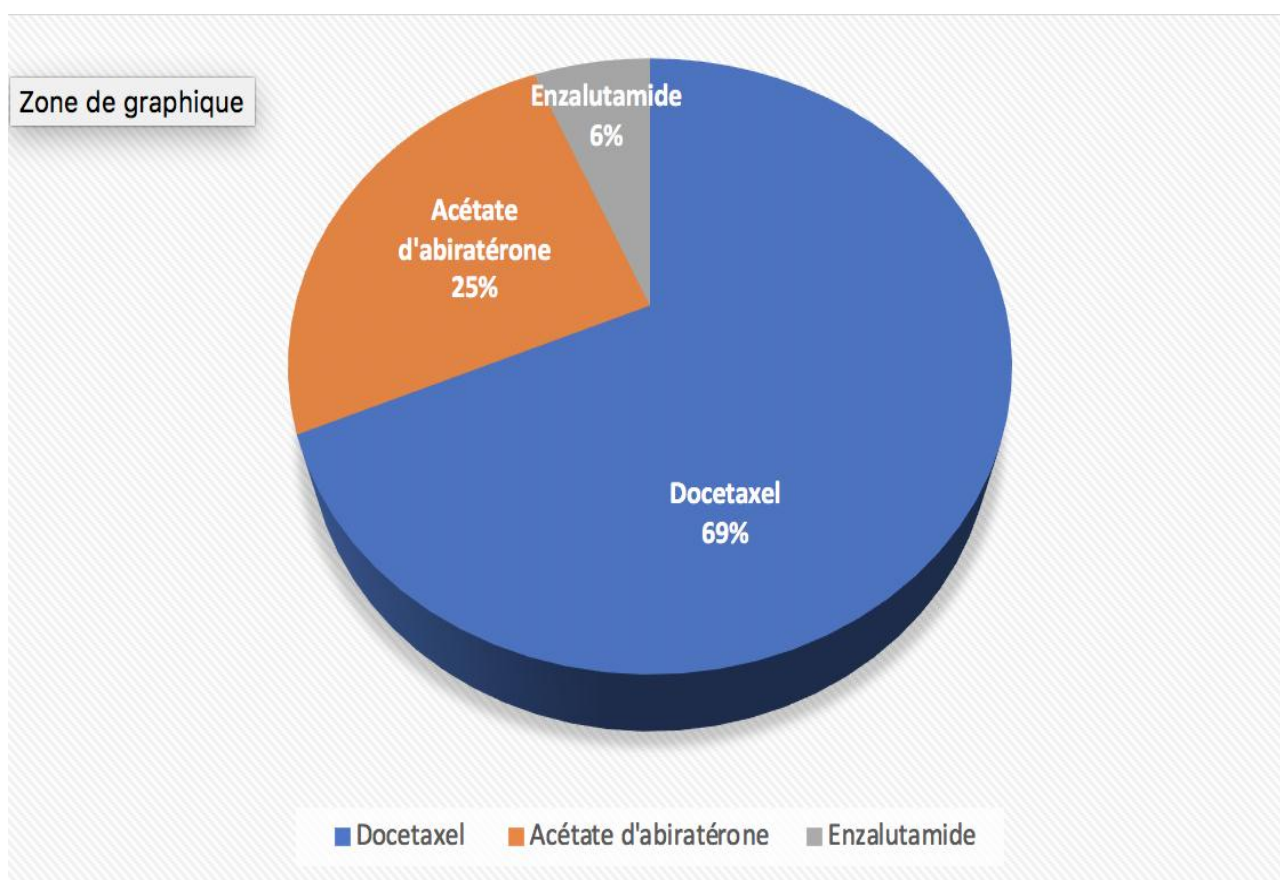


Figure 33 : Répartition des traitements de deuxième intention.

c. Traitement de troisième intention :

La poursuite de la castration était toujours la règle chez tous nos patients et était associée :

- Soit à la Navelbine chez 4 patients (12% des cas).
- Soit à l'acétate d'abiratérone chez 3 patients (9% des cas).
- Soit à l'enzalutamide chez 1 patient (3% des cas).

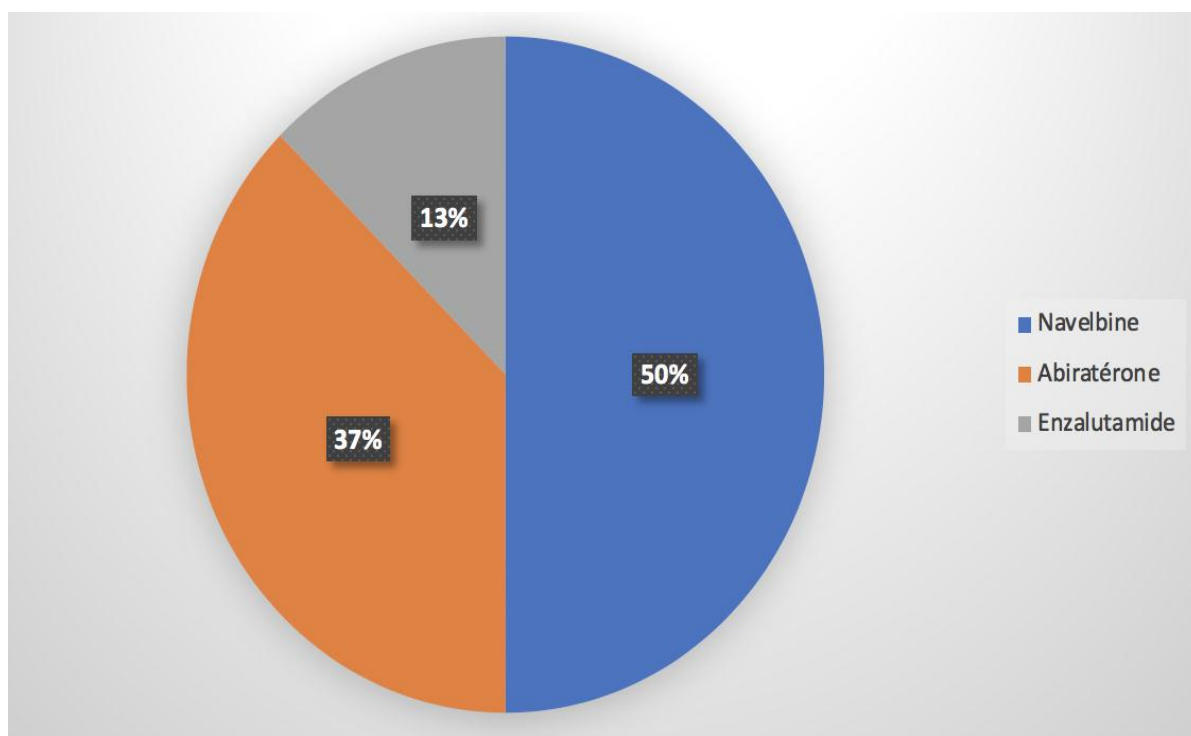


Figure 34 : Répartition des traitements de troisième intention.

d. Toxicité:

Le traitement médical et surtout la chimiothérapie a été compliquée de diverses toxicités, dont les principales étaient :

- Hématologique : 68% des cas (23 patients),
- Neurologique : 38% des cas (13 patients),
- Digestive : 35% des cas (12 patients),

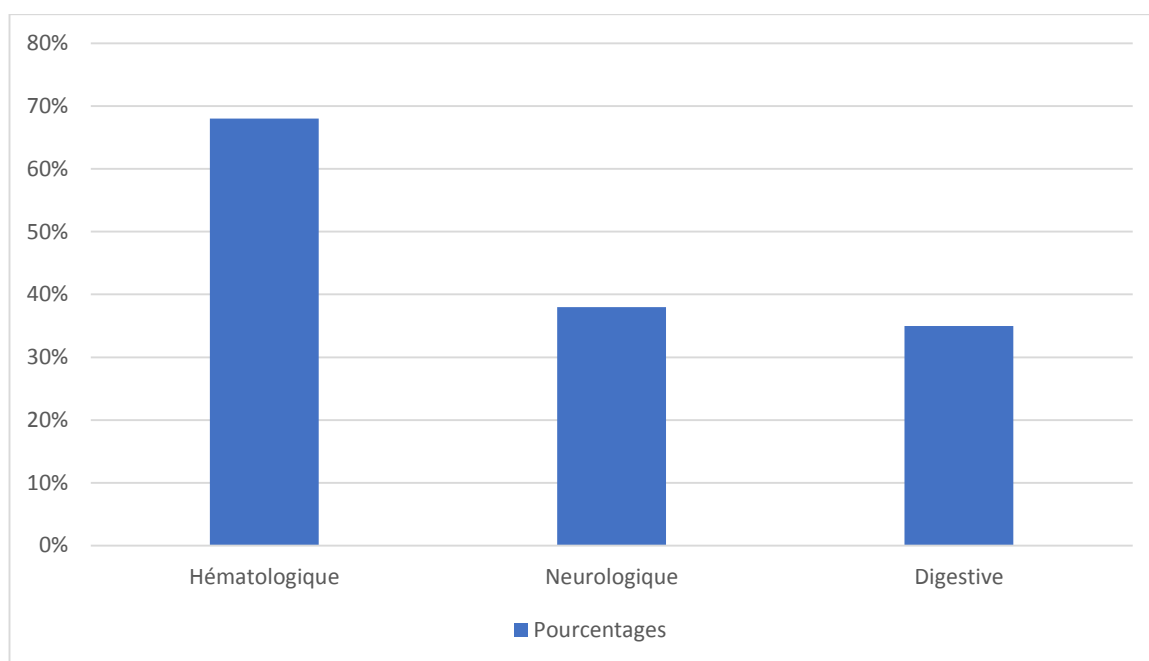


Figure 35 : Toxicité de la chimiothérapie chez nos malades.

2. Radiothérapie :

La radiothérapie a été recommandée chez 16 patients soit 47% des cas, dans un but antalgique et/ou décompressif.

3. Chirurgie :

Le recours à la chirurgie a été noté chez 9 patients :

- Décompression médullaire dans 4 cas (12% des patients);
- Dérivation urinaire dans 5 cas (15% des patients).

B. Soins de support :

Dans notre série, tous les patients ont reçu des soins de support (antalgiques, antiémétiques, antidiarrhéiques...).

Concernant les inhibiteurs de la résorption osseuse, tous les patients ont reçu de l'acide zolédronique sauf deux qui avaient un mauvais état dentaire.

V. Survie Globale :

La moyenne de la survie globale chez les patients suivi pour un cancer de la prostate métastatique au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire de Moulay Ismail de Meknès était de : **32 mois et 1 semaine** avec des extrêmes entre 8 mois et 56 mois.

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

Le cancer de la prostate (adénocarcinome prostatique) est devenu un problème de santé publique de premier plan au cours des quinze dernières années [20], comme en témoignent les données épidémiologiques avec plus de 1.3 Million de nouveaux cas / ans recensés en 2018 [21].

A.Incidence :

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 ; en Afrique cette incidence varie entre 59.7 / 100000 en Afrique du sud ; tandis qu'en Afrique du nord elle est de l'ordre de 11.5 / 100000 en Tunisie et de 5.7 / 100000 en Egypte. La plus faible incidence est observée aux pays asiatiques avec moins de 4.1/100000. [22]

Ces variations géographiques sont dues en grande partie à l'accès facilité aux soins dans les pays développés et à la forte pratique de dépistage.

Au Maroc, 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 habitants en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007.

Tableau 5 : Incidence du cancer de la prostate chez l'homme dans la région du grand Casablanca entre 2005 et 2007

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	169	172	207	548
Incidence brute	9,4	9,4	11,2	10
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	1,46	1,58	2,19	1,74
Incidence standardisée sur la population marocaine	9,5	9,8	11,6	10,3
Incidence standardisée sur la population mondiale	12,7	12,3	15,6	13,5
Pourcentage par rapport au total des cancers	10,1	9,6	9,9	9,9
Pourcentage par rapport au total des cancers (peau exclue sauf mélanome)	10,6	10,3	10,7	10,5

Le registre des cancers de Rabat [24] a enregistré une incidence arrivant à 22.9/100.000 habitants, avec 192 nouveau cas entre 2006 et 2008.

B. Mortalité :

Le cancer de la prostate constitue la 2ème cause de mortalité. par cancer dans le monde. La mortalité induite par ce cancer est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence le taux de mortalité estimé dans le monde est 307 481 cas. Cette mortalité varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence.

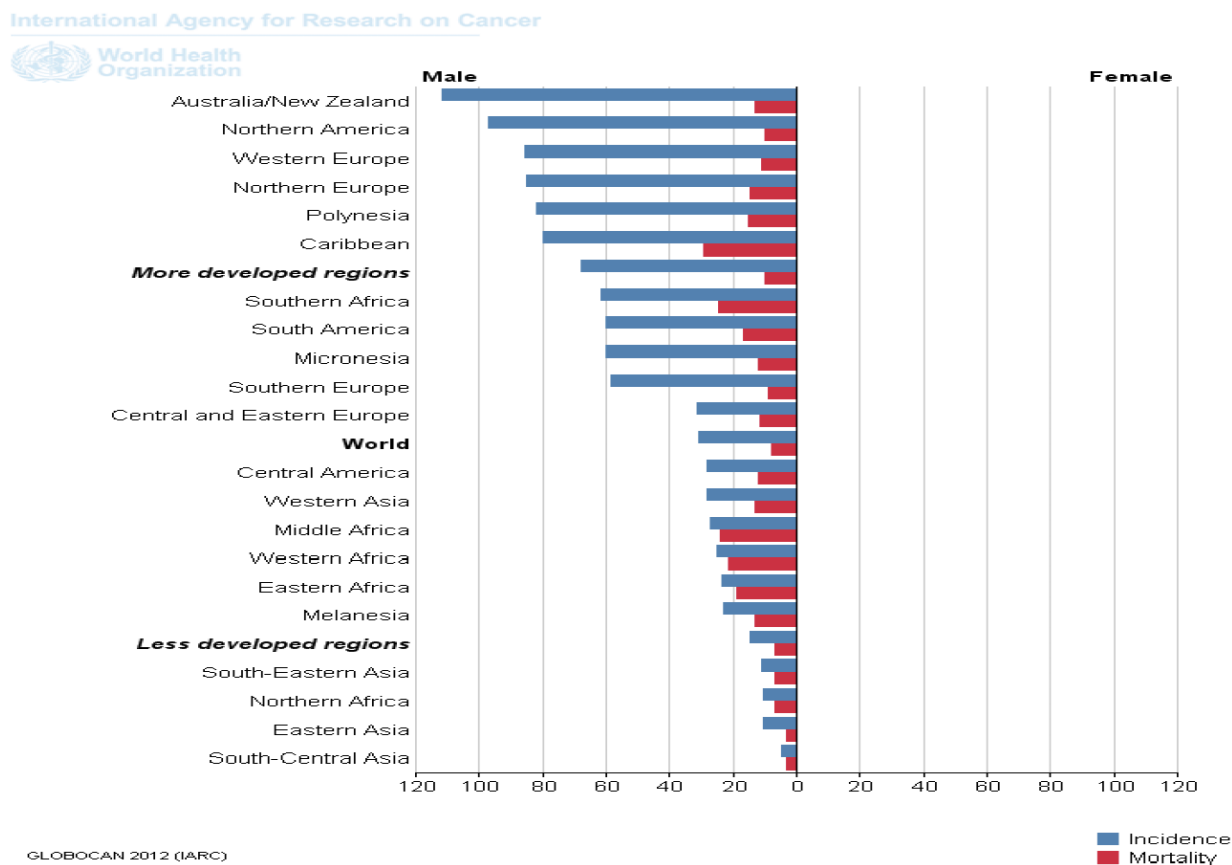


Figure 36 : L'incidence et la mortalité de la population atteinte de cancer de la prostate dans le monde

En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000. Avec 8 950 décès en 2009, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon [25].

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans. [26]

Le taux de mortalité reste élevé dans les pays en voie de développement selon l'organisation mondiale de santé.

C. Le cancer de la prostate et l'âge

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

Les statistiques Nord-Américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 habitants avant 65 ans, passant 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans.

La probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croit 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 [28].

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue. Il représente 15% des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4 % dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre [27].

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

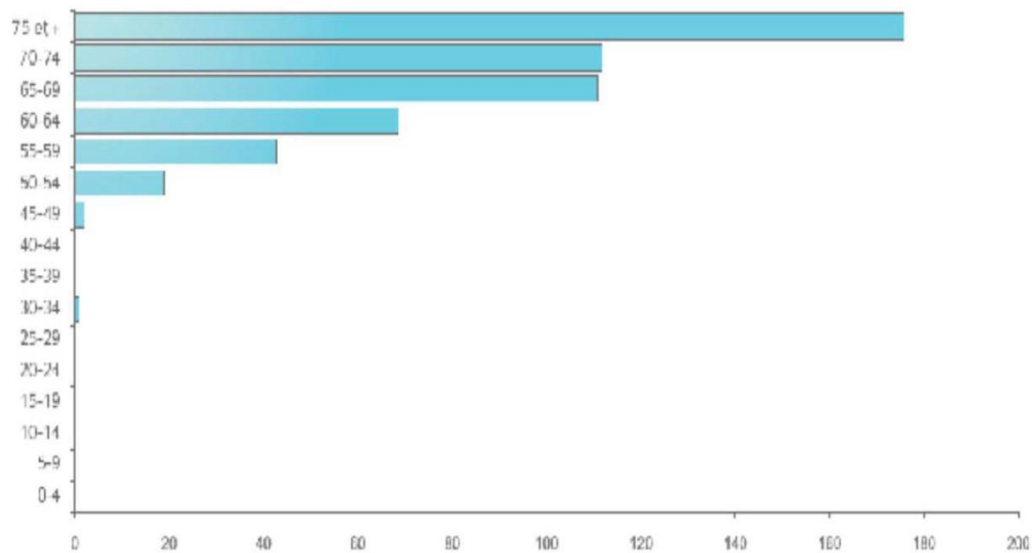


Figure 37 : Répartition des cas de cancer de la prostate en fonction de l'âge (RCRC 2005-2007)

L'âge moyen dans notre étude a été 70 ans. Ce chiffre reste comparables aux études qui ont trouvé que l'âge moyen chez les patients métastatiques est > 70 ans : J Rigaud a trouvé que l'âge moyen était de $73,3 \pm 9$ ans [104], ainsi que Le Groupe Coopératif d'étude du Cancer de la Prostate (GCECP) a noté un âge moyen de 71 ans [30].

Dans notre série 79 % des patients avaient un âge supérieur à 60 ans. Ce résultat est en concordance avec ceux de la littérature qui montrent que les patients de plus de 60 ans sont majoritaires parmi les patients porteurs du cancer de la prostate.

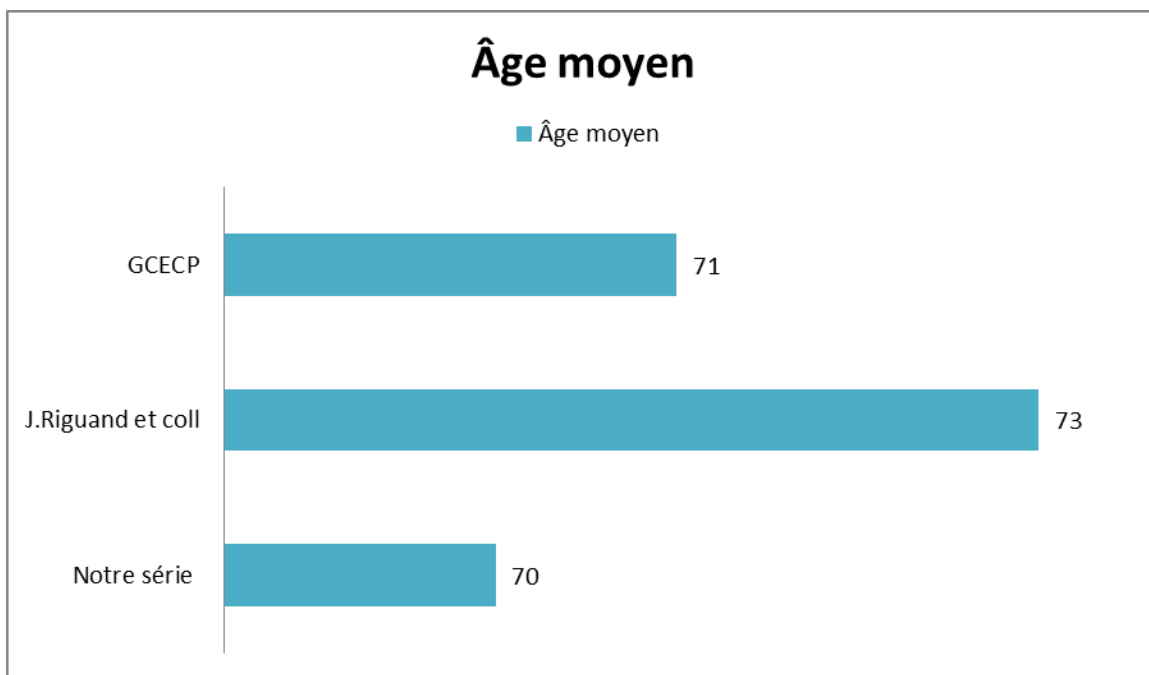


Figure 38 : Comparaison de l'âge moyen entre les différentes études

II. Données cliniques :

A. Signes fonctionnels :

Les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques. La présence de certains symptômes peut faire évoquer un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique :

- Signes urinaires obstructifs ou irritatifs en rapport avec un envahissement trigonal, RAU, IRC, HU et hémospérmié.
- Certaines métastases peuvent être révélatrice du CaP, et le patient se présente alors dans un tableau de :
 - ✓ Insuffisance hépatocellulaire en rapport avec une métastase hépatique ;
 - ✓ Dyspnée, douleur thoracique, un syndrome d'épanchement pleural (lâcher de ballon sur la radio du thorax) en rapport avec une extension vers le poumon ;
 - ✓ Déficit sensitivomoteur en rapport avec une métastase cérébrale ou une compression médullaire (Syndrome de la queue de cheval).
 - ✓ Des douleurs osseuses surtout au niveau du bassin et du rachis dorsolombaire.
 - ✓ Altération de l'état général (AEG).

L'étude menée au sein de l'Hôpital du grand Yoff Dakar au Sénégal par M.NDOYE [32] a révélé que les symptômes extra-urinaires étaient dominés dans leur série par les manifestations osseuses chez 32% des cas, suivies des manifestations neurologiques chez 16,67 % des cas et par des manifestations pulmonaires chez 6,86% des cas, avec notion de présence d'un seul cas de métastase cutanée confirmée par la biopsie. Dans la même étude 72% des patients présentaient des troubles urinaires.

N.MAGOHA [34] en Nairobi a également noté que 64,5% des cas consultaient pour les douleurs rachidiennes. Dans l'étude togolaise de TENGUE [31] entre 2001 et 2014 on a colligé 234 cas de cancer de prostate et les circonstances de découverte été dominées par des troubles mictionnels associés ou non à des douleurs du rachis lombaire estimés respectivement chez 89 % et 67 % des cas.

Dans l'étude de M.BELKHAÏMA [33] la plupart des patients présentaient des troubles mictionnels chez 93%, une rétention aigue des urines chez 59% des cas, des douleurs osseuses chez 20,4% des cas, une hématurie chez 18,5%, une altération de l'état général chez 20,4% des cas et 1,3% des patients ont présenté une anurie obstructive.

Dans l'étude menée par A. AMMANI [35] dans le service d'urologie à l'Hôpital Militaire Med V de Rabat, dans le but de déterminer le profil épidémiologique du cancer de la prostate (AMMA), 96.61% des patients métastatiques ou ayant un cancer localement avancé présentaient une dysurie et/ou une pollakiurie au moment du diagnostic, et aucun cas de douleur osseuse ou de complication neurologique n'a été précisé.

Dans une étude sénégalaise menée par GUEYE [36], on avait retrouvé 49.6% des patients présentant des symptômes irritatifs en rapport avec le cancer de la prostate et aucun symptôme osseux ou neurologique n'a été précisé.

Dans l'étude de RIGAUD [37], le mode de révélation du CaP a été une AEG dans 5,3% des cas, des douleurs osseuses dans 22.9% et des troubles mictionnels majorés par la dysurie dans 50.6% des cas.

Dans notre série la totalité des patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic, les signes urinaires étaient dominés par les troubles urinaires obstructifs et irritatifs à 61 %, 85 % des cas avaient consulté pour des douleurs osseuses, et 27 avaient consulté pour des signes neurologiques dont la para parésie et la compression médullaire étaient les prépondérants avec 34 et 33 % respectivement.

Tableau 6 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels du cancer de la prostate.

	Notre étude	NDOYE	TENGUE	BELKHAIMA	AMMANI	GUEYE	RIGAUD
Troubles urinaires	100%	72%	89%	93%	96%	49%	50.6%
Douleurs osseuses	85%	31.37%	67%	20.4%	-	-	22.9%
Signes neurologiques	27%	16.67%	7.8%	-	-	-	5.7%
AEG	97 %	44%	20.4%	20.4%	-	-	5.3%

B. Altération de l'état générale et score d'ECOG :

Le facteur clinique essentiel dans le pronostic des patients ayant un cancer de prostate localement avancé ou métastatique est l'état général du patient, apprécié par le score ECOG. Il a été un des facteurs les plus significatifs dans des grandes séries de la littérature [47,48,49].

Dans notre étude nous avons pu noter une altération de l'état générale chez 97 % des cas (n=33) dont 49 % étaient classés grade 1 de l'échelle du statut de performance ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) (**Annexe II**). Dans les différentes autres études le pourcentage de l'altération de l'état générale était moins élevé avec notamment 44% dans l'étude menée par M. NDOYE [32], 20.4 % dans celle menée par BELKHAIMA [33] et 5.3 % dans celle menée par RIGUAUD[37]

Dans l'étude de TENGUE [31] , 34,05% des patients avaient un score d'ECOG 0-1 et 65,9% avaient un ECOG \geq 2. Ces chiffres restent relativement proches de ceux retrouvés dans notre série, puisqu'on a trouvé 49% des patients avec un ECOG 0-1 et 51% avec un ECOG \geq 2. L'étude de RIGAUD [37] a trouvé quant à elle 70% des patients avec un ECOG 0-1 contre 30% avec un score ECOG \geq 2, cela pourrait être expliqué par le jeune âge des patients au moment du diagnostic en France grâce au dépistage.

Tableau 7 : Répartition des patients selon le score d'ECOG dans les différentes séries.

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

III. Données paracliniques

A. Bilan biologique :

1. PSA (Antigène prostatique spécifique) :

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une molécule sécrétée exclusivement par la prostate, découverte en 1960 et utilisée en oncologie prostatique depuis 1987. Le PSA est le marqueur tumoral de référence du cancer de prostate , utilisé dans toutes les étapes de la prise en charge de ce dernier : dépistage, diagnostic, suivi post-traitement, diagnostic de récurrence.[38]

Le taux de PSA au moment du diagnostic rend compte du stade de progression du cancer de prostate et intervient dans l'argumentation du choix du traitement. Quelle que soit la technique de traitement ou le stade du cancer de prostate (localisé ou métastatique), le dosage régulier du PSA est l'examen biologique de référence pour évaluer la réponse au traitement et diagnostiquer une récurrence. Le PSA reste cependant

un marqueur de pathologie prostatique et non un marqueur spécifique du cancer de prostate ; en effet l'augmentation du PSA est possible au cours de toute pathologie prostatique : HBP, prostatite aiguë et cancer de prostate.

Par ailleurs, toute manipulation de la glande peut élever de manière transitoire le taux sérique de PSA : toucher rectale, cystoscopie, biopsie prostatique, résection endoscopique de la prostate. C'est pourquoi un délai de 8 à 10 jours est recommandé après chaque acte susceptible de modifier le taux [39,40] .

La valeur normale du taux sérique du PSA est inférieure à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population tout âge confondu. Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate et donc de l'âge il convient d'adapter le taux : < 3 ng/mL pour les hommes de 50 à 60 ans, < 4 ng/mL de 60 à 70 ans et de 5 ng/mL au-delà de 70 ans.

Une valeur du PSA supérieure à la normale doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques écho-guidées. A 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 TR 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.

Dans notre série le taux de PSA a pu être dosé chez tous les patients, le taux moyen de PSA total était de 189,5 ng/ml. 59% de nos patients (n=20) avaient un taux de PSA dépassant les 100 ng/ml ; alors que 7 cas l'avaient entre 50 et 100 ng/ml ; 9 % des cas entre 20-50 ng/ml et 6 % respectivement pour les valeurs entre 20-50 ng/ml et 4-10 ng/ml .

Dans l'étude menée par M.NDOYE (13) la valeur moyenne du PSA au moment du diagnostic était de 1447,57 ng/mL \pm 812 ng/mL avec des extrêmes de 5,88 ng/ml et de 21 660 ng/mL et 72% des patients avaient un taux de PSA > 50 ng/mL.

K.TENGUE [31] 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 [41] et EISENBERGER [42] ont montré des taux moyens de PSA respectivement de 161 ng/ml et 54 ng/ml .

Tableau 8 : comparaison du taux moyen de PSA selon les différentes études

	Nombre de patients	Taux moyen de PSA
EISENBERGER (23)	206	161
CHEN (22)	105	54
M.NDOYE (13)	102	1447
K.TENGUE (12)	234	315
Notre série	34	189.5

2. Examen cytbactériologique des urines :

L'ECBU a été noté chez 19 patients. Une infection urinaire a été retrouvée chez 9 patients soit 48 % des cas.

B. Anatomopathologie :

1. Score de Gleason :

L'adénocarcinome fut le seul type histologique retrouvé dans notre étude. Ce résultat est similaire à ceux de la littérature comme nous avons pu noter dans l'étude K .TENGUE [31] où il y avait une nette prédominance de l'adénocarcinome dans le cancer de la prostate.

Le grade de Gleason est une classification histopronostique comportant cinq sous-groupes de 1 à 5 de différenciation croissante allant du carcinome bien différencié de grade 1 au carcinome indifférencié de grade 5 selon l'architecture glandulaire de la tumeur.

La différenciation est exprimée par le score de Gleason calculé par la somme des grades des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur en les mettant dans l'ordre du plus représenté au moins représenté . Le score a une valeur pronostique bien établie et il existe généralement une corrélation entre le volume tumoral et la différenciation.

Dans notre série le score moyen de Gleason était de 7.3 et plus de 88 % des patients présentaient un Gleason supérieur ou égal à 7 contre 73 ,3 % dans l'étude de Rigaud [37]

Tableau 9: Comparaison du score de Gleason moyen et pourcentage de Gleason ≥ 7 entre notre série et celle de Rigaud.

	RIGAUD	Notre série
Score moyen	7.71	7.3
Gleason ≥ 7 (%)	73.3%	88%

2. Classification TNM :

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer de la prostate est la classification TNM (Annexe III et IV). Dans le cas du cancer de la prostate, il y a 4 stades :

- ❖ Le cancer de la prostate localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique (T1 /T2, N0, M0) ;
- ❖ Le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents, sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance (T3/T4, N0-x, M0) ;
- ❖ Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne (tous T, cN1 /pN1, M0) ;
- ❖ Le cancer de la prostate métastatique avec une (ou plusieurs) métastase(s) à distance (tous T, tous N, M1) [43].

Dans notre série, nous avons trouvé que 27 % des cas étaient à un stade T1-T2, 60 % à un stade T3-T4 ,13,5% avec un envahissement ganglionnaire et tous les patients étaient à un stade métastatique.

Dans son étude J.RIGAUD [29]avait retrouvé 5.7% des patients à un stade T1-T2, 65,3% à un stade T3-T4 et 8.82% des patients avec un envahissement ganglionnaire.

L'étude de GUEYE [46] a trouvé quant à elle 43,7% à un stade T1-T2 et 57,3% à un stade T3-T4, aucune donnée à propos de l'envahissement ganglionnaire n'a été mentionnée en revanche.

Tableau 10 : Comparaison du pourcentage de la classification TNM selon les séries.

	RIGAUD	GUEYE	Notre série
T1-T2	35.7%	43.8%	27%
T3-T4	65.3%	57.2%	60%
N1	8.82%	-	13.5%
M1	-	-	100%

C. Bilan radiologique :

1. IRM abdomino-pelvienne :

L'IRM permet la détection du cancer en combinant l'imagerie morphologique, fonctionnelle de perfusion (séquence dynamique obtenue avant et après injection de gadolinium) et de diffusion, et permet également l'obtention d'une cartographie tumorale. Les informations fournies, telles que l'estimation du volume tumoral, la localisation et l'agressivité des foyers suspects, permettent d'adapter la stratégie des biopsies, la prise en charge thérapeutique, le monitoring des nouvelles thérapies ciblées et la détection des récives après traitement curateur [50].

L'IRM possède une sensibilité variable de 13 à 95% pour l'extension extra capsulaire, et de 20 à 83% pour l'extension aux vésicules séminales, et une meilleure spécificité de 49 à 97% pour l'envahissement extra prostatique et de 92 à 98% pour les vésicules séminales et la corne antérieure de la zone périphérique.

K.TENGUE [31] rapporte que seulement 9,1 % ont fait l'imagerie par résonance magnétique pelvienne.

Dans l'étude M.NDOYE [32] 22 % ont bénéficié d'une IRM pelvienne tandis que dans l'étude de M.BELKHAÏMA [33] aucun patient n'a fait cet examen radiologique.

Dans notre série, l'IRM a été réalisée chez 23 patients soit 38 % des cas ; elle était pelvienne chez 8 patients signant la présence d'invasion locorégionale et de métastases secondaires diffuses ; une IRM médullaire a été réalisé chez 15 autres cas objectivant la présence d'envahissement médullaire chez 12 cas.

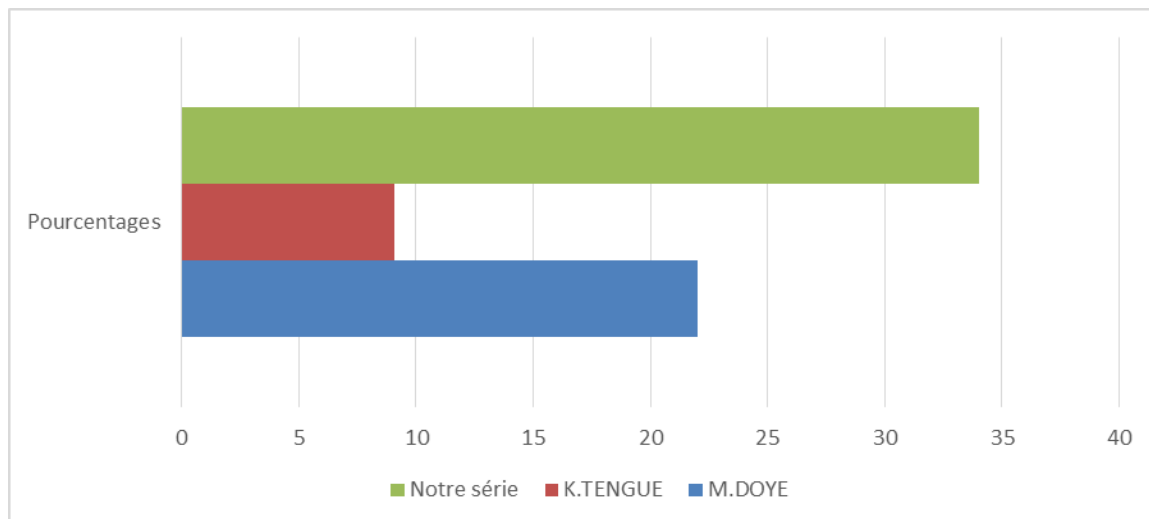


Figure 39 : Comparaison de la fréquence de réalisation de l'IRM pelvienne selon les différentes études.

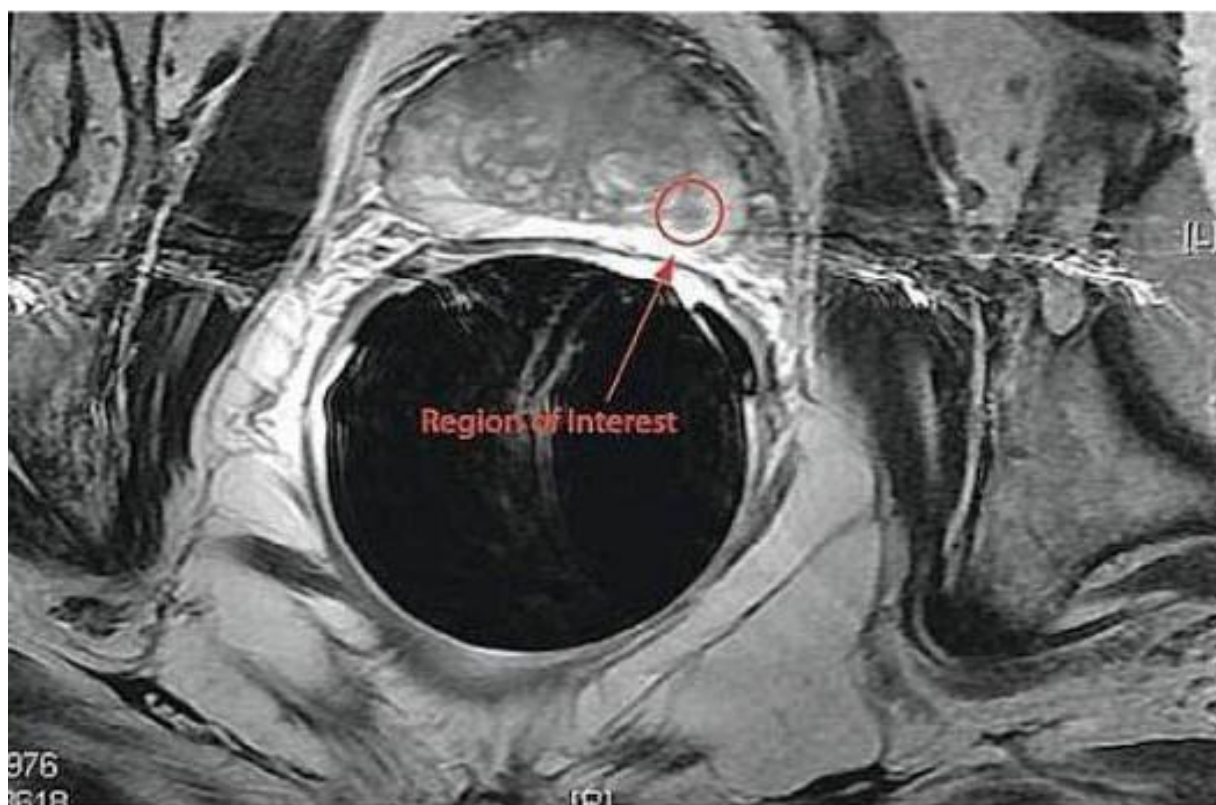


Figure 40 : Extension extra-prostatique postéro-latérale droite

2. TDM thoraco–abdomino–pelvienne (TDM TAP) :

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

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

Dans notre série, 30 patients ont fait un scanner prostatique soit 88%, objectivant des localisations secondaires et des tassements vertébraux. Un pourcentage plus élevé que celui marqué chez M.DOYE [32] et BELKHAIMA [33], qui ont respectivement 4.3% et 16%. Par ailleurs dans l'étude de K.TENGUE [31] 95% des cas ont réalisé un scanner, ce chiffre est expliqué par la non disponibilité de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

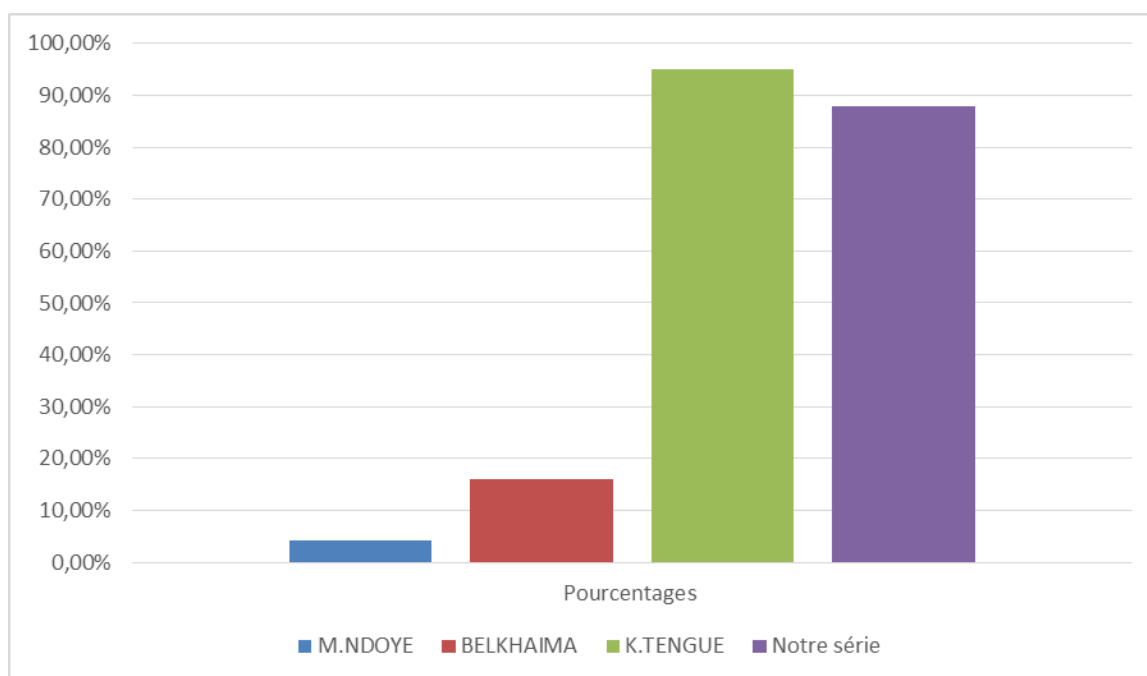


Figure 41 : Comparaison de la fréquence de réalisation de la TDM TAP selon les différentes études.

3. Scintigraphie osseuse :

Le caractère ostéoblastique des métastases osseuses du CaP facilite leur détection en scintigraphie. La forte incidence des adénocarcinomes de la prostate, l'impact économique de leur prise en charge et l'ostéophilie de ces tumeurs font que la place de la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension du CaP soit largement étudiée.

Du fait de la forte relation entre la probabilité de métastases osseuse et le taux du PSA, les indications de la scintigraphie osseuse sont pondérées en fonction de ce taux mais aussi de l'extension locale de la tumeur et de sa différenciation.

Dans les recommandations 2007 du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie, les indications sont en fonction du risque de progression métastatique et de décès spécifique. Ainsi, la scintigraphie osseuse n'est pas indiquée à titre systématique dans le bilan d'extension initial des CaP à faible risque selon D'Amico. Dans le groupe à risque intermédiaire, la scintigraphie osseuse est recommandée pour les tumeurs palpables T2b avec un PSA > 10 ng/ml ou un contingent de grade 4 sur les biopsies prostatiques. Dans le groupe à haut risque, elle est indiquée dans tous les cas [52].

Dans l'étude de CHEN [53] et EISENBERGER [54] la localisation secondaire osseuse était marquée respectivement chez 69 % et 91% tandis que dans notre série nous avons constaté une hyperfixation osseuse chez 53 % des cas.

IV. Prise en charge thérapeutique

A. Buts:

Le traitement du CaP, en cas de maladie métastatique, a pour objectif de :

- Allonger la survie ;
- Contrôler les symptômes ;
- Maintenir la meilleure qualité de vie qu'elle soit possible.

B. Moyens:

1. Hormonothérapie (HT)

a. HT de première génération

La castration chirurgicale peut être réalisée par exérèse des deux testicules (orchidectomie) ou par exérèse de la pulpe testiculaire (pulpectomie). Cette intervention simple supprime de façon définitive et immédiate la source testiculaire des androgènes (produits à plus de 95 % par les testicules). Le taux de testostéronémie après castration est inférieur à 0,2 ng/ml au bout de 3 à 12 heures[55 ,56 ,57].

La castration chimique utilise les analogues de la LH–RH. Il s'agit de décapeptides comme la LH–RH naturelle, dont un acide aminé a été modifié pour en augmenter la stabilité, l'activité biologique et l'affinité aux récepteurs. Ils entraînent dans un premier temps une augmentation du taux sérique d'hormone lutéinisante et de testostérone, puis par effet d'épuisement après 2 à 4 semaines, le taux de ces deux hormones s'effondre. L'effet obtenu devient alors similaire à celui de la castration chirurgicale. Les analogues de la LH–RH s'utilisent sous forme d'injections sous-cutanées ou intramusculaires, mensuelles, tous les 3 mois ou encore tous les 6 mois[58,59].

Cette castration chimique a le double avantage d'être réversible et mieux tolérée psychologiquement que la castration chirurgicale. L'augmentation provisoire de la testostéronémie en début de traitement (*flare up*) doit être prévenue par l'adjonction initiale d'un antiandrogène, immédiatement avant ou simultanément à la première injection, afin de ne pas risquer d'aggraver les symptômes ou d'entraîner des complications graves[60].

Les antagonistes de la LH-RH n'induisent pas de *flare up* et assurent une castration biologique rapide en 3 jours et durable chez 95 % des patients. Leur efficacité est comparable à celle des agonistes de la LH-RH, sans phénomène de *mini flare up* lors des réinjections.

Les antiandrogènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone) agissent au niveau central hypothalamohypophysaire, mais également au niveau périphérique par mécanisme compétitif au niveau des récepteurs à la dihydrotestostérone de la cellule. Ils n'ont pas les effets secondaires cardiovasculaires observés avec les estrogènes. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association à la castration.

Les antiandrogènes non stéroïdiens agissent seulement de manière périphérique par compétition sur les récepteurs aux androgènes, mais n'ont pas d'action antigonadotrope. Ils entraînent une augmentation de la testostéronémie à environ 1,5 fois la normale. L'augmentation simultanée de l'estradiol par aromatisation de la testostérone explique la fréquence de la gynécomastie en cas de monothérapie. Trois sont actuellement commercialisés: le flutamide, le nilutamide et le bicalutamide [61,62,63].

b. HT de seconde génération :**i. L'acétate d'abiratéron (AA) :**

Il agit comme un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant CYP 17 de façon irréversible. Les effets secondaires principaux sont sur le plan clinique une HTA et la survenue d'OMI. Sur le plan biologique, la survenue d'une cytolyse et d'une hypokaliémie. La prescription d'une corticothérapie peut être émaillée de complications spécifiques[64,65].

ii. L'enzalutamide :

Il est le premier agent d'une nouvelle classe d'inhibiteurs du récepteur aux androgènes (RA) de mécanisme d'action original, enregistré dans le CPRCm. Une fois fixé au RA, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN. Il diminue également le recrutement des co-activateurs de la transcription. Son affinité pour le RA est supérieure aux anti-androgènes de première génération. Il n'a pas d'effet agoniste sur le RA [66,67].

2. Chimiothérapie :

Le docétaxel constitue un pivot incontournable du traitement du CaP métastatique. Elle est indiquée de première intention dans les cancers à différenciation neuro-endocrine et dans les cancers présentant une résistance primaire ou acquise aux traitements ciblant le RA. Très tôt, il était apparu logique d'essayer d'améliorer l'efficacité du docétaxel en lui associant de façon concomitante des traitements ciblés variés. Aucun n'a pu dans cette situation démontrer d'efficacité sur la survie dans des études de phase III, montrant la limite du concept, que ce soit le calcitriol à fortes doses, des inhibiteurs du récepteur de l'endothéline ET1 (l'atrasentan, le zibotentan), des anti-angiogéniques (le bévacizumab, l'aflibercept, le

lénalidomide), une vaccination (le GVAX), un inhibiteur de Src (le dasatinib), un anti-sens anticlustérine (l'OGX-010).[68]

En deuxième ligne de chimiothérapie, le cabazitaxel, un taxane semi-synthétique, est devenu le nouveau standard. Il a montré, versus mitoxantrone, une amélioration de la survie globale dans l'étude de phase III TROPIC. Des données de différentes cohortes internationales ont montré que l'utilisation du cabazitaxel dans la « vraie vie » s'accompagne, à condition d'une bonne éducation du patient, d'une incidence faible de complications sérieuses. Celles-ci sont essentiellement les aplasies fébriles et les diarrhées. L'utilisation de G-CSF dès le premier cycle est importante pour les patients âgés. Elle améliore la tolérance et réduit d'environ 30 % le risque de neutropénie de grade > 3 et de leurs complications. Le profil de toxicité diffère de celui du docétaxel par l'absence de toxicité unguéale, neurologique, de syndrome rétionnel et d'hypersensibilité [69].

Une reprise du docétaxel constitue aussi une option thérapeutique chez les patients ayant présenté une bonne réponse initiale et un intervalle libre de plusieurs mois. Elle permet d'obtenir une réponse biologique chez plus de la moitié des patients pour une durée médiane de réponse d'environ six mois.

3. Les traitements ciblant l'os [70] :

a. Bisphosphonates

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique et ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. La tolérance est habituellement bonne, en dehors du risque d'ostéonécrose de la mâchoire qui est rare (favorisée par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition). La prévention repose sur un bilan avec panoramique dentaire, des extractions dentaires préalables et une hygiène dentaire rigoureuse.

L'acide zolédronique (4 mg en injection IV lente toutes les 4 semaines) a démontré son efficacité dans la prévention des complications des métastases osseuses du CPRCm (diminution des « événements osseux »). L'acide zolédronique (injection IV lente toutes les 3 à 4 semaines) a démontré son efficacité uniquement dans le CPRCm et non en phase de sensibilité à la castration. Il existe une toxicité rénale liée au terrain (diabète), à la déshydratation, à la durée de perfusion. La dose doit être adaptée à l'âge et à la clairance de la créatinine (à surveiller).

b. Anticorps anti-RANKL

Le dénosumab (anticorps anti-RANKL) a montré une efficacité supérieure au zolédronate en termes de prévention des événements osseux dans les CPRCm. Il est injecté par voie sous-cutanée et n'a pas de toxicité rénale. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est comparable à celui de l'acide zolédronique. Il peut entraîner une hypocalcémie, qui nécessite une surveillance ostéocalcique. Le dénosumab et l'acide zolédronique nécessitent un bilan dentaire initial (risque d'ostéonécrose de la mandibule). Ce risque est d'environ 1 % pour des traitements de deux ans (durée recommandée), le risque augmente avec la durée d'exposition pour atteindre 4 % pour 40 mois dans l'étude de prévention des métastases osseuses.

Il est recommandé de prescrire le dénosumab, comme l'acide zolédronique, lors du diagnostic de CPRC métastatique osseux pendant 24 mois. On ne dispose pas de données fiables au-delà de cette durée, ce qui n'en fait pas pour autant une durée maximum d'utilisation. Le rapport risque—bénéfice sera apprécié pour chaque patient.

c. Le chlorure de Radium-223

Le chlorure de Radium-223 ($^{223}\text{RaCl}$ ou Alpharadin®) est un élément très proche du calcium qui se fixe préférentiellement dans l'os. Il s'agit d'un émetteur alpha avec une demi-vie de 11,4 jours.

Les particules alpha ont un transfert linéique d'énergie élevé et vont induire des lésions importantes au niveau de l'ADN tumoral. Par contre, elles ont un parcours très court dans la matière (50_μm) ; leur toxicité médullaire est donc très faible. Une étude randomisée réalisée dans les cancers de prostate résistant à la castration (Alsympca) a comparé le ²²³RaCl contre les meilleurs soins de support : un bénéfice en survie globale a été observé (médianes de survie : 14 mois vs 11,2 mois). Les effets secondaires sont très limités (parfois des diarrhées), en particulier hématologiques (thrombopénie : 4 %). Si le produit devient disponible en France, il pourra être proposé dans le CPRCm avant ou après le docétaxel.

4. Immunothérapie

a. Vaccination (sipuleucel-T)

Le sipuleucel-T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononuclées périphériques, activées in vitro par une protéine de fusion (PA2024). Les patients ont trois prélèvements de cellules sanguines circulantes (semaines 0, 2 et 4), qui permettent de récupérer les cellules immunitaires, en particulier les cellules présentatrices de l'antigène (APC). Ces cellules sont cultivées in vitro et activées par la protéine PA2024 (antigène issu de la phosphatase acide prostatique), puis réinjectées 3 jours après le dernier prélèvement. Dans une étude randomisée contre placebo ayant inclus 512 patients présentant un CPRCm, il a permis une augmentation significative de la durée de survie (de 4,1 mois), chez des malades prétraités ou non par chimiothérapie.

Il s'agissait majoritairement de patients avec un score de Gleason ≤ 7 et une maladie osseuse prédominante, donc des formes plutôt de bon pronostic. Ce traitement n'est pour l'instant pas disponible en Europe[71].

b. Anticorps anti-CTLA4

L'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) a été évalué dans une étude de phase III chez 799 patients présentant un cancer de prostate métastatique résistant à la castration, après une irradiation osseuse de 8 Gy visant à stimuler la réaction immunitaire. On note une amélioration non significative de la survie globale. Une analyse a posteriori montre un bénéfice chez les patients ayant des facteurs de bon pronostic, mais ceci demande à être confirmé dans une nouvelle étude [72].

c. Anticorps anti-PD1

Plusieurs essais sont en cours. Aucune recommandation n'est actuellement disponible.

C. Indications: Recommandations de L'ESMO 2018 (European Society for Medical Oncology)

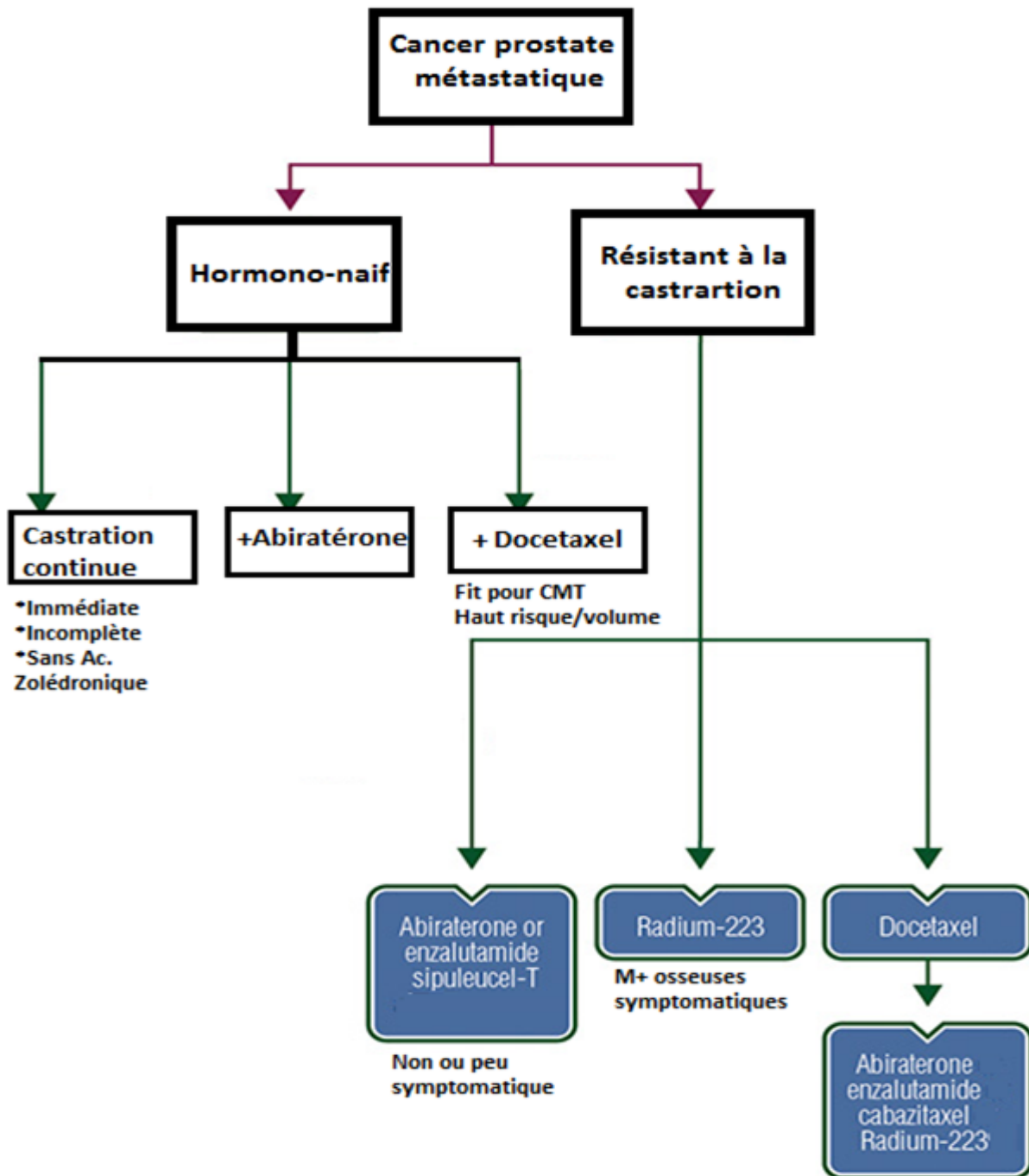


Figure 42 : Recommandations thérapeutiques de L'ESMO 2018

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est devenu un problème de santé publique de premier plan avec plus de 1.3 Million de nouveaux cas / ans recensés en 2018.

Plusieurs avancées thérapeutiques dans le cancer de la prostate métastatique ont permis de conférer un gain de survie appréciable mais cette pathologie reste la plupart du temps incurable.

La meilleure compréhension des mécanismes pathologiques du cancer de la prostate et les progrès en matière de physiologie dans le domaine de l'oncologie permettent de développer actuellement des médicaments ciblant un processus pathologique correctement défini.

Le cancer de la prostate métastatique peut actuellement bénéficier d'approches thérapeutiques variées, hormonales, cytotoxiques, immunologiques ou de radiothérapie métabolique ayant montré des bénéfices en survie globale dans des études de phase III ainsi que des traitements diminuant les complications des métastases osseuses.

La prise en charge des patients atteints du cancer de la prostate métastatique a donc connu une révolution durant ces 20 dernières années avec le développement de nouvelles thérapies. Cependant ces formes graves restant incurables, ces nouvelles thérapies doivent encore se perfectionner afin de prolonger encore plus la survie de ces patients.

Dans l'avenir, des biomarqueurs prédictifs et des phénotypes cliniques pourraient permettre une certaine personnalisation des traitements.

RESUMES

Résumé

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 34 cas de cancer de prostate métastatique, colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de cinq ans allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2018.

L'âge moyen des patients était de 70 ans avec des extrêmes de 53 et 82 ans.

Les signes urinaires et les douleurs osseuses étaient les symptômes les plus fréquents, représentant respectivement 93% et 85% des cas.

Le diagnostic histologique du cancer de la prostate a été posé surtout sur des biopsies prostatiques (82 % des cas).

Tous nos patients avaient des localisations osseuses secondaires, associées dans 53% des cas à des métastases extra-osseuses (poumon, foie, ganglions...).

Tous les patients ont bénéficié d'une castration qui était médicale à base d'analogues de LH-RH dans 97% des cas, associé au Docetaxel dans 32% et 65% des cas, en première et deuxième intention respectivement. 30% et 12% de nos patients ont reçu les nouvelles hormonothérapies (Acétate d'abiratérone et Enzalutamide) en deuxième et troisième intention respectivement.

La moyenne de la survie globale de nos patients était de : **32 mois et 1 semaine** avec des extrêmes entre 8 mois et 56 mois.

Summary

We conducted a retrospective study of 34 cases of metastatic prostate cancer, collected within the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes over a five-year period from January 1, 2014 to December 31, 2018.

The average age of patients was 70 years with extremes of 53 and 82 years.

Urinary signs and bone pain were the most common symptoms, accounting for 93% and 85% of cases, respectively.

The histological diagnosis of prostate cancer was made mainly on prostate biopsies (82% of the cases).

All our patients had secondary bone sites, associated in 53% of the cases with extra-osseous metastases (lung, liver, lymph nodes ...).

All patients received castration that was medical based on LH-RH analogues in 97% of cases, associated with Docetaxel in 32% and 65% of cases, in first and second intention respectively. 30% and 12% of our patients received the new hormonal therapies (Abiraterone acetate and Enzalutamide) in second and third intention respectively.

The average overall survival of our patients was: 32 months and 1 week with extremes between 8 months and 56 months

ملخص

أجرينا دراسة بأثر رجعي من 34 حالة من سرطان البروستاتا النقيلي ، التي تم جمعها داخل قسم الأورام الطبية في مستشفى

مولاي إسماعيل العسكري في مكناس على مدى فترة خمس سنوات من 1 يناير 2014 إلى 31 ديسمبر 2018 .

كان متوسط عمر المرضى 70 عامًا مع أقصى حد 53 و 82 عامًا.

كانت الأعراض البولية وآلام العظام هي الأعراض الأكثر شيوعًا ، حيث كانت موجودة في 93% و 85% من الحالات على التوالي.

تم إجراء التشخيص النسيجي لسرطان البروستاتا بشكل أساسي على خزعات البروستاتا (82% من الحالات).

كان لجميع مرضانا مواقع عظام ثانوية ، مرتبطة في 53% من الحالات مع الانبثاث خارج العظم (الرئة والكبد والعقد...).

تلقى جميع المرضى الإخصاء الطبي المبني على نظائر LH-RH في 97% من الحالات ، المرتبطة بـ Docetaxel في 32% .

و65% من الحالات ، في النية الأولى والثانية على التوالي تلقى 30% و 12% من مرضانا العلاجات الهرمونية الجديدة

(Acétate d'abiratérone et Enzalutamide) في نية الثانية والثالثة على التوالي.

كان متوسط البقاء على قيد الحياة لمرضانا بشكل عام : 32 شهرًا و 1 أسبوعًا مع نهايات تتراوح بين 8 أشهر و 56 شهرًا.

ANNEXES

Annexe I: Fiche d'exploitation

Fiche N° :
N°:.....

Dossier

Identité

Initiales :.....

Age : <50 ans 60-69 70-79 > 80

Profession :.....
.....

Situation Familiale : Célibataire Marié Divorcé

Couverture Sanitaire :

Antécédents

Personnels :

- Médicaux :.....

- Chirurgicaux :.....

Familiaux : Cancer de la prostate : Oui Non

- Si oui : Parent : Père Frère Autre :

- Age de survenue : <50 50-60 >60

Signes Cliniques :

* Signes Fonctionnels : Oui Non

- Altération de l'état générale : Oui Score d'ECOG : 0 1 2 3 4 5
Non

- Troubles urinaires irritatifs : Oui Type :
Non

- Troubles urinaires obstructifs : Oui Type :
Non

- Rétention aigue d'urines : Oui
Non

- Hématurie : Oui Type :
Non

- Douleurs osseuses : Oui Localisation : Rachis Cotes M. Sup M.Inf Bassin
Non

- Signes Neurologiques : Oui Type :
Non

* **Signes Physiques :**

- Poids : Taille : IMC :

- Œdème des membres inférieures : Oui
Non

- Toucher Rectale : Normal
Anormal Type : Hypertrophie Nodule Disparition du sillon médian

- Examen des fosses lombaires : Normal
Anormal :

- Examen ganglionnaire : ADP : Oui :
Non

- Examen abdominopelvien : Normal
Anormal :

Examens Paracliniques

• **Bilan biologique**

- PSA TOTALE SERIQUE (ng /ml) : 4-10 10-20 20-50 50-100 >100

- Bilan phosphocalcique : Non fait
Fait :

- NFS : Hg: GB :

- Fonction rénale : Urée : Créatinine :
- ECBU :
- Glycémie à jeun :
- Fonction Hépatique :

- Anatomopathologie :

Technique de Prélèvement : Biopsie de la prostate
Prostatectomie
RTUP

Type de cancer : Adénocarcinome
Autre

Score de GLEASON : 2 3 4 5 6 7 8 9 10

STADE pTNM :

Bilan d'extension

-Echographie Endorectale : Faite
Type d'anomalie :
Non Faite

-Echographie Abdomino-Pelvienne : Faite Type
d'anomalie :
Non Faite

-TDM Abdomino-Pelvienne : Faite
Type d'anomalie :
Non Faite

-IRM Abdomino-Pelvienne : Faite
Type d'anomalie :
Non Faite

-Scintigraphie osseuse : Faite
Type d'anomalie :
Non Faite

- PET à la choline : Faite
Type d'anomalie :
Non Faite

Traitements

- Abstention /Surveillance : Oui
Non

-Traitement Chirurgical : Prostatectomie Totale : Oui
Non

-Radiothérapie : Oui
Non

-Hormonothérapie :

Pulpectomie

Analogue de LH-RH

Bicalutamide

Acétate d'abiratérone

Enzelutamide

-Chimiothérapie : Oui Type :
Non

Evolution :

Date du diagnostic: / /

Date du décès ou des dernières nouvelles : / /

Survie globale en mois :

Annexe II: Échelle du statut de performance ECOG

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant ambuler, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulateur et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

Annexe III : Classification TNM 2016

- **T : Tumeur primitive**

- **T0** : Absence de tumeur
- **T1** : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
 - **T1a** < 5 % du tissu réséqué* et score de Gleason 6
 - **T1b** > 5 % du tissu réséqué* et/ou score de Gleason 7
 - **T1c** : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
- **T2** : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - **T2a** : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - **T2b** : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - **T2c** : Atteinte des deux lobes
- **T3** : Extension au-delà de la capsule
 - **T3a** : Extension extra-capsulaire
 - **T3b** : Extension aux vésicules séminales
- **T4** : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne)

ou tumeur fixée

- **N : Ganglions régionaux**

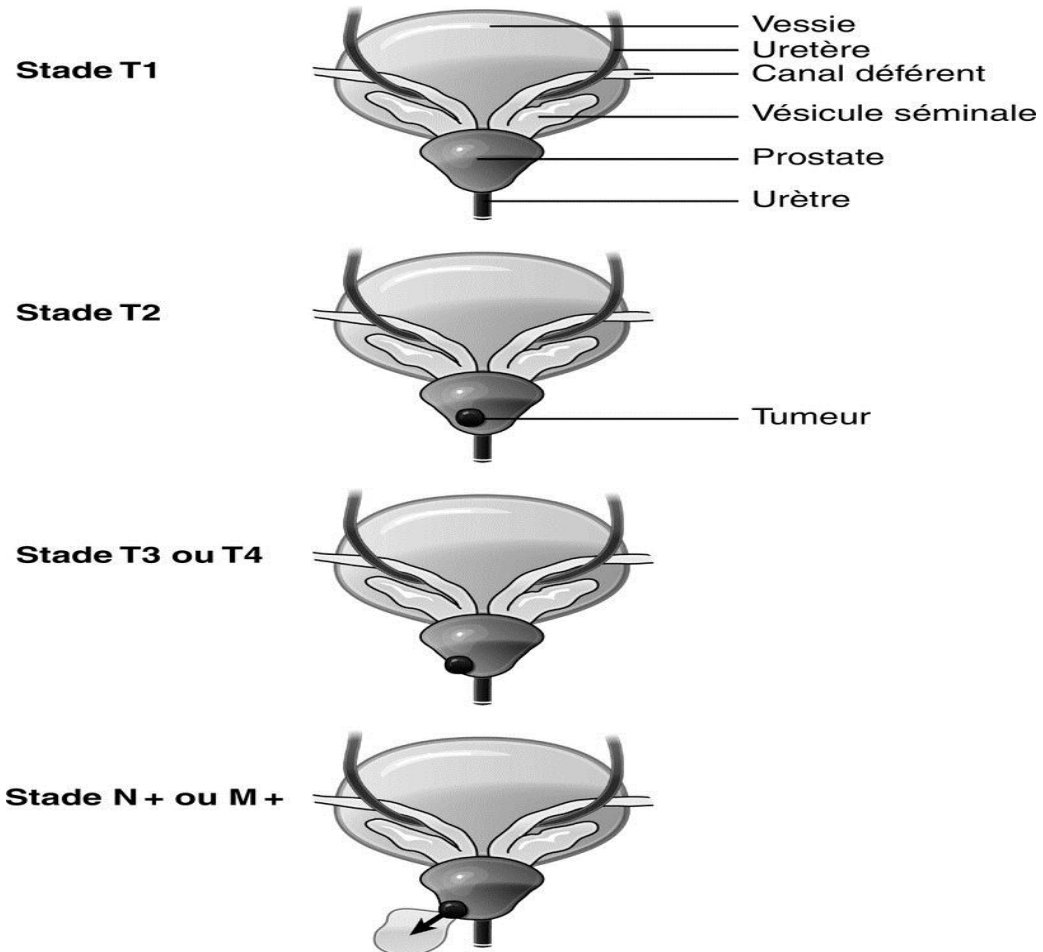
- **Nx** : ganglions régionaux non évalués
- **N0** : Absence de métastase ganglionnaire
- **N1** : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
- **N1mi** : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm

- **M : Métastases à distance**

- **M0** : Absence de métastases à distance
- **M1** : Métastases à distance
 - **M1a** : Ganglions non régionaux
 - **M1b** : Os
 - **M1c** : Autres sites

* Ces deux stades concernent les hommes qui ont bénéficié d'une résection de la prostate par les voies naturelles.

Annexe IV : Classification TNM clinique du cancer de la prostate



BIBLIOGRAPHIE

1. Hermabessière, J., & Taillandier, J. (1993). Physiologie de la prostate. *Encycl Med Chir*.
2. FITZPATRICK, J. M. (2006). The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU international*, 97, 3–6.
3. Epstein, R. S., Deverka, P. A., Chute, C. G., Lieber, M. M., Oesterling, J. E., Panser, L., ... & Patrick, D. (1991). Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia: Results of a pilot study. *Urology*, 38(1), 20–26.
4. McNeal, J. E. (1972). The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *The Journal of urology*, 107(6), 1008–1016.
5. McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. *The American journal of surgical pathology*, 12(8), 619–633.
6. Lowsley, O. S. (1915). The prostate gland in old age. *Annals of surgery*, 62(6), 716.
7. McNeal, J. E. (1981). The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*, 2(1), 35–49.
8. Netter, F. H. (2011). Atlas d'anatomie humaine 2ème édition. *Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson*.
9. Lemaitre, L., Delebarre, A., Villers, A., & Puech, P. (2007). Échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. *Radiodiagnostic-Urologie Gynécologie*, 34–420.
10. Martin, P. M., Muracciole, X., Berenguer, C., Boudouresque, F., & L'H, O. (2008). Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante–hormono–indépendante. *Médecine Nucléaire*, 32(1), 5–23.

11. Ohi, M., Ito, K., Suzuki, K., Yamamoto, T., & Yamanaka, H. (2004). Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4 ng/ml. *European urology*, 45(1), 92–97.
12. Stewart, L. V., & Weigel, N. L. (2004). Vitamin D and prostate cancer. *Experimental biology and medicine*, 229(4), 277–284.
13. Ylikomi, T., Laaksi, I., Lou, Y. R., Martikainen, P., Miettinen, S., Pennanen, P., ... & Tuohimaam, P. (2002). Antiproliferative action of vitamin D.
14. Cornu, J. N., & Cussenot, O. (2011). Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC-Urologie. janv*, 4(2), 1–10.
15. Richard, F., & Botto, H. (1993). Cancer de la prostate. *EMC-Urologie*, 1–0.
16. ZERBIB, M. *Cancer de la prostate; Monographie*. R&Cie 270184/DKP/02.00.
17. H. A. de Santé (2013). Détection précoce du cancer de la prostate: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).
18. Le Bret, T., & Mejean, A. (2008). Rare locations of metastases from prostate cancer. *Progres en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Societe française d'urologie*, 18, S357–64.
19. Coleman, R. E. (2006). Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research*, 12(20), 6243s–6249s.
20. H. A. de Santé (2012). Cancer de la prostate: identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque. *Rapport d'orientation*.
21. Ferlay, J. F. (2001). GLOBOCAN 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. *IARC cancerbase*.
22. Rebbeck, T. R., Devesa, S. S., Chang, B. L., Bunker, C. H., Cheng, I., Cooney, K., ... & Haiman, C. A. (2013). Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate cancer*, 2013.

23. Benider, A., Harif, M., Karkouri, M., Quessar, A., Sahraoui, S., & Squalli, S. (2012). Registre des cancers de la région du grand casablanca 2005–2007.
24. Tazi, M. A., Er-Raki, A., & Benjaafar, N. (2013). Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. *Ecancermedicalscience*, 7.
25. Angwafo, F. F. (1998). Migration and prostate cancer: an international perspective. *Journal of the National Medical Association*, 90(11 Suppl), S720.
26. El Haous, A. (2004). Aspects épidémiologiques des cancers urologiques dans la région de Marrakech.
27. Johansson JE, Holmberg. Cancer de la prostate . Monographie. R&Cie
28. Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., & Cussenot, O. (2004, October). Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. In *Annales d'urologie* (Vol. 38, No. 5, pp. 187–206). Elsevier Masson.
29. RIGAUD, J., LE NORMAND, L., KARAM, G., GLEMAIN, P., BUZELIN, J. M., & BOUCHOT, O. (2002). Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention. *Progrès en Urologie*, 12, 232–239.
30. Garcia, R., Oozeer, R., Le Thanh, H., Chauvet, B., Toy, B. J., & Reboul, F. (1997). Radiothérapie conformationnelle des cancers de la prostate: apport de la contention pelvienne et de nouveaux repères de positionnement. *Cancer/Radiothérapie*, 1(4), 307–313.
31. Tengue, K., Kpatcha, T. M., Botcho, G., Leloua, E., Amavi, A. K., Sikpa, K., ... & Dosseh, E. (2016). Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo. *African Journal of Urology*, 22(2), 76–82.
32. M.Ndoye (2010). Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo. *African Journal of Urology*, 22(2), 76–82.

33. M.Belkhaïma (2015). Profil épidémiologique clinique et thérapeutique du cancer de la prostate au CHU Mohamed VI. 27/07
34. Magoha, G. A. O. (2000). Management and survival in advanced prostate cancer in Nairobi. *East African medical journal*, 77(5).
35. Ammani, A. (2007). Profil épidémiologique du cancer de la prostate dans le service d'urologie de l'hôpital Mohammed V de Rabat. *Journal Marocain d'Urologie*, 1(5), 11–14.
36. Gueye, S. M., Jalloh, M., Labou, I. E., Niang, L., Kane, R., & Ndoye, M. (2004). Profil clinique du cancer de la prostate au Sénégal. *African Journal of Urology*, 10(3), 203–207.
37. RIGAUD, J., LE NORMAND, L., KARAM, G., GLEMAIN, P., BUZELIN, J. M., & BOUCHOT, O. (2002). Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention. *Progrès en Urologie*, 12, 232–239.
38. Boissier, R. (2011). L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Progrès en urologie*, 21(11), 798–800.
39. Richard, F. (1994). Épidémiologie du cancer de la prostate et ses implications en santé publique: Cancer de la prostate. *La Revue du praticien*, 44(5), 575–579.
40. ZERBIB, M. *Cancer de la prostate; Monographie*. R&Cie 270184/DKP/02.00.
41. Chen, C. H., Tzai, T. S., Huang, S. P., Wu, H. C., Tai, H. C., Chang, Y. H., & Pu, Y. S. (2008). Clinical outcome of Taiwanese men with metastatic prostate cancer compared with other ethnic groups. *Urology*, 72(6), 1287–1292.
42. Eisenberger, M. A., Blumenstein, B. A., Crawford, E. D., Miller, G., McLeod, D. G., Loehrer, P. J., ... & Bueschen, A. J. (1998). Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 339(15), 1036–1042.

43. H. A de Santé,. Institut National du Cancer (2010). *GUIDE PATIENT AFFECTION LONGUE DUREE-La prise en charge du cancer des voies aérodigestives supérieures. Consulté à l'adresse https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/ald_30_gp_vads_2010-09-27_16-44-14_118.pdf*.
44. Bosset, P. O., de La Taille, A., & ROUPRET, M. (2014). Item 307 (Item 156) Cancer de la prostate. Enseignement d'Urologie Polycopié. Collège Français des Urologues. UMVF, 86-104.
45. VALERI, A., DRELON, E., AZZOUZI, R., DELANNOY, A., TEILLAC, P., FOURNIER, G., ... & CUSSENOT, O. (1999). Epidémiologie du cancer de la prostate familial: bilan à 4 ans des études françaises. *Progrès en urologie*, 9(4), 672-679.
46. Gueye, S. M., Jalloh, M., Labou, I. E., Niang, L., Kane, R., & Ndoeye, M. (2004). Profil clinique du cancer de la prostate au Sénégal. *African Journal of Urology*, 10(3), 203-207.
47. Emrich, L. J., Priore, R. L., Murphy, G. P., & Brady, M. F. (1985). Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. *Cancer research*, 45(10), 5173-5179.
48. Jorgensen, T., Kanagasigam, Y., Kaalhus, O., Tveter, K. J., Bryne, M., Skjorten, F., ... & Danielsen, H. E. (1997). Prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer: experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study-2. *The Journal of urology*, 158(1), 164-170.
49. Mulders, P. F., Dijkman, G. A., Moral, P. F. D., Theeuwes, A. G., & Debruyne, F. M. (1990). Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. An update. *Cancer*, 65(12), 2758-2761.
50. Penna, R. R., Brenot-Rossi, I., Salomon, L., & Soulié, M. (2015). Imagerie du cancer de la prostate: IRM et imagerie nucléaire. *Progrès en urologie*, 25(15), 933-946.

51. Younes, P., & Descazeaud, A. (2007, October). Apport de l'imagerie avant, pendant et après la prostatectomie. In *Annales d'urologie* (Vol. 41, pp. S59–S63). Elsevier Masson.
52. CUSSENOT O., TEILLAC P (2001, Juillet). Facteurs Pronostiques du cancer de la prostate Revue de la littérature et perspective d'avenir. *Prog Urol*, 1994, 4, 17–30
53. Chen, C. H., Tzai, T. S., Huang, S. P., Wu, H. C., Tai, H. C., Chang, Y. H., & Pu, Y. S. (2008). Clinical outcome of Taiwanese men with metastatic prostate cancer compared with other ethnic groups. *Urology*, 72(6), 1287–1292.
54. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED (1994). Bilateral orchietomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*.
55. Xylinas, E., & Peyromaure, M. (2012). Tratamiento del cáncer de próstata. *EMC-Urología*, 44(4), 1–22.
56. Salomon, L., Azria, D., Bastide, C., Beuzeboc, P., Cormier, L., Cornud, F., ... & Molinié, V. (2010). Recommandations en onco-urologie 2010: cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, 20, S217–S251.
57. Heidenreich, A., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M., Matveev, V., ... & Zattoni, F. (2011). EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European urology*, 59(1), 61–71.
58. Chodak, G. W. (1994). The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. *The Journal of urology*, 152(5 Part 2), 1766–1768.
59. Albertsen, P. C., Fryback, D. G., Storer, B. E., Kolon, T. F., & Fine, J. (1995). Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *Jama*, 274(8), 626–631.

60. Reyes, D. K., & Pienta, K. J. (2015). The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*, *6*(11), 8491.
61. Ost, P., Reynders, D., Decaestecker, K., Fonteyne, V., Lumen, N., De Bruycker, A., ... & Goetghebeur, E. (2017). Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, *36*(5), 446–453.
62. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., ... & De Porre, P. (2017). Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, *377*(4), 352–360.
63. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., ... & Rubinstein, L. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, *45*(2), 228–247.
64. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N., Ferreira, U., ... & Krivoshik, A. (2018). Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, *378*(26), 2465–2474.
65. Droz, J. P., Aapro, M., Balducci, L., Boyle, H., Van den Broeck, T., Cathcart, P., ... & Heidenreich, A. (2014). Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *The Lancet Oncology*, *15*(9), e404–e414.
66. Soubeyran, P., Bellera, C., Goyard, J., Heitz, D., Curé, H., Rousselot, H., ... & Kurtz, J. E. (2014). Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS one*, *9*(12), e115060.
67. Beuzeboc, P., & Massard, C. (2015). Prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration métastatique. *Bulletin du Cancer*, *102*(6), 509–515.

68. Schrader, A. J., Boegemann, M., Ohlmann, C. H., Schnoeller, T. J., Krabbe, L. M., Hajili, T., ... & Cronauer, M. V. (2014). Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *European urology*, *65*(1), 30–36.
69. Al Nakouzi, N., Le Moulec, S., Albigès, L., Wang, C., Beuzeboc, P., Gross-Goupil, M., ... & Gleave, M. (2015). Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *European urology*, *68*(2), 228–235.
70. Yu, Z., Chen, S., Sowalsky, A. G., Voznesensky, O. S., Mostaghel, E. A., Nelson, P. S., ... & Balk, S. P. (2014). Rapid induction of androgen receptor splice variants by androgen deprivation in prostate cancer. *Clinical cancer research*, *20*(6), 1590–1600.
71. Antonarakis, E. S., Lu, C., Wang, H., Lubber, B., Nakazawa, M., Roeser, J. C., ... & Lotan, T. L. (2014). AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, *371*(11), 1028–1038.
72. E. Xylinas, M. Peyromaure (2012). Cancer de la prostate : traitements Elsevier Masson SAS, 18–560–A–14.

أطروحة رقم 19/205

سنة 2019

سرطان البروستاتا النقلي
تجربة المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 34 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/12/03

من طرف

السيدة شريفي علوي غيثة

المزداة في 07 /04 /1995 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان البروستاتا النقلي - الإخصاء - العلاج الهرموني - العلاج الكيميائي - البقاء على قيد الحياة

اللجنة

الرئيس	السيد محمد الفتوحى أستاذ في الأنكولوجيا الطبية
المشرف	السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
أعضاء	السيد طريق زيدي أستاذ مبرز في علم الأشعة
	السيد محمد سيناء أستاذ في مبرز علم التشريح المرضي
عضو مشارك	السيد أمين بازين أستاذ مساعد في علم المعالجة بالأشعة