

ANNEE:2018

THESE N° : 333

LES INDICATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE DANS LES TUMEURS DE LA PROSTATE: REVUE DE LITTERATURE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE LE:.....

PAR

**YASSINE BENHALLA
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

MOTS CLES: Tumeurs de la prostate-indications de la chimiothérapie

MEMBRES DU JURY

Mr.A.BELMEKI

Professeur d'Hematologie

PRESIDENT

Mr.A.JANANE

Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr.H.EN-NOUALI

Professeur de Radiologie

Mr.KEBDANI TAYEB

Professeur d'Oncologie

JUGES

Mr.M.OUKABLI

Professeur d'Anapathologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :



1962 -

1969 : Professeur Abdelmalek

FARAJ 1969 – 1974 : Professeur

Abdellatif BERBICH 1974 – 1981

: Professeur Bachir LAZRAK 1981

– 1989 : Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997 : Professeur Mohamed

Tahar ALAOUI 1997 – 2003 : Professeur

Abdelmajid BELMAHI 2003 – 2013 :

Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pédiatrie Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane

Médecine Interne – **Doyen de la EMPR**
Pathologie Chirurgicale



Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –

Doyen de la EMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Généraliste
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie

Chirurgie

Généraliste Pr. BENSOUDA Yahia
généraliste

Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacie

Ophthalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie –

Dir. du Centre National PV

Chimie
thérapeutique

V.D à la

pharmacie+Dir

du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Etud
Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la

EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrie
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Ahmed Urologie
Ophtalmologie



Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie

Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale



Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie-
Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation
Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie



Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUCHEANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane

Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane
Pr. AMEUR Ahmed
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz
Pr. BAMOU Youssef
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab

Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie

Traumatologie Orthopédie



Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed
 Pr. BOUGHALEM Mohamed
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed
 Pr. CHAGAR Belkacem
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre
 Pr. TARIB Abdelilah
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine
 Pr. ACHOUR Abdessamad
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi
 Pr. AMHAJJI Larbi
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine
 Pr. BENZIANE Hamid
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid
 Pr. ICHOU Mohamed
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar
 Pr. LOUZI Lhoussain
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha
 Pr. MRANI Saad
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef
 Pr. RADOUANE Bouchaib
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine
 Pr. SIFAT Hassan
 Pr. TABERKANET Mustafa
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq
 Pr. TANANE Mansour
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali
Pr. AGDR Aomar
Pr. AIT ALI Abdelmounaim
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie



Pr. BELYAMANI Lahcen
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae
Pr. BOUI Mohammed
Pr. BOUNAIM Ahmed
Pr. BOUSSOUGA Mostapha
Pr. CHAKOUR Mohammed
Pr. CHTATA Hassan Toufik
Pr. DOGHMI Kamal
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ENNIBI Khalid
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi
Pr. LAMSAOURI Jamal
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim
Pr. CHADLI Mariama
Pr. CHEMSI Mohamed
Pr. DAMI Abdellah
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir
Pr. NAZIH Mouna
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil
Pr. BELAIZI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie



Pr. BENCHEBBA Driss
Pr. DRISSI Mohamed
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek
Pr. EL OUAZZANI Hanane
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal
Pr. RAISSOUNI Maha

Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophthysiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed
Pr. BENSGHIR Mustapha
Pr. BENYAHIA Mohammed
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique 0.
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie



Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne

Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali

Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim
 faciale Pr. GHOUNDALE Omar
 Pr. ZYANI Mohammad

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Urologie
 Médecine Interne

● Enseignants Militaires

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED
 EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE
 HERRAK LAILA

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie



JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR
 SABRY MOHAMED
 SEKKACH YOUSSEF
 TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

● **Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
 AIT BOUGHIMA FADILA
 BEKKALI HICHAM
 BENAZZOU SALMA
 BOUABDELLAH MOUNYA
 BOUCHRIK MOURAD
 DERRAJI SOUFIANE
 DOBLALI TAOUFIK
 EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
 EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
 MOHAMMED
 FEJJAL NAWFAL
 JAHIDI MOHAMED
 LAKHAL ZOUHAIR
 OUDGHIRI NEZHA
 Rami Mohamed
 SABIR MARIA
 SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation EL MARJANY
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

● **Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem Dermatologie
 Tahri latifa Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE	Chirurgie Générale
EL ASRI FOUAD	Ophtalmologie
ERRAMI NOUREDDINE	O.R.L
NITASSI SOPHIA	O.R.L

● **ENSEIGNANTS - CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

PROFESSEURS / PRs. HABILITES



Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie –chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M’hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le

Service des Ressources Humaines



DÉDICACES

A ALLAH TOUT PUISSANT

Qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin.

*Je vous dois ce que Je suis devenu louanges et
remerciements Pour votre clémence omniprésence
et miséricorde.*



A MES CHERS PARENTS,

*A mon très cher père « jamal benhalla »,
Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez
transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour
vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement
sans limites que vous ne cessez de m'offrir... A ma très chère mère,
« yamina derouss » merci
pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent,
merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être
de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments
difficiles, pour votre courage et patience...
Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous
et mon immense reconnaissance.
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les
plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.
Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.*



A MA SŒURS IKRAM

*En témoignage de l'immense affection que je
vous porte, je vous dédie ce travail et vous
souhaite tout le bonheur
du monde pour vous et votre marie matchik*

A MES FRERES MAHDI ET NABIL

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours
de préparation, je vous dédie ce travail en
témoignage de mon amour et affection. Que dieu vous
protège*□

A MES GRANDS PARENTS,

Que Dieu vous accorde sa miséricorde.

A MES AMIES :

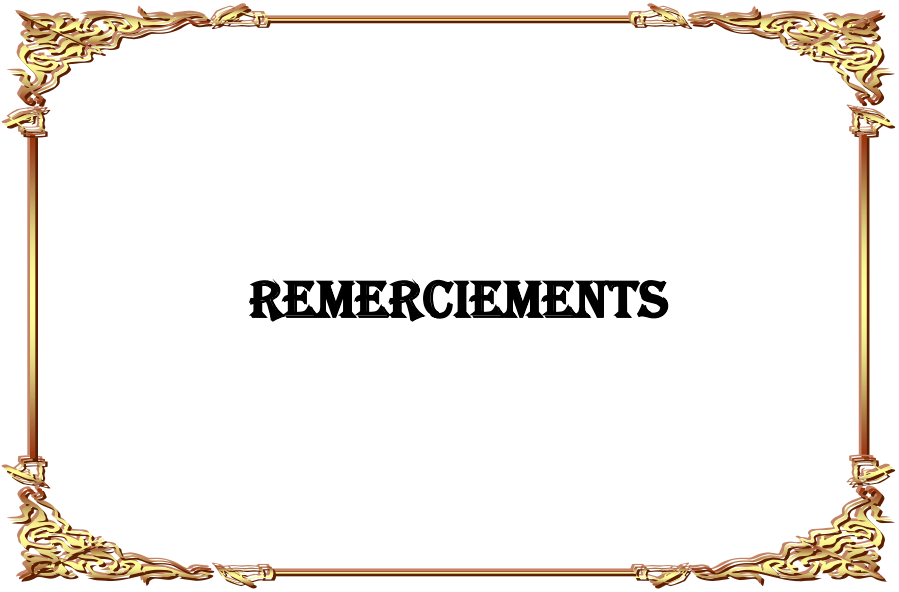
*SAFAE,TARIK,ZAKARIA,MASTAFA,SMAIL, et tous
ceux ou celles que j'aurais omis de citer*

Que dieu vous bénisse

**A TOUS MES MAITRES DE L'ENSEIGNEMENT
PRIMAIRE, DE L'ENSEIGNEMENT SE CONDAIRE , ET
DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR,**

En témoignage de mon affection et respect



A decorative rectangular frame in a gold and brown color scheme. The frame features ornate, symmetrical scrollwork and floral motifs at each of the four corners, connected by thin, straight lines. The overall style is elegant and formal.

REMERCIEMENTS

A notre maitre et président de jury
Monsieur le professeur Abdelkader BELMKI
professeur d'hematologie

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur,
nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos
étudiants et de profiter de votre enseignement
de qualité et de votre sagesse.*

*Que ce travail soit un témoignage de notre profonde
gratitude.*



**A notre maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Abdellatif JANANE
Professeur d'Urologie**

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous
avez déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence a
toutes les étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous
vous remercions pour vos efforts inlassables.*

Veuillez accepter ma profonde reconnaissance.



**A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le Professeur Tayeb KEBDANI
Professeur d'Oncologie.**

***Vous avez accepté de siège parmi notre jury.Ce geste
dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout
de votre souci du devoir envers vos étudiants.***

***Veillez accepter notre profonde reconnaissance et
admiration et nos remerciements les plus sincères.***



A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le Professeur Mohamed OUKABLI
Professeur d'Anatomopathologie

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse.*

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect
et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*

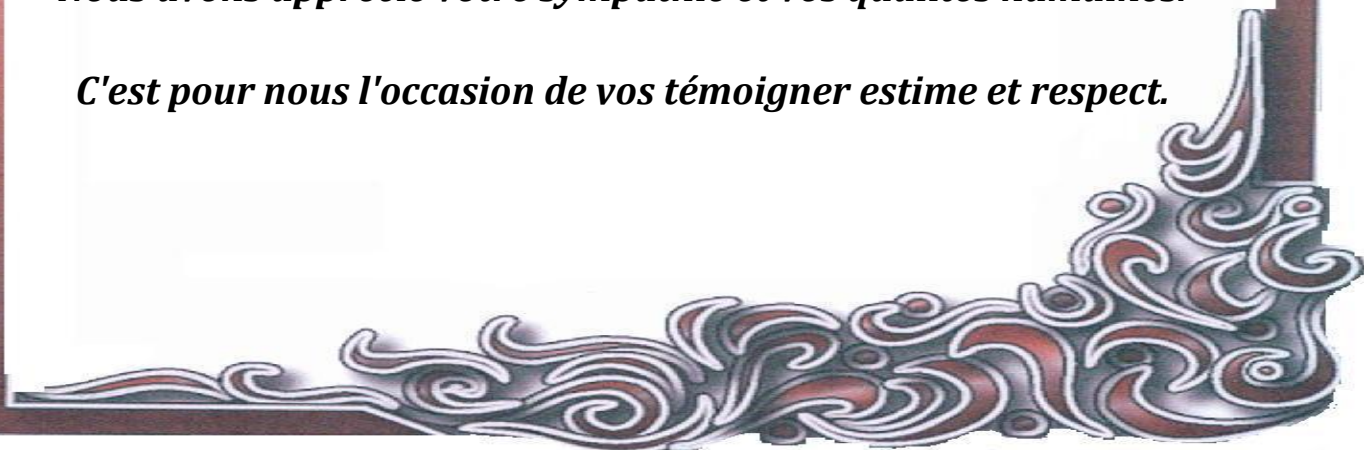


A notre professeur et juge de these
Monsieur le Professeur Hassan EN-NOUALI
Professeur de Radiologie.

*Nous sommes très sensibles a l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



LA LISTE DES FIGURES

Figure 1 : situation et morphologie de la prostate

Figure 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate

Figure 3 : Rapports anatomiques de la prostate

Figure 4 : Disposition zonale de la glande prostatique

Figure 5 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale

Figure 6: Anatomie zonale, selon Mac Neal

Figure 7 : coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques

Figure 8: coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques

Figure 9 : Vascularisation artérielle de la prostate

Figure 10: Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes
génitaux chez l'homme

Figure 11 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus
hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL
VERNET)

Figure 12 : embryologie de la prostate

Figure 13 : Les glandes tubulo-alvéolaires

Figure 14 : Coupe transversale de la glande prostatique

Figure 15: Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure
et apicale de la prostate

Figure 16: World age-standardized prostate cancer incidence by country
(rate per 100,000 men)

Figure 17: Incidence standardisée pour l'âge du CaP (année 2000)

Figure 18 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge
données SEER et NCI

Figure 19 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge
en 2009

Figure 20 : Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients
biopsiés

Figure 21 : Biopsies échoguidées par voie transrectale

Figure 22 : Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate

Figure 23 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re)
de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction
dans lequel est placée l'aiguille.

Figure 24 : Schéma de 12 biopsies

Figure 25 : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

Figure 26 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite

Figure 27 : Stade clinique

LA LISTE DES ABREVIATIONS :

ADK	: Adénocarcinome
AFU	: Association française d'urologie
ARN m	: Acide ribonucléique messenger
ASAP	: atypical small acinar prolifération
AUA	: American urologic association
BP	: Biopsie prostatique
CaP	: Cancer de la prostate
EAU	: European association of urology
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EEP	: Extension extra-prostatique
EMC	: Encyclopédie médico-chirurgicale
ERSP	: European Randomized Study of
C HAS	Screening for Prostate Cancer : Haute autorité de santé
HMI	: Hôpital Militaire d'instruction
MV	: Mohammed V
GS	: Score de Gleason
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
JL Faure	: Jean-Louis Faure
NCI	: National Cancer Institute
NFS	: Numération formule sanguine

PET scan	: Tomographie par Émission de :Positrons
PIN	: prostatic intra epithelial neoplasia
CaMHR	:Cancer Metastatique Hormono-Refraction
PHI	:Prostate Health Index
PLCO	:Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian
C. S. T.	:Cancer Screening Trial
PR	: Prostatectomie radical
PSA	: Prostate Specific Antigen
PSAV	: Vélocité de prostate speific antigen
PSAD T	: PSA Doubling Time
pT	: Stade anatomopathologique de la pièce opératoire
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTUP	: Résection Trans-urétérale de la prostate
RTE	: Radiothérapie externe
SEER	: Surveillance, Epidémiologie and :End Results Program
UICC	: Union internationale
TR	: Toucher rectal
USPS TF	: US preventive Services Task Force
VS	:Vésicules Séminales

SOMMAIRE :

Introduction.....	1
Partie II :Anatomie de la prostate	2
A.DESCRPTION DE L'ORGANE.....	2
1.Situation Et Morphologie Externe	2
2.Rapports Anatomiques Intimes De Glande Prostatique.....	3
3.Anatomie Zonale De La Glande Prostatique	4
B. la loge postatique.....	6
1.Le Fascia Prostatique Anterieure	7
2.Le Fascia Prostatique Lateral.....	7
3.Le Fascia Prostatique Posterieur Et Fascia Des Vesicules Séminale.....	7
C.VASCULARISATION -INNERVATION.....	9
1.Vascularisation Artérielle	9
2.Vascularisation Veineuse Et Drainage Lymphatique	9
3.Innervation	11
partie III: Histologie.....	12
partie IV	14
I. Epidemiologie:.....	14
A.Incidence	14
B.Age De Survenue Du Cancer De La Prostate.....	16
C.La Mortalite	17
D.Les Facteurs De Risque.....	18
1.Les Facteurs De Risque Etablie	18
a.L'age	18
b.Facteurs Familiaux Et Héredite.....	18
c.Facteurs Hormonaux	19
d.L'origine Ethnique Et Géographique	19
2.Les Facteurs De Risque Probable	19
II.Diagnostic.....	22
A.Etude Clinique.....	22
1.Les Signes Fonctionnels	22
2.Le Toucher Rectal	22
3.L'examen Clinique	23
B.Etude Paraclinique.....	23
1.Biologie.....	23
A.Dosage Du Psa Total Sérique.....	23
B.Rapport Psa Libre/Psa Total.....	24
C.Cinétique Du Psa:Vélocité Et Temps De Doublement	24
D.Psa Et Index Phi	25
E.Densite Du Psa	25
F. Score Du Psa.....	26
2.Les Biopsies De La Prostate	27
a. Indication.....	27
b. Modalités De Realisation.....	28

c. Shema De La Première Série De Biopsies	29
d. Schéma De Deuxième Série De Biopsies	29
e. Complications	31
f. Résultats Anatomopathologique	31
g. Le Score De Gleason	32
C.Diagnostic Positif	44
D.Bilan D'extension	44
E.Stadification Tumorale	47
Partie V:Les Traitements	51
A.Surveillance.....	51
B.Prostatectomie Totale	56
C.Radiothérapie (Rt) Curiethérapie	61
D.High Intensity Focused Ultrasound (Hifu).....	68
E.Cryothérapie	70
F.Traitement Focal	71
G.Hormonothérapie (Ht).....	73
H.Chimiothérapie Et Thérapies Ciblées	82
I.Médicaments Ciblant L'os.....	87
J.Immunothérapie.....	88
Partie VI:Suivi	89
Partie VII:Matériels Et Méthode- Résultats :.....	90
Partie VIII:Discussion:.....	91
A.Historique:Etude Swog9916 Et Tax 327.....	92
B.Eau 2017 :Cprm Et Chimiothérapie	100
Conclusion:	103
Resume	104
Abstract	105
Bibliographie.....	107

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.

وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.

وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.

وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.

وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.

وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .

وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .

وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

بكل ما أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

مؤشرات العلاج الكيميائي لسرطان البروستات

أطروحة:مراجعة علمية

قدمت و نوقشت علانية يوم

من طرف

السيد: يسين بنهلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:سرطان البروستات - مؤشرات العلاج الكيميائي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد:عبد القادر بلمكي (أستاذ في علم الدم)

مشرف

السيد:عبد اللطيف جنان (أستاذ في جراحة المسالك البولية)

أعضاء:

السيد:كبداني الطيب (أستاذ في علم الأورام)

السيد: حسن النوالي (أستاذ في طب الأشعة)

السيد : أوقبلي أحمد (أستاذ في علم التشريح الدقيق)

Introduction:

la chimiothérapie a une place reconnue dans les CPRCm, la mitoxantrone et le docetaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés. le docetaxel à la dose de 75mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10mg/J de prednisone représente le traitement standard des CPRCm. il entraîne une amélioration de la survie. la combinaison docetaxel avec le phosphate d'estamustine n'améliore pas la survie et entraîne plus de complications thromboemboliques.

Avant de proposer une chimiothérapie dans un CPR Cm, il est actuellement recommandé de disposer d'au moins deux augmentations successives du psa au-dessus de la référence antérieure.

le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement chez les patients asymptomatiques.

Le cabazitaxel à la dose de 25mg/m² tous les 21 jours représente le traitement standard de la chimiothérapie de 2^e ligne. il a montré une amélioration de la survie par rapport au mitoxantrone dans l'étude TROPIC.

Partie II: Anatomie de la glande prostatique

A.DESCRPTION DE L'ORGANE

La prostate est un organe musculo-glandulaire situé au carrefour des voies urinaires et spermatiques. Elle est d'une grande importance physiologique et pathologique. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction.

Elle a la forme d'une châtaigne, de consistance ferme et élastique. A la naissance la prostate est peu développée. Ce n'est qu'à la puberté qu'elle commence à s'accroître sous dépendance androgénique.

Chez l'adulte, elle mesure 25 à 30 mm de hauteur, 25 mm de diamètre antéro- postérieur, et environ 40 mm d'épaisseur. Elle pèse alors 20 à 25 grammes.

Avec le vieillissement, les modifications anatomiques de la glande prostatique sont parfois à l'origine de troubles urinaires responsables d'une altération de la qualité de vie.

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

1. Situation et morphologie externe :

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum arrière. De forme conique, elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur le plancher pelvien en contact étroit avec le muscle levator ani ou le muscle5 releveur de l'anus. Elle présente, une face antérieure et une face postérieure et deux faces latérales. La face postérieure, aplatie, comparable à un « cœur de carte à jouer » est divisée par un sillon médian vertical.

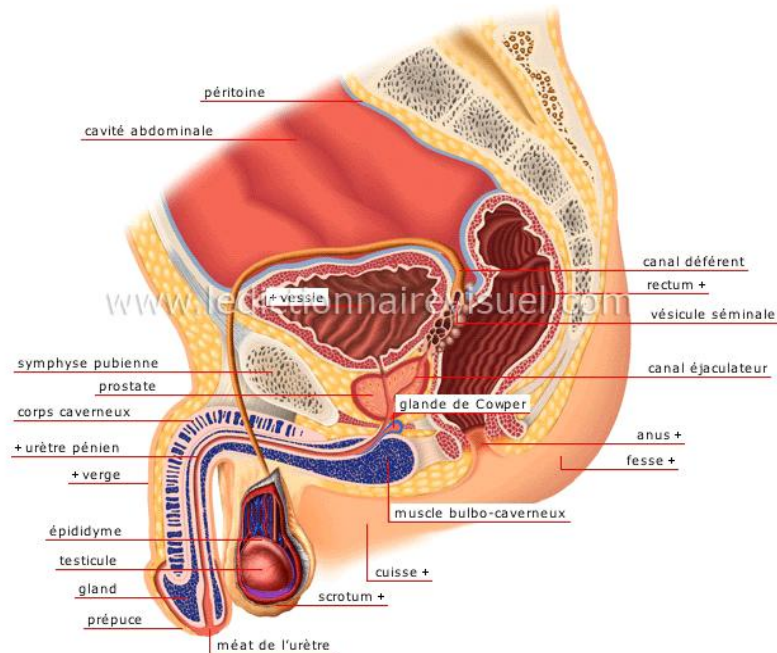


figure 1:situation et morphologie de la prostate

2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique :

La prostate est l'élément central du bas appareil urinaire. Elle entoure l'urètre prostatique dans son trajet depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié situé autour de l'urètre membraneux sous l'apex prostatique.

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun.(2)

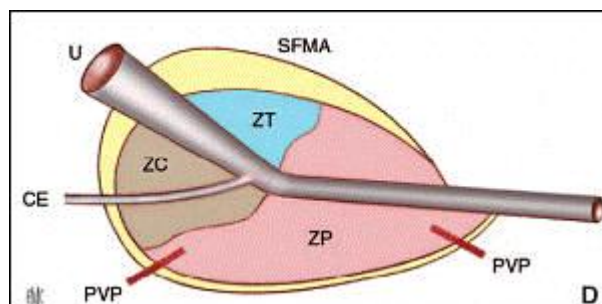


Figure 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate [3]

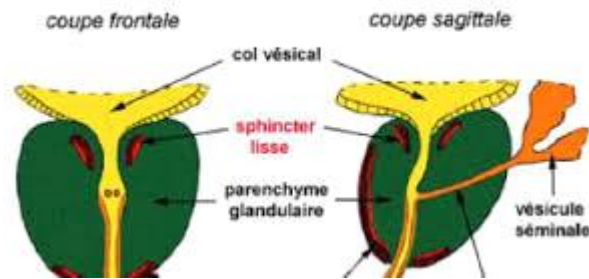


Figure3: Rapports anatomiques de la prostate[3]

Les canaux éjaculateurs traversent la prostate dans un plan parallèle à l'axe de l'urètre prostatique distal.

La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins.

3. Anatomie zonale de la glande prostatique

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. En 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968 [4,5].

L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [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.

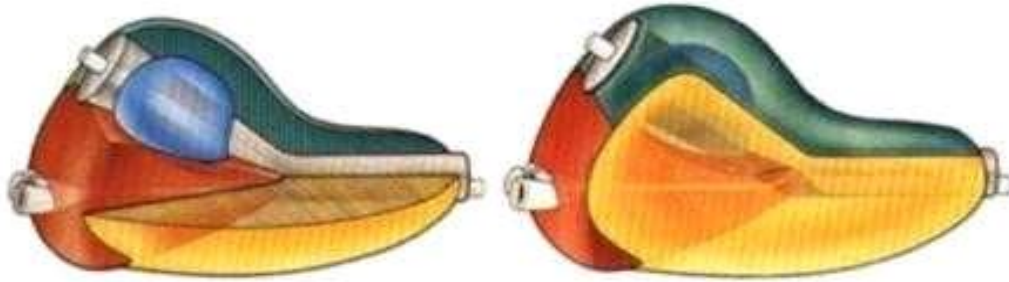


figure4:disposition zonale de la glande prostatique.(3)

- **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.

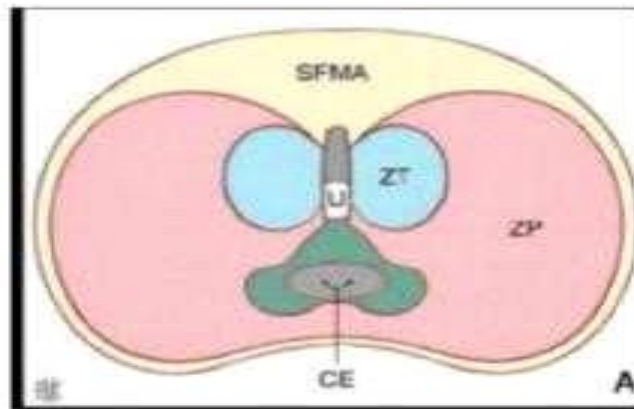


Figure 5 : anatomie zonale de la prostate en coupe transversale [3]

- **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 motanum.

- **La dernière zone :**

est le stroma fibro-musculaire antérieur développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

Cette description détaillée de la prostate est souvent simplifiée en une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique). Cependant, la classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies tel que : L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital, et que les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent au dépend de la zone fibro-musculaire antérieure [7].

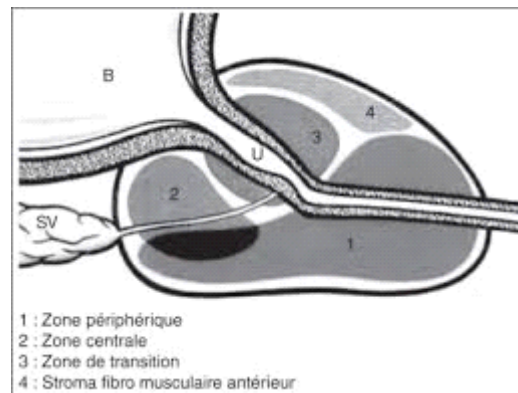


figure6:anatomie zonale, selon Mac et Neal

B.LA LOGE PROSTATIQUE;

La loge prostatique est formée par les fascias pelviens pariétal et viscéral, qui vont fusionner sous forme d'une structure linéaire blanchâtre dénommée arc tendineux du fascia endopelvien. Cet arc est préservé par certains auteurs au cours de la prostatectomie afin d'améliorer la continence.

On appelle fascia viscéral prostatique toute structure aponévrotique adjacente à la prostate, ce fascia est constitué de plusieurs feuillets fibreux, séparés par des éléments adipeux et vasculo-nerveux, recouvrant l'ensemble de la prostate [8]

1- Le fascia prostatique antérieur :

Il répond à la partie antérieure de la base prostatique et le complexe veineux dorsal par l'intermédiaire du tablier détrusorien.

2- Le fascia prostatique latéral :

Il s'étend de la surface antérieure de la prostate jusqu'au fascia pararectal en arrière. Il délimite avec le fascia du releveur de l'anus un espace contenant des éléments vasculo-nerveux moulés sur du tissu adipeux.

3- Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules Séminales:

Dénommé fascia du denonvilliers, il s'agit de 2 feuillets constitués d'un tissu élastique, collagénique et quelques fibres musculaires d'épaisseur variable. Il s'interpose entre le rectum et la prostate, constituant ainsi une barrière contre toute extension tumorale. Le fascia du denonvilliers est fortement dense sur sa portion supérieure, qui couvre la base prostatique et les vésicules séminales, puis s'amincit progressivement en allant vers l'apex pour se terminer au niveau du muscle recto-urétral.

À noter aussi que ce fascia fusionne médialement à la surface glandulaire, à la différence des extensions postéro-latérales qui sont lâches et peu adhérentes.

En bas : la loge prostatique répond à l'aponévrose périnéale moyenne, et le releveur de l'anus plus en dehors.

En haut: répond à la loge vésicale par l'intermédiaire du feuillet intervésicoprostatique.

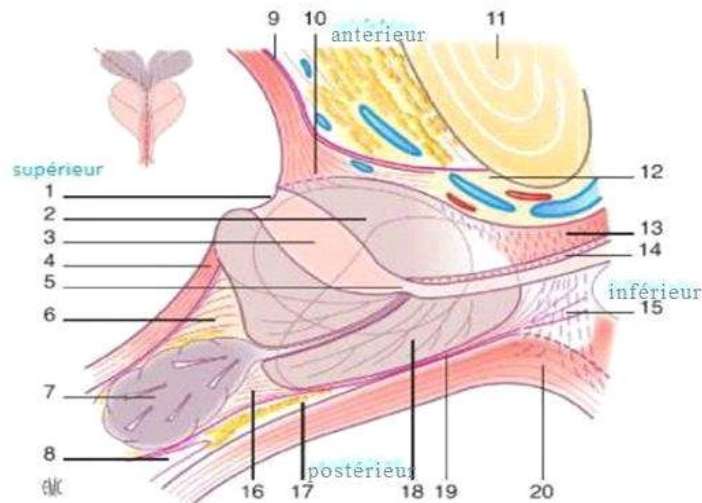


Figure Coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques. 1. Col vésical; 2. stroma fibromusculaire antérieur; 3. urètre; 4. paroi vésicale; 5. colliculus seminalis; 6. muscle vésicoprostatique; 7. vésicules séminales; 8. poche péritonéale inter-recto-vésicale; 9. fascia endopelvien viscéral; 10. tablier détrusorien; 11. symphyse pubienne; 12. complexe veineux dorsal; 13. sphincter strié; 14. sphincter musculaire lisse; 15. muscle recto-urétral (raphe médian); 16. fascia prostatique postérieur et des vésicules séminales (fascia de Denonvilliers); 17. espace prrectal; 18. zone périphérique; 19. fascia prostatique postérieur et des vésicules séminales (fascia de Denonvilliers); 20. paroi rectale.

Figure7 : coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques (EMC)

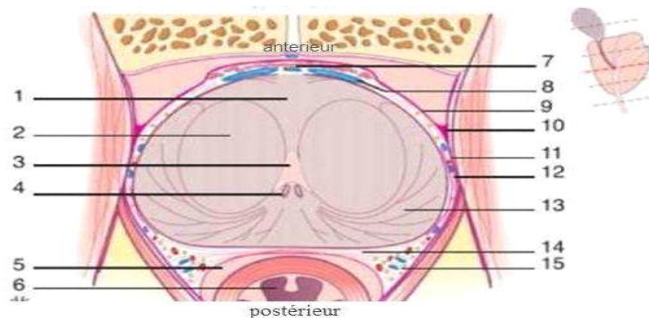


Figure Coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias péri-prostatiques. 1. Stroma fibromusculaire antérieur; 2. zone de transition; 3. urètre; 4. canaux ejaculateurs; 5. espace prrectal; 6. rectum; 7. tablier détrusorien; 8. complexe veineux dorsal; 9. fascia endopelvien viscéral; 10. arc tendineux du fascia endopelvien; 11. fascia du muscle élévateur de l'anus; 12. fascia prostatique latéral; 13. zone périphérique; 14. fascia prostatique postérieur ou fascia de Denonvilliers; 15. bandelettes neurovasculaires.

Figure 8 : coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques [9]

C.VASCULARISATION-INNervation:

1-Vascularisation artérielle :

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].

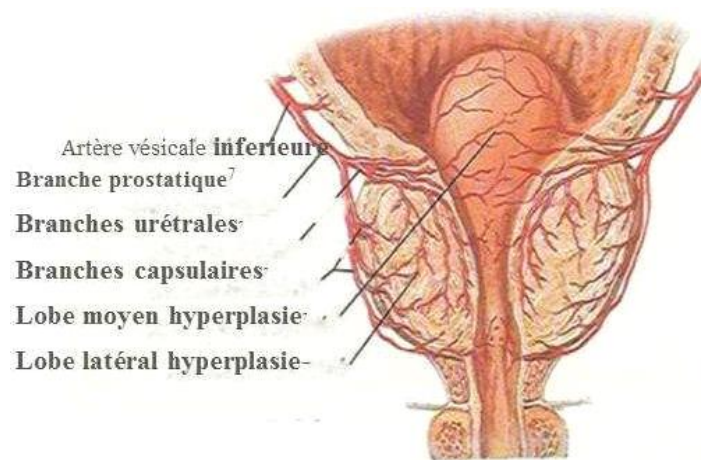


Figure 9 : Vascularisation artérielle de la prostate [10]

2- Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique:

Le retour veineux prostatique se fait par des veines qui se jettent dans le plexus veineux péri prostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI parcourant le fascia pré prostatique pour rejoindre les veines iliaques internes) et en plexus latéraux.

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 sacro pubiennes 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'au lymphonoeuds pudental situé sous le ligament sacroépineux.

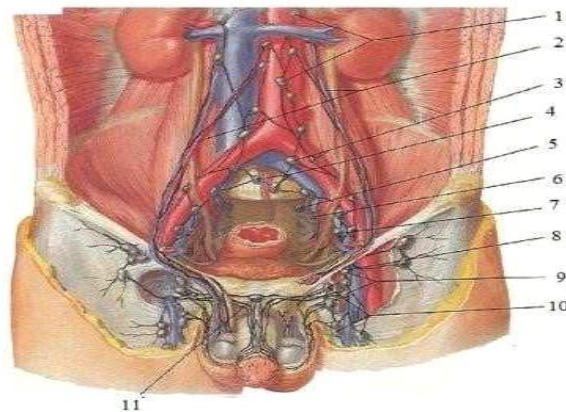


Figure 10 :Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme (atlas anatomie) [11]

- Nœuds pré-aortiques 7. Nœuds iliaques externes
- Trajets depuis les testicules 8. Nœud inguinal profond suprême
- Nœuds iliaques communs 9. Nœuds inguinaux profonds
- Nœuds du promontoire 10. Nœuds inguinaux superficielles
- Nœud sacral 11. Nœud presymphysaire
- Nœuds iliaques internes

3- Innervation :

L'innervation de la prostate et de l'ensemble des organes génitaux provient du plexus hypogastrique inférieur ou plexus pelvien, il est responsable des mécanismes de l'érection, de l'éjaculation et de continence urinaire.

Etalé sur la lame fibro-graisseuse intervésico-rectale, ce plexus reçoit des fibres sympathiques provenant des nerfs hypogastriques et des fibres parasympathiques dérivant des nerfs splanchniques. À noter qu'il a des rapports intimes avec la moitié supérieure des vésicules séminales qu'il faut prendre en considération au cours de l'intervention.

Le plexus pelvien va donner par la suite des rameaux nerveux pour la vessie, la prostate, les vésicules séminales et pour les canaux déférents, avant de se terminer en nerfs caverneux. Ces derniers vont cheminer sur le bord antérolatéral du rectum, dans le même plan frontal que la face postérieure de la prostate, jusqu'au diaphragme uro-génital qu'ils traversent accompagnés des artères et nerfs dorsaux de la verge pour pénétrer directement dans les corps caverneux.

Durant leurs trajets, les nerfs caverneux donnent des rameaux nerveux microscopiques vers la prostate. En per opératoire, ces fibres sont identifiées grâce aux éléments vasculaires qui les accompagnent. D'où leur appellation bandelettes vasculo-nerveuses.

La préservation de ces bandelettes peut être bénéfique en matière de résultat fonctionnel, mais ne doit en aucun cas engager le pronostic carcinologique par des marges chirurgicales positives.

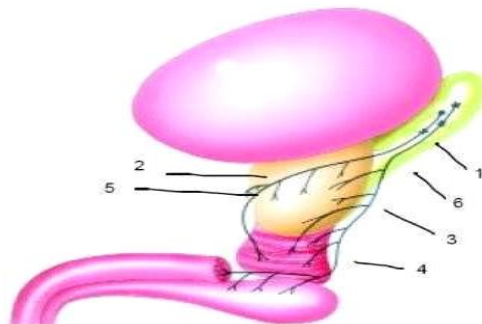


Figure II : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET) [11]

Partie III: Histologie

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comporte une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [15].

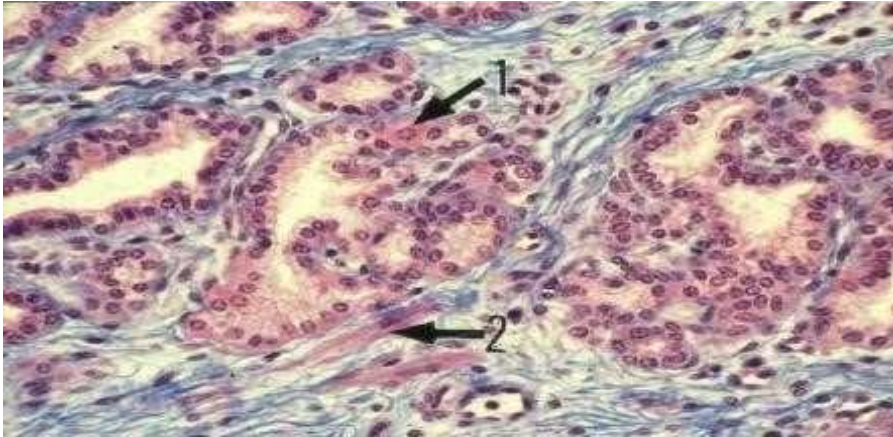


Figure13 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion.

- **La capsule prostatique :** épaisse et blanchâtre, il s'agit du tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibro-élastique. Cette couche est absente au niveau de l'apex.
- **Les glandes prostatiques :** environs 50 glandes tubulo-alvéolaires bordées par un épithélium bi-stratifié et qui possèdent chacune un canal excréteur qui s'ouvre dans l'urètre prostatique.
- **Le stroma myo-élastique :** caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif, le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est le plus élevé dans la zone périphérique et de transition et il est faible dans la zone centrale.

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

- **La zone centrale :** les glandes sont grandes, tapissées d'un épithélium papillaire entouré

d'un stroma peu dense, cette zone présente un stroma pauvre et n'est pas entourée de capsule, les fibres musculaires du stroma se continuent avec celle du fascia de Denonvilliers.

- **La zone périphérique** : ses glandes sont de petites tailles, sphériques, à épithélium lisse. Le stroma est plus dense et la capsule est d'une épaisseur de 0.5mm en moyenne.

- **La zone de transition** : les glandes sont de forme identique à celle de la zone de transition, mais sont moins nombreuses entourées d'un stroma plus dense.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono-dépendantes [15,87].

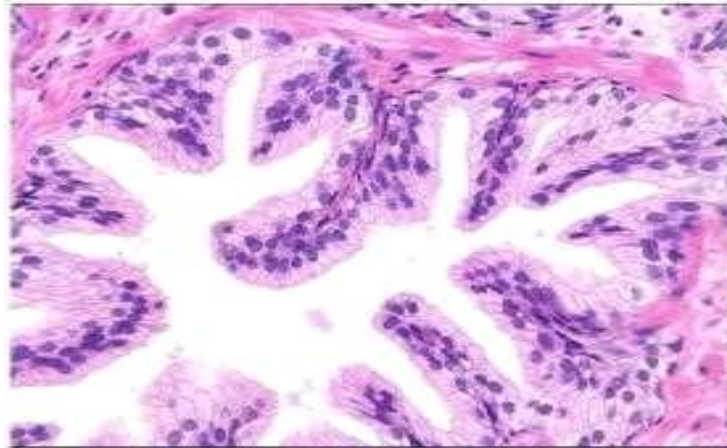


Figure 14 : Coupe transversale de la glande prostatique [16]

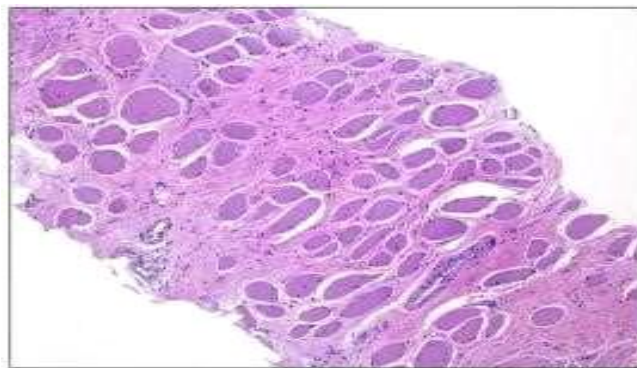


Figure 15 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate [16]*

Partie IV:

I.EPIDEMIOLOGIE:

Le cancer de la prostate est devenu, le long des décades du 2^{ème} millénaire, un véritable problème de santé publique ; Ce qui nous amène à préciser les principaux indicateurs et paramètres épidémiologiques de ce cancer .

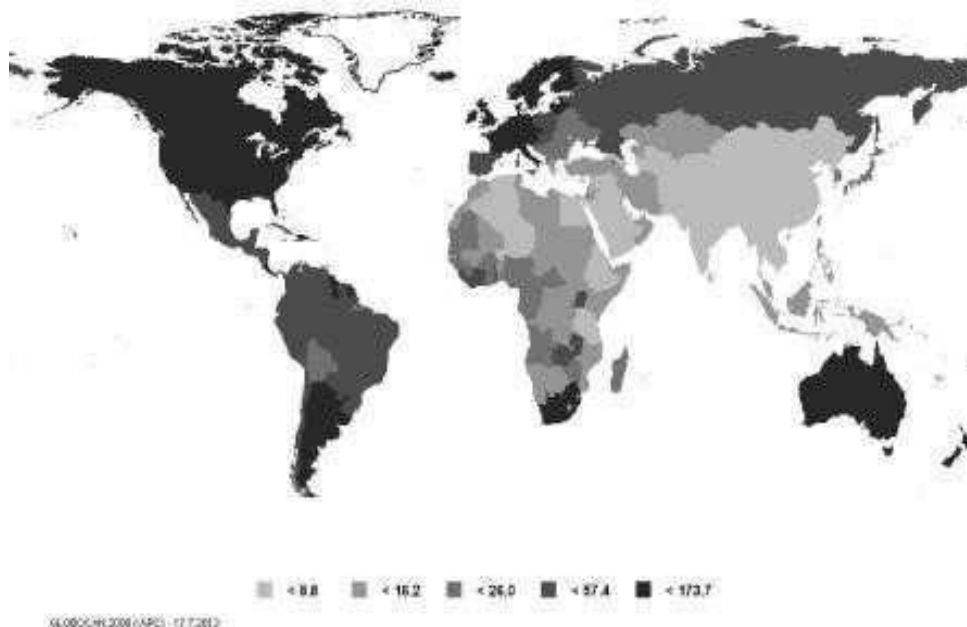


Figure 16: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men). [19]

A.Incidence:

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique, dans le monde, plus de 1.1 millions nouveaux cas de CaP par an étaient recensés en 2012 [19]. ce qui le place au deuxième rang des cancers masculins dont il représente 15%.

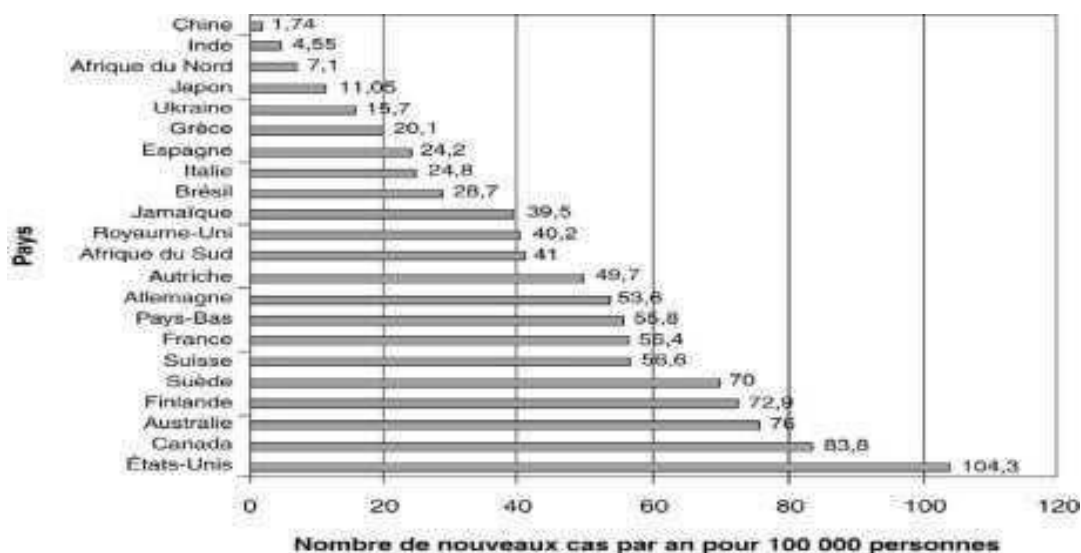


Figure 17 : Incidence standardisée pour l'âge du CaP (année 2017) (<http://www-dep.iarc.fr>).

La plus grande incidence est observée en Australie /New Zélande et l'Amérique du nord avec une incidence de 111.6/100000 et 97.2/1000000 respectivement, suivi de l'Europe de l'Ouest et l'Europe du Nord .Alors que la plus faible incidence est observée aux pays asiatiques.

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.

Actuellement, il est admis que le CaP est beaucoup plus fréquent chez la population de race noire. Une étude récente focalisée sur le profil épidémiologique de l'affection chez cette population a montré les résultats suivants : l'incidence dans L'Afrique subsaharienne est de 17.5/100000 variant

entre 59.7/100000 en Afrique de sud et 5.1/100000 au Niger. Cette incidence est largement faible par rapport à l'incidence dans la population afro-américaine

159.6 / 100000 habitants ou dans les Caraïbes 71.1/100000 où deux pays présentait l'incidence la plus élevé dans le monde la Martinique 174 et les îles Barbade 140/100000 [20].

Les données sur le CaP dans les pays du Maghreb sont rares. Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique [21,22].

Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'HMI Med V de Rabat. Elle avait comme objectif d'établir le profil épidémiologique des cancers de la prostate diagnostiqués dans le service. Cette série était la première à rapporter des caractéristiques locales de cette affection, sur un échantillon de 258 cas [23].

Sur une période de 6 ans, 258 patients sur 1070 avaient un adénocarcinome prostatique ce qui correspond à un taux d'incidence de 24,11%.

B.Age de survenue du cancer de la prostate :

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans [24,25].

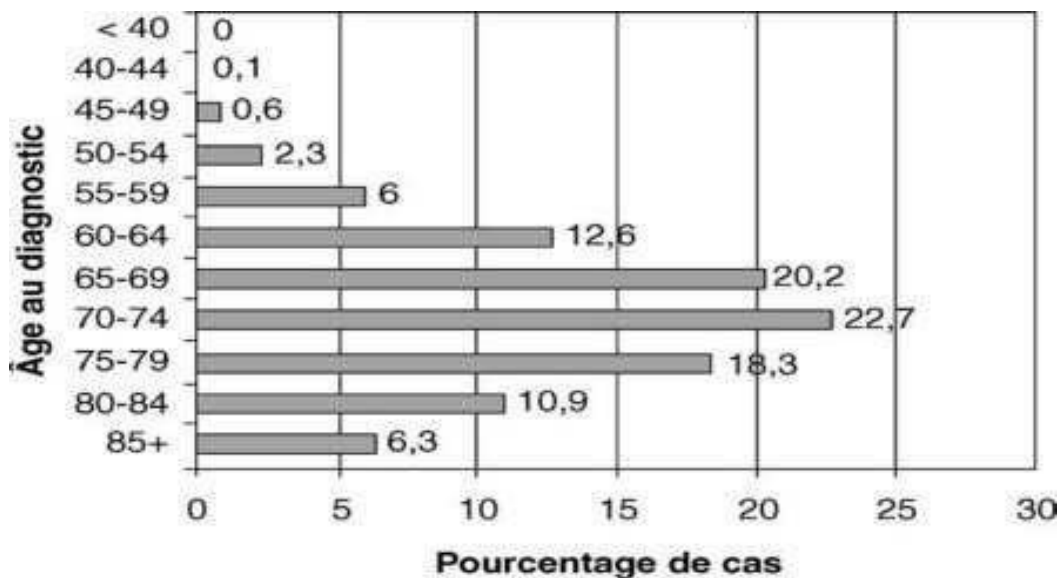


Figure 18 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge données SEER et NCI .

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans et la probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans [26].

Dans l'Afrique subsaharienne, l'âge moyen de diagnostic du cancer prostatique varie entre 68 au Sénégal et 70 ans dans l'Afrique de sud. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans l'Afrique du nord avec un âge moyen de 72.8 ans en Tunisie [27], et 71.4 ans en Egypte[28].

Au Maroc, et selon le registre du grand Casablanca, l'âge moyen est de 70.4 ans avec un taux d'incidence maximal au-delà de 75 ans.

C.La mortalité :

Le cancer prostatique est la sixième cause de décès par cancer dans le monde avec plus 258000 décès en 2008. La mortalité a varié entre un taux d'incidence à 3/100000 en Asie centrale et 26.3/100000 dans l'Amérique de sud. Passant par 15.4/100000 dans l'Europe du nord, 9.9/100000 dans l'Amérique du nord et 6.2 dans l'Afrique du nord [19].

La mortalité induite par le CaP est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence.

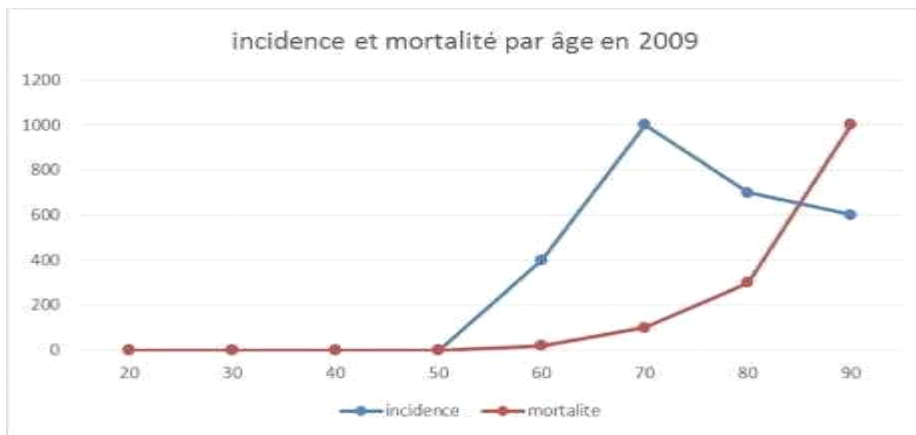


Figure19 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2017

D. Les facteurs de risque :

Malgré les progrès qui ont permis de mieux comprendre les mécanismes de développement des cancers, les causes du cancer de la prostate ne sont actuellement pas connues. Néanmoins, on a identifié des facteurs de risque qui semblent favoriser un cancer de la prostate [29].

L'âge constitue le premier des facteurs de risque de cancer de la prostate mais l'hérédité et l'exposition à certains produits joueraient aussi un rôle dans la survenue de la maladie.

1. Les facteurs de risque établis :

a. L'âge :

C'est le facteur de risque le plus important. Le cancer de la prostate est exceptionnel avant l'âge de 40 ans. Il est découvert le plus souvent après 70 ans

b. Facteurs familiaux et hérédité:

Dans certains cas, le cancer de la prostate semble être une véritable « affaire de famille ». Selon l'histoire familiale, un cancer de la prostate peut survenir sous trois formes :

La forme sporadique, c'est-à-dire non héréditaire. C'est la forme la plus répandue.

La forme familiale, c'est-à-dire lorsqu'il existe au moins deux cas de CaP chez des apparentés du premier degré (père, frère) ou du second degré (grand père, oncle). Cette forme familiale représente 20 % des cancers de la prostate.

La forme héréditaire, qui se définit par l'existence d'au moins 3 cas de CaP chez des apparentés du premier degré (père ou frère) ou du second degré, ou de 2 membres de la famille diagnostiqués avant l'âge de 55 ans. Cette forme héréditaire représente 5 % des CaP.

Des études sont en cours pour identifier les mutations génétiques favorisant le risque de survenue d'un cancer de la prostate.

A ce jour, plusieurs gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été étudiés mais aucune preuve les impliquant de façon certaine dans cette prédisposition n'a pu être mise en évidence de façon concluante .

c.Facteurs hormonaux :les androgènes

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

Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux.

Le cancer de la prostate a la particularité d'être hormonodépendant.

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale.

d.L'origine ethnique et géographique :

De nombreuses études ont montré que le nombre de cas de cancer de la prostate est beaucoup plus important dans les pays d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord. Alors que dans les pays d'Asie du Sud-Est on constate le contraire, l'incidence de ce cancer est faible.

Il a été établi que les hommes d'origine afro-antillaise ont un risque accru de développer un cancer de la prostate.

2.Les facteurs de risque probable :

Il est possible que l'ensemble des conditions de vie du patient puissent contribuer au développement d'un cancer de la prostate. Mais l'analyse de tous ces facteurs est extrêmement complexe.

a.Facteurs environnementaux :

Le cancer de la prostate répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié. Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type oestrogénique. Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de cancer de la prostate chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone .

b.Aliments à risque :

➤ La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température [31]. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linoléique) [32].

➤ Une consommation importante de lait et de produits laitiers, pouvant contribuer à des apports élevés en calcium, est associée de manière probable à une augmentation du risque de cancer de la prostate.

3.Les facteurs protecteurs :

➤ Une relation probable a été établie entre une diminution du risque de cancer de la prostate et la consommation de certains aliments .

➤ **Polyphénols du thé vert :**Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (*epigallocatechin-3-gallate* - EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement [33] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [34]. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

➤ **Phyto-estrogènes :**Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (*epidermal growth factor receptor*

[EGFR]) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [35].

➤ **Lycopène** : Présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur. La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à selon les études [36,37].

➤ **Sélénium** : Ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200 lg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer [38].

➤ **Vitamine E** : La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme pro apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [39,40].

II.Diagnostic:

Le plus souvent, le diagnostic du cancer de prostate se fait alors que le patient est asymptomatique.

A. Etude clinique :

1.Les signes fonctionnels :

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

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

2.Le toucher rectal :

Le toucher rectal doit être systématiquement réalisé même si le PSA est normal. Il permet de suspecter un cancer de la prostate de la zone périphérique.

Il peut donc être normal. L'aspect de la glande est apprécié. Il doit être recherché :

- ✓ Un nodule dur , irrégulier ,non douloureux (pas forcément en relation avec un cancer) ;
- ✓ Un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage.

Toute anomalie perçue au toucher rectal pose l'indication de la réalisation de biopsies de prostate.

3.L'examen clinique :

L'examen clinique s'attachera à rechercher d'autres signes évocateurs du cancer de prostate ou d'une complication :

- ✓ Palpation des fosses lombaires (contact lombaire ?) ;
- ✓ Œdème d'un des membres inférieurs ;
- ✓ Examen neurologique .
- ✓ Examen neurologique.

Le TR reste recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Un TR suspect (induration) est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA, sauf chez les patients dont l'espérance de vie est limitée.

B. Etude paraclinique :

1. Biologie :

a.Dosage du PSA total sérique :

Le PSA est une protéine de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate puisque d'autres pathologies comme l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'inflammation ou l'infection vont modifier le taux sérique. 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 :

- ✓ <3ng /ml pour les hommes de 50 à 60 ans ,
- ✓ <4ng /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 échoguidées.

La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4 ng/ml. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 % [41]. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés.

b.Rapport PSA libre /PSA total :

Le PSA peut dans le sang soit rester libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, la valeur seuil du rapport PSA L/T qui fait suspecter un cancer est le plus souvent de 15 % [41] La réalisation de ce test est en seconde intention chez des patients ayant un PSA supérieur à la normale et chez qui une première série de biopsies a déjà été réalisée.

c.Cinétique du PSA :vélocité et temps de doublement

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vélocité du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT). La PSAV correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/ml/an.

Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de

PSAV > 0,75 ng/ml/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages [41,42].

Le PSADT correspond à l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. Le PSADT est un facteur pronostique important, souvent utilisé chez les patients en cours de surveillance ou présentant une récurrence biologique après traitement curatif. Plus le PSADT est court, plus la maladie est considérée comme agressive et à risque de progression. Le calcul du PSADT se fait à partir de nomogrammes, le plus utilisé étant celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [42].

En ce qui concerne le cancer de la prostate, et avant la période diagnostic de la maladie, l'augmentation du PSAV de 2 ng/ml/an serait un facteur de gravité et de risque de récurrence précoce de la maladie après prostatectomie.

d.PSA et index PHI :

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées, comme le proPSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage de ces différentes formes de PSA pourrait avoir un intérêt discriminant en association avec le PSA total et libre [43]. Cependant, ces dosages sont coûteux, ne sont disponibles que dans certains centres et restent en cours d'évaluation.

L'index PHI intègre différents paramètres (taux de PSA total et libre) et la mesure du proPSA qui augmente en cas de cancer de la prostate [43]. Plus l'index PHI est élevé, plus le risque d'avoir un cancer de la prostate augmente.

L'index PHI serait également corrélé à l'agressivité tumorale [44,45].

e.Densité du PSA :

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

f.Score PCA3 :

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

Un score supérieur à 35 serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies. Des résultats prometteurs ont été rapportés pour la détection du cancer avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA [46].

Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de

biopsies négatives : le score PCA3 serait supérieur aux autres marqueurs (PSAT, PSAL/T et PSAV) pour réduire le risque d'une seconde série inutile [47]. Ce bénéfice disparaissait à partir de deux séries de biopsies négatives. Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique courante, car il est coûteux, peu diffusé et son bénéfice clinique reste à définir.

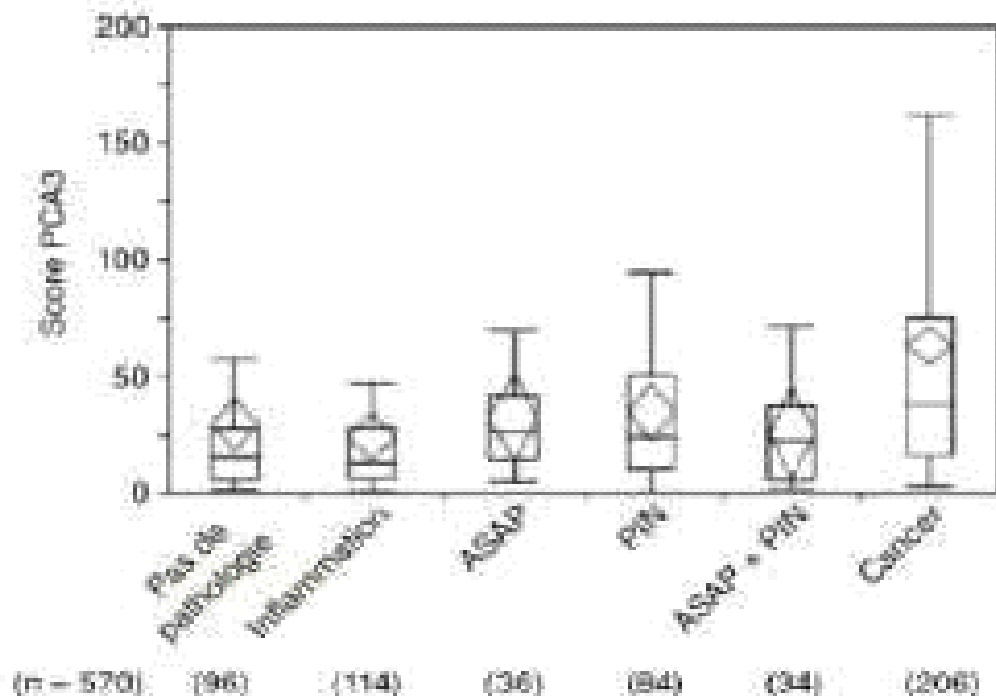


Figure20 : Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés .

2. Les biopsies de la prostate :

a. Indication :

les biopsies sont le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate. Elles sont donc indiquées en cas de suspicion de cancer sur le toucher rectal ou en cas de progression ou d'élévation du taux de PSA.

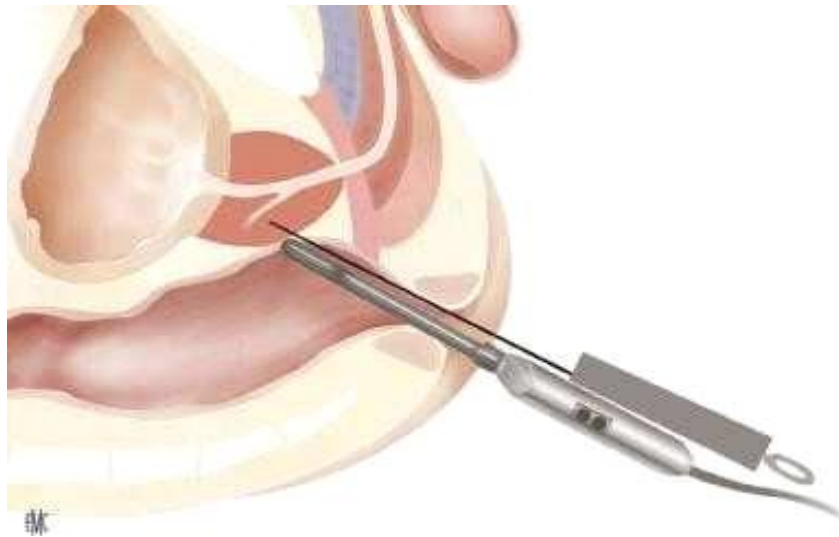


Figure 21 : Biopsies échoguidées par voie transrectale [48].

Elles permettent de faire le diagnostic de cancer mais aussi de préciser son agressivité par plusieurs paramètres :

- ✓ Le score de Gleason (degré de différenciation du cancer) ;
- ✓ Le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées ;
- ✓ La longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies ;
- ✓ La longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies ;
- ✓ L'infiltration ou l'envahissement de la capsule et des espaces périprostatiques.

b.Modalités de réalisation :

L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies.

La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire.

Un ECBU est réalisé en cas d'antécédent ou de suspicion d'infection urinaire. Les biopsies sont réalisées par échoguidage, par voie transrectale, sous anesthésie locale (ou rarement générale), sous antibioprophylaxie et après lavement rectal. (prise unique de fluoroquinolones de 2ème génération (deux comprimés à 200 mg) par voie orale) Le patient est en décubitus latéral gauche ou en position gynécologique, l'examen commence par un toucher rectal suivi d'un contrôle échographique afin de repérer la prostate en coupe sagittale et frontale et analyser son échostructure.

Ensuite le pistolet automatique est introduit, mais le déclenchement ne doit se faire qu'après optimisation de l'angle de prélèvement.

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies [49].



Figure 22 :Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate. Sonde d'échographie avec guide de ponction (A). Aiguille de ponction avec pistolet automatique (B).

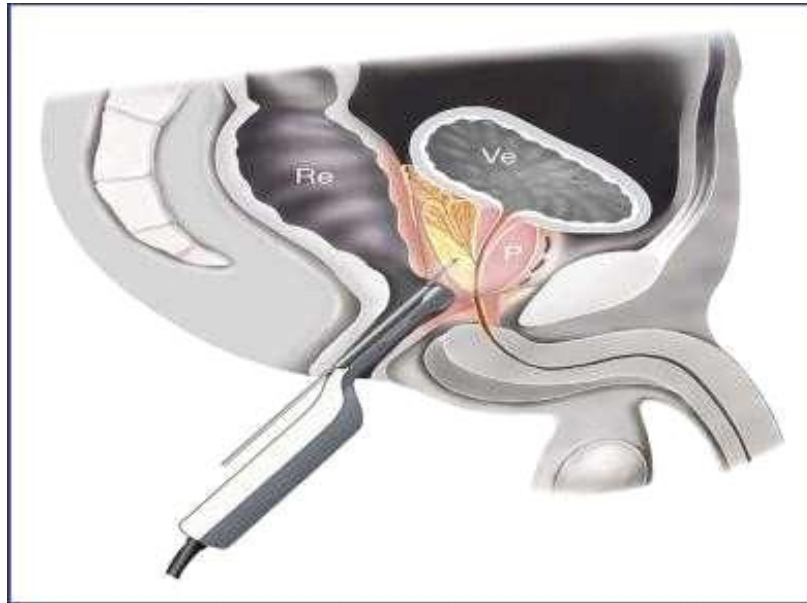


Figure 23 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Ve : vessie.

c. Schéma de la première série de biopsies :

En l'absence d'anomalie clinique (stade T1c) ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma à 12 prélèvements est recommandé.

Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. Lorsque le TR et le PSA sont suspects d'un cancer localement avancé, étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique > T3b) et de maladie très évolutive, le nombre de biopsies peut être réduit et un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant [49].

d. Schéma de la deuxième série de biopsies :

En cas d'atypie : ASAP ou de doute diagnostique sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois. [41]

Dans cette situation, le taux de détection du cancer par la deuxième série de biopsies est d'environ 40 %.

En cas de lésions isolées de PIN de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée, sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un schéma à 12 biopsies, s'il existe une augmentation persistante du PSA ou si une anomalie apparaît au toucher rectal. [41]

Le délai entre les séries de biopsies et le schéma de la deuxième série ne sont pas définis. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur, la deuxième série doit inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition [41] en plus du schéma standard des 12 biopsies.

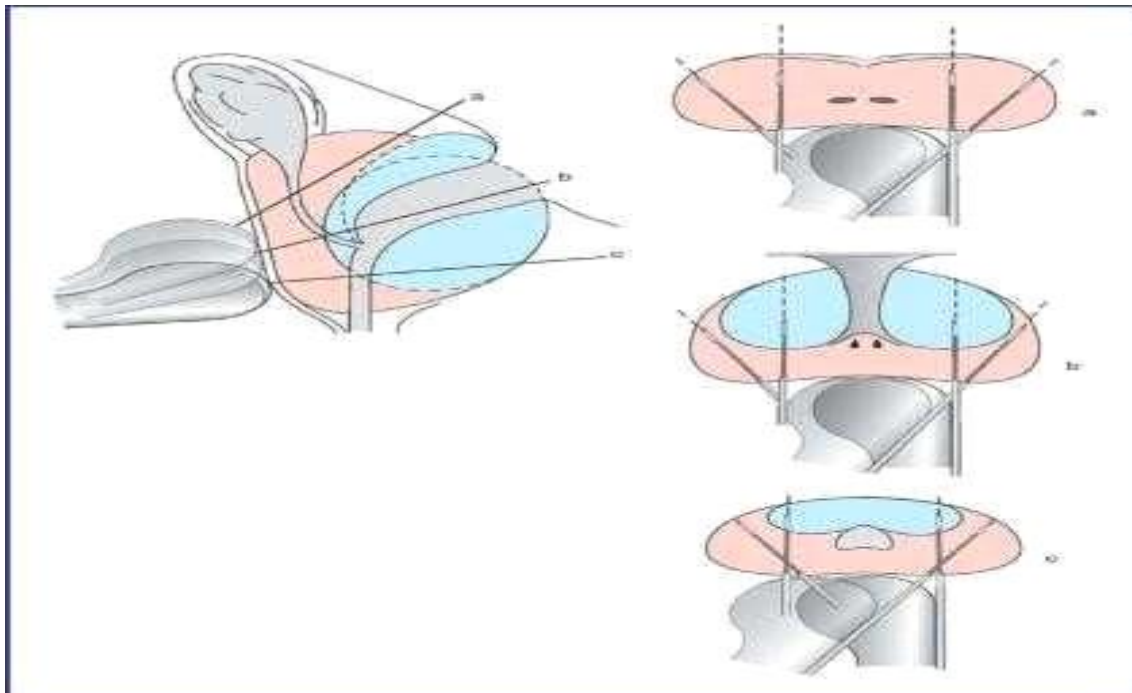


Figure 24 : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les prélèvements se font au niveau de chaque secteur postérieur, à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate, (site médiolobaire) et latéralement (site latéral), suivant l'axe postéro antérieur de la sonde, oblique vers le haut. La sonde est tournée de 180° sur son axe pour biopsier le lobe controlatéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en rose). Les biopsies médiolobaires prélèvent la zone périphérique et la zone de transition antérieure (en bleu).

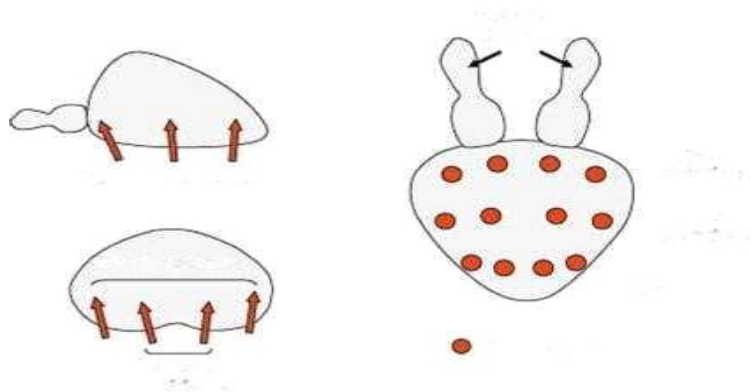


Figure 25 : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

e.Complications :

Le patient doit être informé des risques liés à la réalisation de biopsies :

- Rétention d'urine ;
- Douleurs perennials ;
- Malaise vagal ,hypotension ;
- Prostatite aiguë (2 % des biopsies), septicémie, décès par choc septique complications hémorragiques (urétrorragie, rectorragie, hémospemie, hématurie) en particulier chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.

f.Résultats anatomopatologique:

Le diagnostic de cancer se fait devant des anomalies architecturales et cytologiques prédéfinies ou des critères immun histochimiques en cas de doute.

L'anatomopathologiste doit renseigner aussi sur la longueur de chaque carotte biopsique, le nombre des biopsies positives et leur siège, la longueur du foyer tumoral et le score de Gleason, à noter qu'il est toujours > 4 du fait de l'exiguïté des fragments obtenus et du risque de sous-estimation du score.

Aussi, l'existence d'une extension extracapsulaire ou engainement périnerveux sont des facteurs prédictifs de cancer localement avancé et doivent être mentionnés [49].

En absence de cancer, il faut préciser la nature du tissu prostatique analysé, notamment la présence de foyers de PIN de haut grade ou des foyers de prostatite.

Selon les recommandations de l'AFU 2010, la présence d'atypie cellulaire sans foyer carcinomateux décelable doit faire pratiquer une deuxième série de biopsie, comportant 4 à 6 prélèvements additionnels au niveau de l'apex antérieur et de la zone transitionnelle en plus du schéma standard à 12 biopsies[49].

g.Le score de Gleason :

g1.definition:

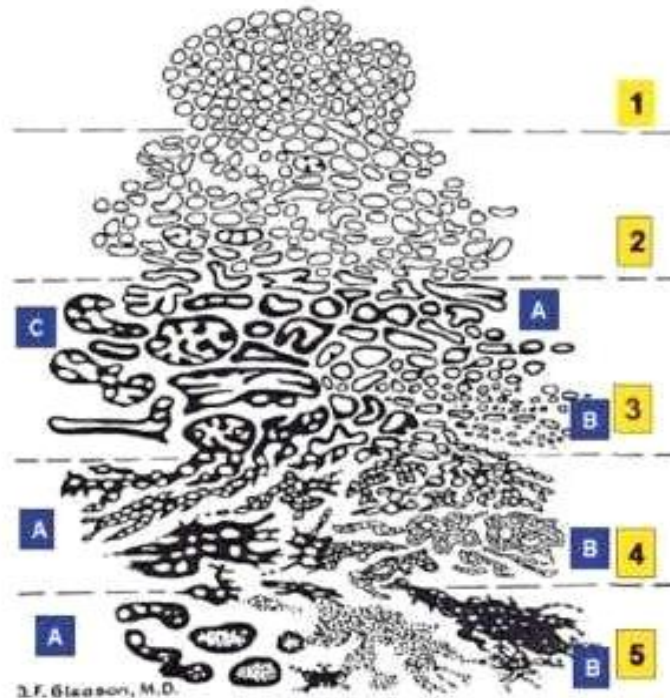
Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour le cancer de la prostate est la classification de Gleason. Elle a été mise au point initialement par Donald Gleason en 1960 [81] et modifiée à de multiples reprises depuis. Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur cancéreuse de la prostate et à évaluer la probabilité qu'elle se propage. La classification de Gleason est utilisée seulement pour les adénocarcinomes, le type de tumeur de la prostate le plus courant.

La classification de Gleason a été modifiée en 2005 au cours de la conférence de l'ISUP [82]. Elle reflète jusqu'à quel point la structure du tissu tumoral diffère de la structure du tissu prostatique normal. Elle repose sur une échelle de notations de 1 à 5 (mais les notations 1 et 2 ne sont plus utilisées). On a recours à cette échelle pour décrire la structure du tissu prostatique cancéreux et le modèle de croissance des cellules cancéreuses lorsqu'on les observe au microscope.

Dans une même tumeur, on peut observer des territoires correspondant à un, deux ou plusieurs grades. Il est conseillé d'exprimer le score de Gleason en indiquant clairement qu'il s'agit de la somme de deux grades. *Un score de Gleason $4 + 3 = 7$ indique la coexistence de territoires de grade 3 et de territoires de grade 4.*

Si le cancer ne comporte que des aspects d'un seul grade, il faut doubler le chiffre : par exemple Gleason 2 + 2=4

g2.Description de la classification de gleason :



La classification de Gleason s'établit en observant le tableau de référence dessiné par Gleason.

Figure 38 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason ainsi que les sous classifications à l'intérieur des grades [83] .

Un seul aspect caractérise les grades 1 et 2 et plusieurs aspects caractérisent les grades 3, 4 et 5.

GRADE 1

Il s'agit d'une prolifération de glandes néoplasiques régulières, simples, bien dessinés, arrondies, étroitement regroupées. Au faible grossissement, le cancer forme un nodule bien arrondi.

GRADE 2

Les glandes ont le même aspect que dans le grade 1. Glandes simples, arrondies, plus dispersées.

En règle, on peut dire qu'entre deux glandes, il y aurait à peine d'espace pour une autre glande

En pratique, le grade 1 n'est jamais observé, en revanche le grade 2 est fréquent et s'observe essentiellement sur les copeaux de résection Transurétrale de prostate.

GRADE 3

- **3A**

Glandes simples, généralement de moyenne taille, de forme et d'espacement irréguliers.

- **3B**

Glandes simples, généralement de petite taille, de forme et d'espacement irréguliers.

- **3C**

Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers

Le grade 3 est très fréquemment rencontré, tant sur les biopsies que sur les copeaux de résection.

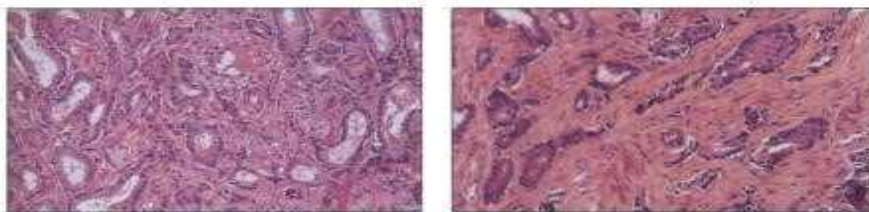


Figure 39 : Gleason grade 3 : tubes tortueux, bifurqués séparés les uns des autres

GRADE 4

- **4A**

Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.

- **4B**

Glandes fusionnées faites de cellules claires, Massifs et cordons irréguliers.

Aspect « d'hypernéphrome ».

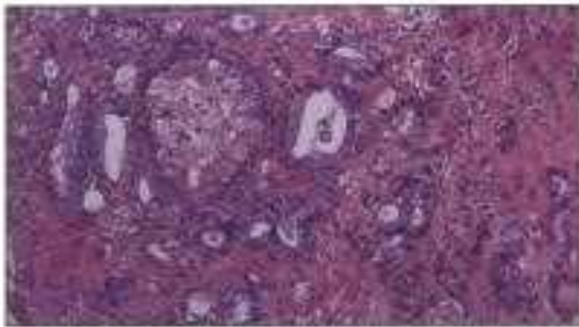


Figure 40 : Grade 4: glandes tendant à fusionner complet



Figure 41 : glandes fusionnées et massif

GRADE 5

- **5A**

Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable avec nécrose centrale « comédocarcinome ».

- **5B**

Prolifération cellulaire anaplasique.

Dans la pratique, les aspects de grade 5 sont observés Lorsque les tumeurs sont en phase d'échappement au traitement hormonal.



Figure 42 : Grade 5 : aspect de comédocarcinome



Figure 43 : Passage du grade 2 au grade 3 glandes claires de grade 2 et des plus espacées de grade 3

Figure 44: passage du grade 2 au grade 4 : et des glandes bien séparées de grade 2 glandes coalescentes de grade 4



Figure 45 : passage du grade 3 au grade 4 : Les glandes en tendance à fusionner

Figure 46 : Association de grade 3 et 4 : petits tubes épars autour de larges canaux avec prolifération intracanalair

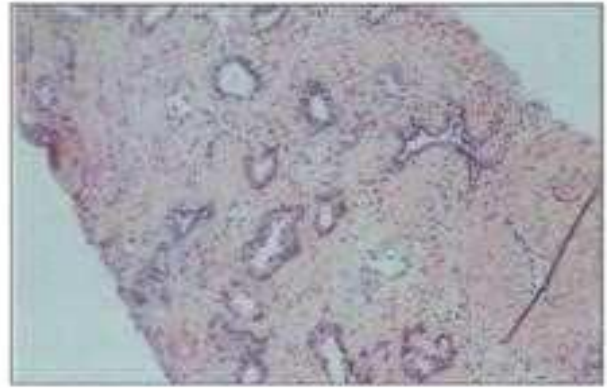


Figure 47 : glandes bien individualisées les unes des autres mais restant proches : 2+2

Figure 48 : glandes espacées : score 3+3

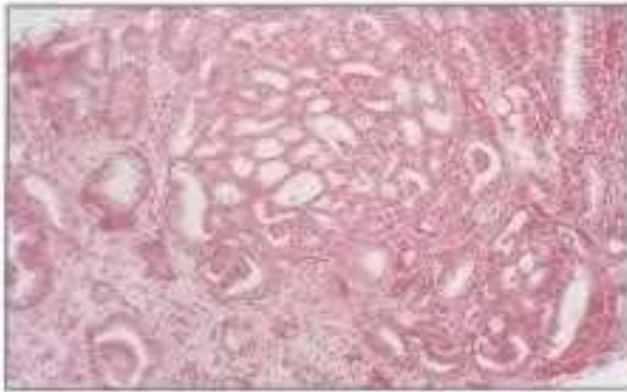


Figure 49 : Glandes espacées et fusionnées : 3+4

Figure 50 : Glandes fusionnées et des massifs cribriformes : 4+4

g3. Gleason : pourquoi une reactualisation en 2005 ?

Le système de grading proposé par Gleason en 1966 demeure, plus de 40 ans après son utilisation princeps, un outil de communication indispensable entre les urologues et les pathologistes. Cet outil qui nécessite un apprentissage de la part du pathologiste a subi des évolutions et des modifications, la dernière en date étant celle de 2005 par l'ISUP [84].

Actuellement, les carcinomes prostatiques n'ont plus rien à voir avec ceux découverts en 1966 :

À cette époque, le dépistage basé sur le dosage des PSA n'existait pas et la réalisation des biopsies n'était pas celle d'aujourd'hui.

En 1966, la chirurgie de la prostatectomie radicale réservée à certaines équipes était considérée comme une intervention chirurgicale à haut risque. L'analyse histologique des pièces de prostatectomie était différente, les prostates n'étaient pas incluses en totalité et les différents foyers tumoraux n'étaient pas individualisés. L'immunohistochimie n'existait pas et les marqueurs des cellules basales n'étaient pas connus. Les variantes des carcinomes prostatiques (cellules spumeuses, mucineux, cellules indépendantes, gloméruloïde..) n'étaient pas encore individualisés.

C'est pour ces raisons que certains aspects du schéma original du système de Gleason ont été modifié

g4. Les principales modifications en 2005

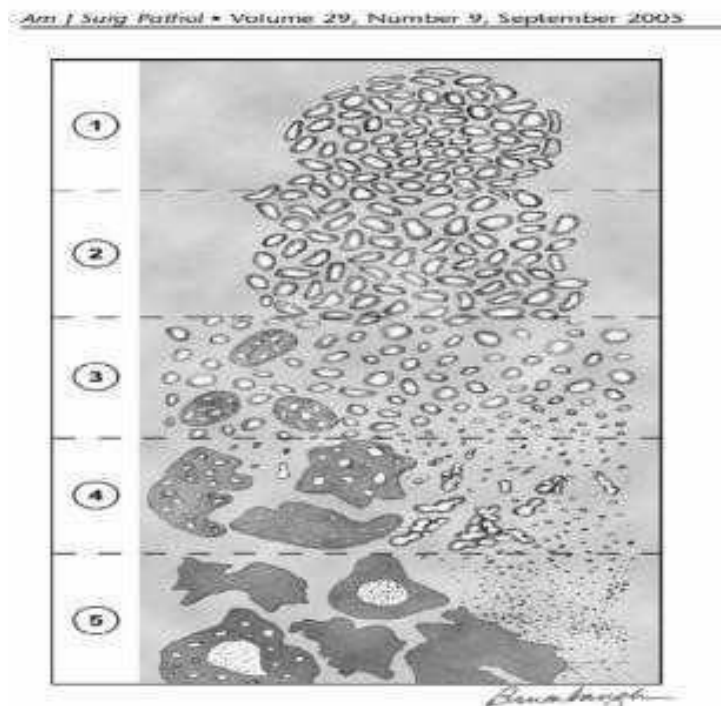


Figure51: schéma du grade de Gleason modifié.

En 2004, sous l'impulsion de l'OMS, un groupe de 91 pathologistes ont participé à une enquête sur les critères du score de Gleason et en 2005 à l'USCAP de San Antonio, l'ISUP a rassemblé 70 pathologistes afin d'obtenir un consensus sur l'interprétation du score de Gleason [42,84]. Au cours de cette réunion de consensus, certains points ont été précisés :

Le grade 1 correspond actuellement à des foyers d'adénose ou d'hyperplasie adénomateuse atypique, le grade 3 est caractérisé par des carcinomes prostatiques d'architecture cribriforme sont actuellement reconnus comme des carcinomes de grade 4. La présence de cellules tumorales isolées ou de travées glandulaires initialement proposées comme de grade 3 sont actuellement considérées comme étant de plus haut grade.

Le grade 4 se définit par la perte des glandes et/ou par la fusion des glandes. Une des controverses du grade 4 est la perte des structures glandulaires. La persistance de glandes de petites tailles non fusionnées, mais présentant encore des lumières glandulaires, ne doit pas être interprétée comme étant de grade 4 mais de grade 3[82,84].

Cela donc permet de définir l'agressivité des tumeurs entre :

- les tumeurs de score de Gleason 6 (3+3) :tumeurs peu différenciées et peu agressives ;
- les tumeurs de score de Gleason 7 (3+4 ou 4+3) moyennement différenciées :
- dans cette catégorie,les tumeurs de score de Gleason 4+3 sont plus agressives que les tumeurs de score 3+4 ;
- les tumeurs regroupent les tumeurs de score de Gleason 8-9-10 :tumeurs très indifférenciées et très aggressive.

g5. Comment établir le score de gleason apres 2005?

Ce score de Gleason s'applique à tout tissu tumoral prostatique mais le mode de recueil de ce tissu donne lieu à une constitution différente de ce score :

➤ Sur les biopsies de prostate, qui ne reflètent qu'une partie de la glande prostatique, le score de Gleason représente la somme des deux grades les plus largement représentés. Le premier chiffre correspond au contingent majoritaire.

En présence d'un seul grade, on double le chiffre du grade. En présence de deux grades, le grade le plus faible est ignoré. Ainsi, le score pour une biopsie comportant 98 % de grade 4 et 2 % de grade 3 sera de score 8 (4 + 4). Seule la présence d'un contingent tertiaire agressif, même inférieur à 5 % du volume tumoral doit être prise en compte. Une biopsie avec 98 % de grade 3 et 2 % de grade 4 aura un score de Gleason de 7 (3 + 4).

➤ Sur la pièce de prostatectomie totale où l'ensemble du tissu prostatique est analysé, le score de Gleason est calculé comme la somme des grades des deux foyers les plus représentés, en cas de plus de trois grades, les recommandations sont de ne pas remplacer le contingent secondaire, par le contingent tertiaire, mais de le mentionner. Par exemple : Gleason 4+3=7 avec contingent de grade 5 éventuellement en précisant son pourcentage relatif.

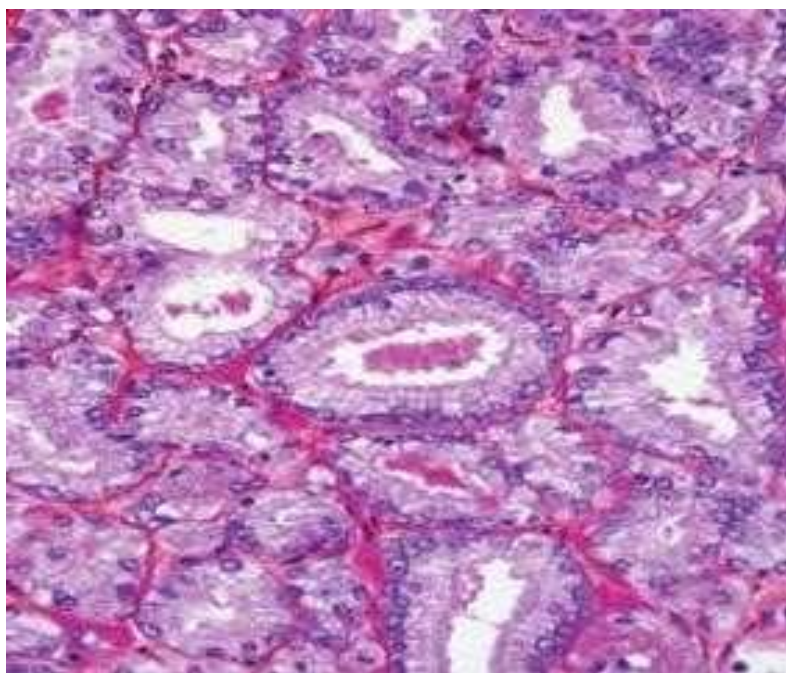


Figure52 : bien différencié : score 2+2

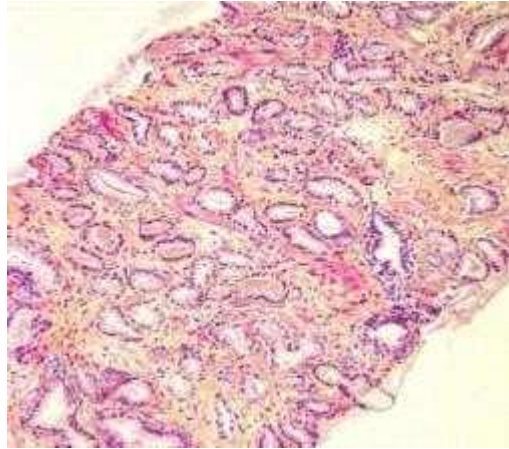


Figure53 : Moyennement différencié score 3+3

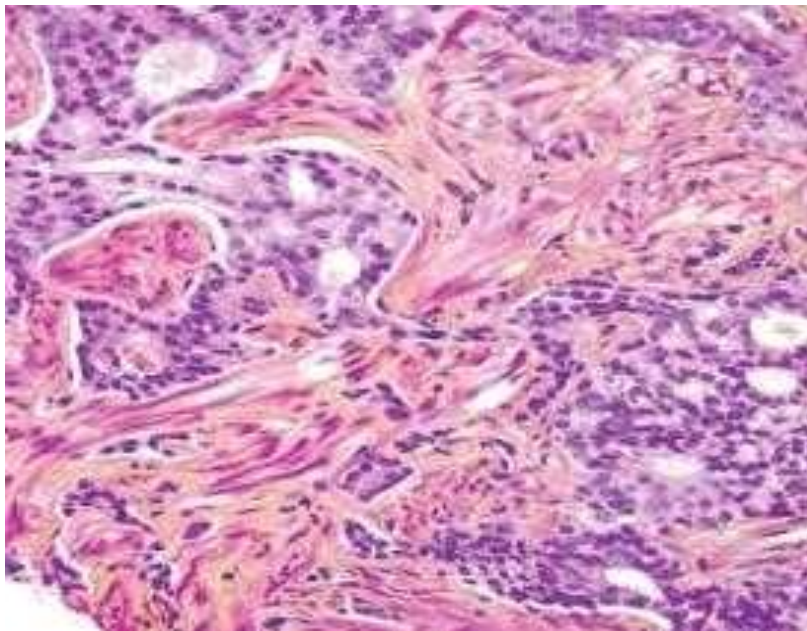


Figure54 : Peu différencié score 4+4

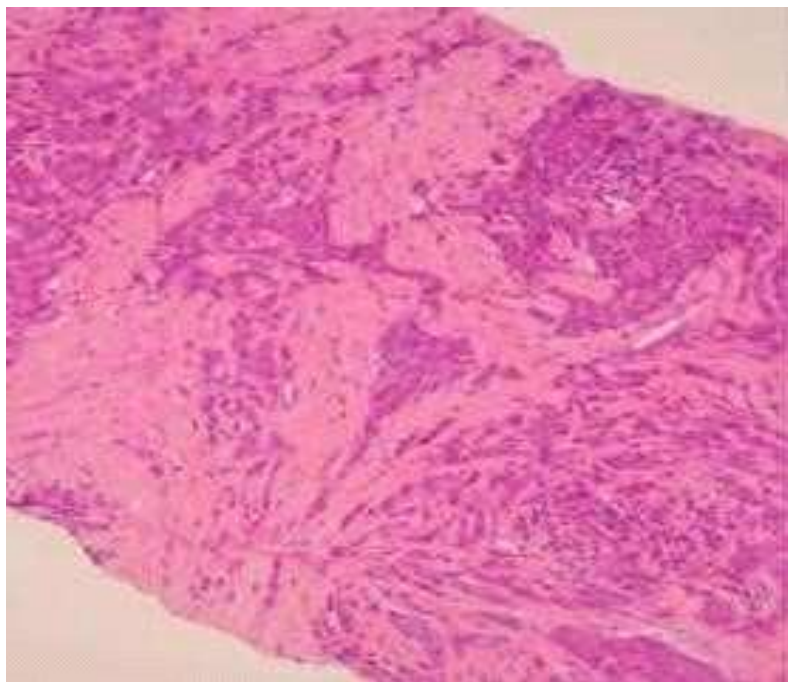


Figure55 : Très peu différencié score 5+5

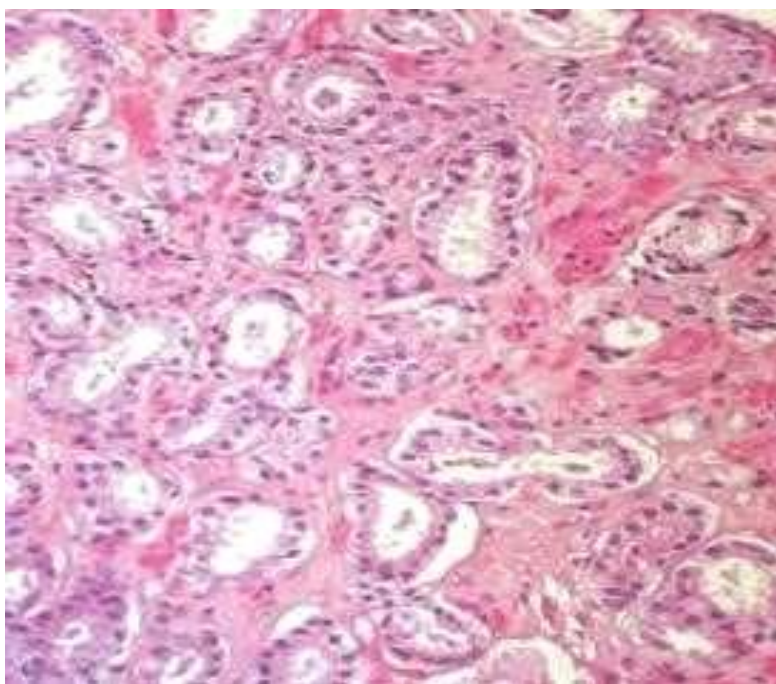


Figure56 : Deux contingents score 2+3

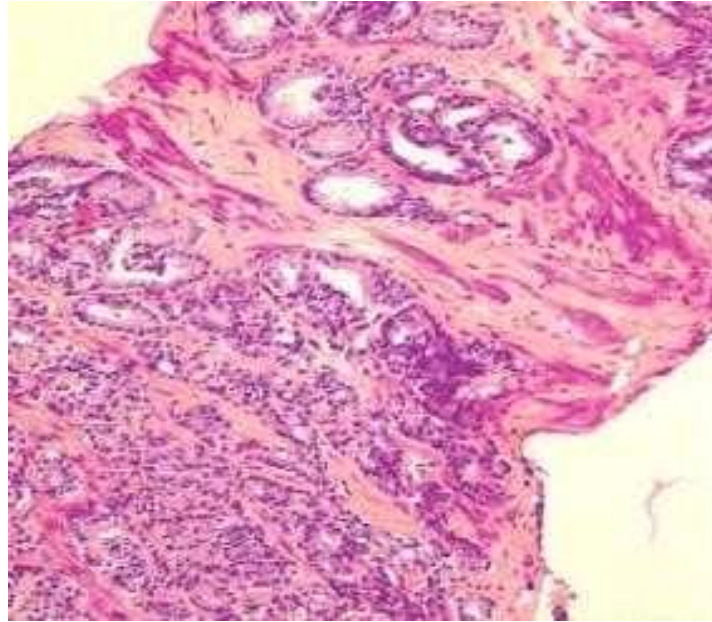


Figure57 : Deux contingents score 3+4

Les points essentiels à retenir : comment « scorer » ?

- ☐ Sur biopsies : grade le plus représenté + grade le plus élevé, scorer chaque biopsie
- ☐ Sur pièce de prostatectomie totale : les deux grades les plus représentés (le premier est le grade majoritaire)

Le score de Gleason ne peut être donné après traitement par hormonothérapie, radiothérapie externe ou curiethérapie.

Avant traitement, le score de Gleason associé au stade clinique et au dosage du taux de PSA, permet de définir la classification de d'Amico permettant de distinguer Dans tous les cas, le score de Gleason restera comme il a été défini (score histopronostique), le principal sinon le plus puissant facteur pronostique du cancer de la prostate.

C.Diagnostic positif:

Seul l'examen anatomo-pathologique permet d'établir le diagnostic d'adénocarcinome prostatique après analyse des prélèvements de biopsie prostatique

D .Bilan d'extension :

Le bilan d'extension est très important, il permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de poser les indications thérapeutiques : il comporte un bilan clinique, le PSA, les données histologiques de la biopsie et les examens d'imagerie.

La tumeur est ensuite classée selon la classification TNM.

L'extension locale est appréciée par le TR . Il manque de précision et sous estime l'étendue des lésions. En effet, 50% des cancers estimés localisés au toucher rectal ont une extension extra prostatique. Par contre l'extension locorégionale est assez clairement appréciée. Ainsi, une infiltration des vésicules séminales, de la base vésicale, du rectum, de l'apex prostatique, voire un blindage pelvien peuvent être précisés rien qu'à l'examen clinique. [51,84]

2 .Bilan d'extension paraclinique :

- **PSA:**

le PSA est corrélé au stade du cancer et au volume tumoral. En effet, 70 à 80% des patients auront un cancer localisé à un taux de PSA < 4ng/ml, et seulement 50% lorsque ce taux est compris entre 4 et 10 ng/ml. En parallèle, 50% des patients auront une extension extra prostatique à des valeurs de PSA >10ng/ml, et 20% auront des métastases ganglionnaires au-delà de 20ng/ml. [52]

- **Les biopsies prostatiques:**

L'envahissement périnerveux et l'extension extra capsulaire biopsique sont présents dans 18-36% des biopsies et sont prédictifs de l'extension extra prostatique dans 50% des cas. Le nombre de biopsies positives et la longueur du tissu tumoral sont faiblement corrélés au volume de cancer.

- **Imagerie :**
- **TDM abdomino-pelvienne :**

Le scanner abdomino-pelvien fait partie des examens recommandés dans le bilan d'extension du cancer de la prostate. Il peut mettre en évidence des adénopathies pelviennes et rétro péritonéales ou des lésions osseuses ostéocondensantes. Il peut aussi mettre en évidence d'autres pathologies tumorales.

- **IRM : > IRM pelvienne :**

Son rôle essentiel est de diagnostiquer une extension extra capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries [53].

L'inflammation, l'hémorragie post biopsie et l'expérience de l'opérateur affectent négativement cette fiabilité. Alors que la spectroscopie en améliore le rendement en combinant l'imagerie à l'étude du métabolisme tissulaire.

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

De nouvelles études visent à étudier l'utilisation de l'IRM en tant qu'examen de diagnostic surtout pour les zones non échantillonnées par les biopsies systématiques tel que la zone de transition, la ligne médiane et la corne antérieure de la zone périphérique.



Figure 26 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite [53] cas.>L'IRM du
45

squelette Axial:

En parallèle, l'IRM du squelette est l'examen le plus fiable pour la détection des métastases osseuses, sa supériorité par rapport à la scintigraphie osseuse est connue depuis plus d'une vingtaine d'année. Mais la difficulté à explorer des volumes étendus a limité la diffusion de l'examen.

En effet l'IRM est plus sensible à l'ostéoblastose avant qu'il ne soit perceptible à la scintigraphie. Et il permet aussi de mesurer la taille de la métastase et d'évaluer sa réponse au traitement. Actuellement, il est admis qu'une IRM du rachis, du bassin et du fémur permet de faire le diagnostic de métastase osseuses dans 100% des

- **Scintigraphie osseuse :**

Du fait de la fréquence de la dissémination osseuse, la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au Technetium-99 est l'examen de choix pour la détection des métastases osseuses d'origine prostatique : son taux de faux négatifs est de l'ordre de 1 %. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition des métastases visibles à la radiographie. Dans l'évaluation initiale de la maladie, elle est indiquée dans tous les cas de douleurs osseuses, mais également très largement pour les patients dont le taux de PSA est supérieur à 10ng/ml. En dessous de ce taux, les fréquences observées de métastases osseuses sont inférieures à 3 % [54].

- **PET-Scan à la choline :**

En cours de développement, cette technique semble être un examen prometteur notamment dans la détection précoce de récurrence de cancer de prostate sous la forme de métastases ganglionnaires ou viscérales. Elle reste inférieure à la scintigraphie osseuse pour le diagnostic ou le suivi des métastases osseuses. La technique est d'autant plus sensible et spécifique que le taux de PSA est supérieur à 2 ng/mL en cas de progression biologique après un traitement local. Le PET-Scan n'est pas recommandé actuellement.

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de préciser les indications thérapeutiques.

La tumeur est ensuite systématiquement « classée » à l'aide de la classification TNM

E. Stadification tumorale :

Le cancer de la prostate peut être :

S Localisé ou intracapsulaire : au stade initial, les lésions intra glandulaires cancéreuses ou néoplasies intraépithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique

S Non localisé ou extra capsulaire : les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares) » [55].

S On distingue 4 stades différents de cancer de la prostate selon la classification internationale TNM avec :

S le cancer de la prostate localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique (T1/T2, N0,M0) .

S 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) ;

S 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) [56].

Classification TNM 2010 :

La classification TNM, est la référence actuelle pour estimer objectivement l'envahissement tumoral. À la fin du bilan, le praticien doit être en mesure de classer la tumeur, poser une indication thérapeutique et prédire un pronostic.

- Classification clinique :classification TNM 2010(non modifiée en 2015)
(57) T : Tumeur primitive
- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : Absence de tumeur

- T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie –
- T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 -
- T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason >7 ou présence de grade 4 ou 5 -
- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
- T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes .
- T2c : tumeur atteignant les 2 lobes.
- T3 : extension au- delà de la capsule
- T3a : extension extra- capsulaire uni-ou bilatérale.
- T3b : extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale.
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales
- (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)

N : ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

- N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm(optionnel) Métastases à distance
- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : Absence de métastases à distance • M1 : Métastases à distance
- M1a : atteinte des ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse
- Classification anatomopathologique (pTNM) :
- pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
- pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins.
- pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe.
- pT2c : Atteinte des deux lobes.
- pT3 : extension extraprostatique
- pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical
- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

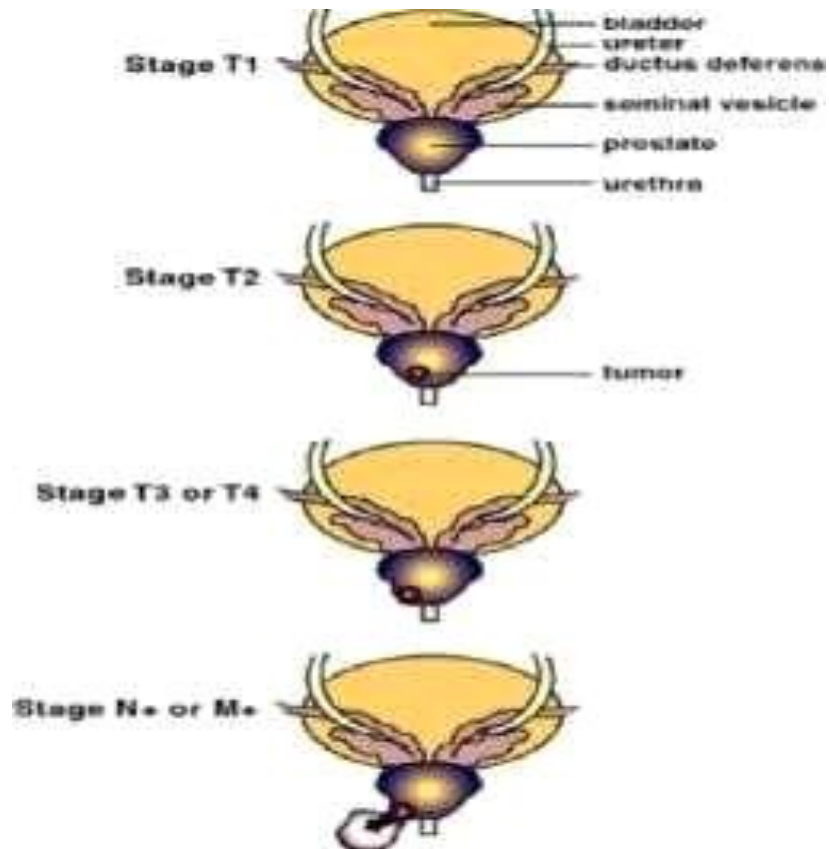


Figure 27 : Stade clinique .Stage = stade, bladder = vessie, ductus deferens = canal déférent, seminal vesicle = vésicule séminale, urethra = urètre.

PARTIE V:Les traitements

A. Abstention-surveillance (Watchful Waiting)

Il s'agit d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients surveillés et devenant symptomatiques et métastatiques. Elle concerne les hommes avec un cancer initialement localisé mais ayant une probabilité de survie limitée en raison des polypathologies associées. Le risque de décès spécifique est lié au grade de la tumeur [7].

- **Surveillance active**

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un long suivi (niveau de preuve 2). Deux essais contrôlés ont montré que l'absence de traitement radical immédiat était une option thérapeutique sûre sur le plan carcinologique, en cas de CaP localisé, particulièrement à faible risque. L'essai PIVOT (367 patients surveillés vs 364 PT, suivi médian 10 ans) n'a pas mis en évidence de différence de SS ou globale entre surveillance simple et PT (50 % des patients étaient classés « faible risque »). La PT était associée à un bénéfice en survie globale (SV) uniquement pour la population dont le PSA était > 10 ng/ml ($p = 0,04$) et une tendance à l'amélioration de la survie pour les groupes à risque intermédiaire et à haut risque ($p = 0,07$) [92]. Dans l'essai suédois SPCG-4 (348 patients surveillés vs 347 PT, suivi médian 12,8 ans), il a été montré un bénéfice en survie sans métastase et en SV chez les patients de moins de 65 ans traités par PT [93]. Cependant, il s'agissait d'une population essentiellement composée de tumeurs de risque intermédiaire ou élevé, ne relevant pas d'une surveillance active avec les critères actuels. Une surveillance simple était appliquée dans ces études. À l'heure actuelle, aucun essai randomisé n'a comparé surveillance active et traitement radical immédiat, ce qui explique le niveau de preuve 2.

Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre (Tableau 6). Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude *Prostate Cancer*

Research International Active Surveillance (PRIAS) européenne. Le but de ces critères étant de sélectionner au mieux la population à bas risque sans restreindre de façon drastique le nombre de patients éligibles. Actuellement, aucune comparaison prospective des différents critères n'a été effectuée. Les recommandations européennes considèrent comme éligibles à une surveillance active les CaP à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital : PSA < 10, Gleason 6, 1-2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des carottes [94]. Néanmoins, les autres critères de bas risque sont recevables car ayant démontré une sécurité oncologique dans de larges études. L'IRM permet d'améliorer l'évaluation pathologique du cancer, notamment en cas d'utilisation de biopsies ciblées, et limite de façon significative le risque de mauvaise classification pronostique initiale (niveau de preuve 3, grade B). Dans ce but, elle est utile avant inclusion d'un patient dans un protocole de surveillance active, permettant de cibler d'éventuelles re-biopsies en cas de lésion de score PI-RADS 4-5. Les biomarqueurs (PCA3, kallikréines, PHI) et les scores génomiques comme outils de sélection n'ont pas encore leur place en pratique clinique courante malgré leur intérêt potentiel.

Les modalités de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre. Cependant, elles incluent systématiquement un contrôle régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de doublement), un TR tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 24 mois après la biopsie initiale. Les biopsies de confirmation restent fondamentales pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale et détecter une progression précoce. La nécessité de renouveler plus tardivement les biopsies de contrôle est discutée, surtout en cas d'IRM estimée normale. Ces biopsies de suivi sont programmées tous les 12 à 36 mois selon les protocoles. La place de l'IRM dans le suivi de ces patients reste à définir dans le cadre d'études dédiées, et pourrait éviter des biopsies inutiles. L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif (Tableau 6). Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason (niveau de preuve 2, grade B). Les taux de traitements secondaires diffèrent en fonction des critères retenus pour définir la progression. Ainsi, l'équipe du Johns Hopkins University a montré que le taux de progression était de 9 pour 100 patients et par année de suivi en prenant en compte tous les paramètres biopsiques et le taux de doublement du PSA comme critères de progression, et seulement de 4 pour 100 patients et par année de suivi en ne considérant que l'apparition de grade 4 [95].

Les résultats oncologiques (taux de traitement différé, survies) des principales séries internationales sont rapportés dans le tableau 7. Le plus long suivi médian est de 6,4 ans (série de Toronto) avec moins de 3 % de progression vers une maladie métastatique. La probabilité pour un patient de rester en surveillance à 5 ans varie entre 59 % et 67 % [96- 105]. La durée médiane avant traitement différé est de 1,2 à 3 ans. Le taux de progression sur les biopsies de suivi est de 25-35 % environ, ce qui est comparable aux critères pathologiques défavorables rapportés sur les pièces de prostatectomie des patients finalement opérés [96-105]. Des séries comparatives avec appariement ont suggéré l'absence de différence significative entre pièces de PT réalisée au diagnostic ou après une période de surveillance [106-108].

L'impact d'une chimioprévention secondaire n'est pas prouvé [109,110]. Un essai prospectif randomisé a montré un bénéfice à la prise quotidienne de dutastéride sur le taux de reclassification biopsique à 3 ans (HR 0,62 ; intervalle 0,43 – 0,89) [111]. Cependant, aucune différence en termes de survie n'a été rapportée et le suivi était court. De plus, le risque potentiel de favoriser l'émergence d'un score de Gleason plus élevé par la prise des inhibiteurs de la 5-alpha réductase limite sa prescription dans cette indication.

Tableau 6. Protocoles de surveillance active publiés.

N		Cohorte	Critères	Monitoring	Progression	Follow-up d'inclusion	
University	of	993	Unicentrique	GS 6 et PSA < 10	TR + PSA/3 mo pdt	PSADT < 3 ans	6,4 ans
Toronto				ou	2 ans, puis /6 mo	(jusqu'à 2009)	(0,2-19,8)
				GS 3 + 4 et PSA	Biopsie à 1 an puis	Gleason 7	
				< 20 et EV < 10y	/3-4 ans	Clinique	
UCSF		321	Unicentrique	T1-T2	TR + PSA /3-6 mo	PSAV > 0,75	3,6 ans
				PSA < 10	Biopsie /1-2 ans	Gleason 7	
				GS 6			
				< 33 % biopsies +			
PRIAS		249 4	Multicentrique	T1/T2	TR + PSA/3mo pdt	PSADT < 3y	1,6 ans
				PSA < 10	2 ans puis /6mo	Gleason 7	
				PSAD < 0.2	Biopsie 1-4-7 ans	Progresssion	
				GS 6		biopsique	
				1-2 biopsies +			
Göteborg		341	Unicentrique	T1	TR + PSA /3-6mo	PSA	6,0 ans
				GS 6	Biopsie dans les 3 ans	Gleason 7	
				PSA < 10*		Progresssion	
						biopsique	
Beaumont		80	Unicentrique	T1	TR + PSA/3 mo 1 an	PSADT < 3y	3,1 ans
Hospital				GS 6	puis /4 mo 2 ans puis	Gleason 7	

				PSA < 10	/6 mo	Progresssion	
				1-2 biopsies+	MRI 6 mo	biopsique	
				< 50%/biopsie	Biopsie1-3-6 ans	Clinique	
University	of	230	Unicentrique	T1-T2	TR + PSA/3-4 mo 2 ans	Gleason 7	2,7 ans
Miami				GS 6	puis /6 mo	Progresssion	
				PSA < 10	Biopsie /1 an	biopsique	
				1-2 biopsies +			
				< 20%/biopsie			
Royal		471	Unicentrique	T1-T2	TR + PSA/3 mo 1 an	PSAV > 1	5,7 ans
Marsden				PSA < 15	puis /4 mo 1 an puis	Gleason 7	
Hospital				< 50 %/biopsies	/6 mo	Progresssion	
				GS 6	Biopsie1-3-5 ans	biopsique	
				OR			
				GS3 + 4			
				si > 65 ans			
Johns		769	Unicentrique	T1	TR + PSA/6 mo	Gleason 7	2,7 ans
Hopkins				PSAD < 0,15	Biopsie /1 an	Progresssion	
University				GS 6		biopsique	
				1-2 biopsies +			
				< 50 %/biopsie			
REDEEM		155	Multicentrique	T1-T2	PSA/3 mo 1 an puis	Gleason 7	2,7 ans
				GS 6	/6 mo	Progresssion	
				PSA < 11	TR 18 mo-3 ans	biopsique	
				1-3 biopsies +	Biopsie 18 mo-3 ans		
				< 50 %/biopsie			

* mais aussi 92 risque intermédiaire et 6 haut risque inclus EV : espérance de vie

PSAD : PSA densité ; PSADT : PSA temps de doublement ; PSAV : PSA vélocité GS : score Gleason

TR : toucher rectal.

Tableau 7. Résultats des différentes études publiées.					
Taux de traitement différé		Survie spécifique	Survie globale	Raisons d'arrêt de la surveillance	Perdus de vue
University of Toronto	27 %	10 ans : 98 %	10 ans : 80 %	PSADT 44 %	2,5 %
				GS 7 35 %	
				Patient 6 %	
				Biopsique 5 %	
UCSF	24 %	100 %	10 ans : 98 %	PSAV 31 %	NR
				GS 7 40 %	
				Patient 29 %	
PRIAS	21 %	100 %	4 ans : 86,5 %	PSADT 21 %	1,7 %
				GS 7 41 %	
				Patient 9 %	
				Biopsique 38 %	
Göteborg	37 %	5 ans : 100 %	10 ans : 81 %	PSA 28 %	NR
				GS 7/Biopsique	

				47 %	
				Patient 5 %	
Beaumont Hospital	42,5 %	100 %	NR	PSA 18 %	NR
				GS 7/Biopsique	
				68 %	
				IRM 12 %	
University of Miami	14 %	NR	NR	NR	NR
Royal Marsden Hospital	31 %	8 ans : 98 %	8 ans : 91 %	PSAV 41 %	NR
				GS 7/Biopsique	
				30 %	
				Patient 29 %	
Johns Hopkins	33 %	100 %	98 %	GS 7 45 %	10,7 %
University				Biopsique 55 %	
REDEEM	12 %	NR	NR	NR	NR

NR : non rapporté

Recommandations SA	Niveau de preuve	Grade
La surveillance active est une option thérapeutique recommandée des cancers de la prostate à faible risque	2	A
Les critères d'inclusion sont basés sur les données du toucher rectal, le PSA, et les données biopsiques (au moins 12 carottes)	2	B

Recommandations SA	Niveau de preuve	Grade
La SA peut être une option en cas de cancer de risque intermédiaire (grade 3 majoritaire), particulièrement parmi les patients avec co-morbidités et espérance de vie limitée	3	C
La surveillance est fondée sur un examen clinique et un test PSA tous les 3-6 mois	2	B
Une biopsie de confirmation est nécessaire dans les 18 premiers mois suivant le début de la SA	2	A
La sortie de la SA est indiquée par la présence d'un score de Gleason 7 ou plus sur les biopsies de contrôle	2	B
Les biomarqueurs peuvent être utiles dans la sélection des patients candidats à la SA	4	C
L'IRM avec biopsies ciblées diminue le risque de reclassification biopsique au cours du suivi en améliorant l'évaluation pronostique initiale	3	B
L'IRM est un outil de suivi en cours de SA	4	C

B.Prostatectomie totale (PT)

Rationnel

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, qui offre le plus de garantie de contrôle carcinologique à long terme. L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des VS en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection [112]. Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT mais le bénéfice en SG n'est présent qu'en cas d'espérance de vie > 10 ans [113]. L'âge est un facteur insuffisant pour la décision thérapeutique et l'évaluation globale des comorbidités par des scores adaptés et validés est indispensable [113,114].

La PT est le seul traitement ayant montré une amélioration en SG et SS dans le traitement du CaP localisé en comparaison avec un traitement conservateur dans un essai randomisé [93]. Après un suivi de plus de 20 ans, la PT permettait de réduire toutes les causes de mortalité (réduction de la mortalité spécifique de 44 %), l'avantage le plus marqué était noté dans le groupe < 65 ans et pour les risques intermédiaires de D'Amico. L'essai PIVOT ne retrouvait pas ces résultats après un suivi seulement de 10 ans, ce bénéfice n'était pas significatif dans le groupe à faible risque mais l'était pour les sous-groupes intermédiaires et de hauts risques [92].

Indications

La PT est indiquée pour le contrôle local d'un CaP localisé. Ses indications sont celle du traitement curatif d'un cancer de prostate localisé ou localement avancé. La PT est envisageable dans les tumeurs de risque faible, elle est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée dans les tumeurs de haut risque avec la possibilité d'un traitement multimodal associé [115].

Voies d'abord

La PT peut être réalisée par voie ouverte, rétropubienne (PTR) ou plus anciennement périnéale. Les approches mini-invasives se sont développées : laparoscopie ou laparoscopie robot assistée (LRA). Malgré une augmentation importante de la prostatectomie totale laparoscopique robot assisté (PTLRA) vs PTR en Europe et en Amérique du Nord, les différentes analyses ne mettent pas en évidence de différence nette en terme de contrôle

carcinologique et de récupération de la continence ou érectile, ne montrant qu'un avantage en transfusion sanguine et durée d'hospitalisation en cas de chirurgie mini-invasive [116]. Parmi tous les facteurs, la courbe d'apprentissage et le volume opératoire sont les déterminants majeurs de l'amélioration des résultats oncologiques et fonctionnels [117].

Préservation nerveuse

Elle peut être effectuée chez la plupart des patients présentant un désir de conservation de leur fonction érectile en cas de CaP localisé [118]. La préservation n'est pas recommandée dans les cas de risque élevé de franchissement capsulaire (cT3 ou cT2, toutes les biopsies envahies du même côté, SG > 7). L'IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires permettent d'évaluer le risque de franchissement capsulaire et d'adapter le geste chirurgical [119, 120]. Une échelle (stade 1 à 4) du risque carcinologique de la préservation en fonction des données préopératoires et de l'imagerie permet de mieux définir la technique chirurgicale à utiliser [121]. La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections.

Complications

Les complications de la PT sont peu fréquentes et essentiellement dominées par le saignement péri-opératoire et le risque de transfusion, les fuites anastomotiques, l'hématome pelvien et les lymphocèles. Les complications peropératoires sont rares et représentées par des plaies rectales ou vasculaires au moment des curages. Les complications médicales sont le plus souvent infectieuses (IU) et thromboemboliques.

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

Le taux d'érection en cas de conservation unilatérale était de 43 % et 60 %, en cas de préservation bilatérale de 61 % et 93,5 % pour la chirurgie ouverte et robotique respectivement. Récemment, une série prospective non randomisée rapportait à 1 an un taux d'incontinence de 20 % vs 21 %, et une dysfonction érectile de 75 % et 70 % en PTR vs PTLRA respectivement [122].

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du CaP comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque [123]. Un tel curage lymphonodal améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire pour les patients de risques intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque [124]. Le curage ganglionnaire est le meilleur moyen de staging quand il est réalisé de façon étendue. Aucun examen d'imagerie ne permet cette qualité de stadification.

Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire doit être réalisé en se basant sur des calculateurs (Briganti, Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC] ou formule de Roach). Un risque estimé > 5 % d'envahissement doit indiquer un curage extensif [79-125]. L'examen extemporané n'est pas recommandé. La technique du ganglion sentinelle reste encore expérimentale et n'est pas recommandée. Le rôle thérapeutique du curage ganglionnaire est à valider dans des études prospectives [126,127].

Le taux de complication est augmenté en cas de curage extensif (de l'ordre de 20 %) avec une proportion plus importante de lymphocèle en cas d'approche extra-péritonéale [128].

Recommandations de curage lymphonodal	NP	Grade
Le curage lymphonodal n'est pas indiqué dans le groupe faible risque	2b	A
Le curage lymphonodal doit être réalisé dans le groupe intermédiaire en cas de risque > 5 %	2b	B
Le curage lymphonodal doit être réalisé dans le groupe haut risque	2b	A

Résultats oncologiques

Les résultats des études actuellement disponibles ne retrouvent pas d'influence de la voie d'abord sur les résultats oncologiques [129,130]. Les 2 études prospectives récentes comparant la chirurgie à la surveillance retrouvent une SS après PT à 12 ans de 90 à 100 % et à 18 ans de 85 à 94 % [92,93].

Recommandations : la PT	NP	Grade
La PT peut être proposée chez les patients présentant un CaP de faible risque et de risque intermédiaire, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (> 10 ans)	1b	A
Une préservation des BNV peut être réalisée chez les patients sans dysfonction érectile sévère préopératoire et présentant un faible risque de franchissement capsulaire qui doit être évaluée en préopératoire (IRM, nomogrammes)	2b	B
Toutes les voies d'abord chirurgicales peuvent être proposées	1a	A
La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé. Il faut l'envisager sans préservation, avec un curage étendu, dans le cadre d'une approche multimodale	2	B

Traitements associés

Radiothérapie (RT)

Les études prospectives randomisées du Southwest Oncology Group (SWOG) 8794 [131], de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22911 [132] et de l'ARO 96-02 – AP 09/95 [133] ont évalué l'intérêt de la RT adjuvante à la PT et ont conclu à l'efficacité de cette RT pour les tumeurs pT3 ou pTxR1 sur la survie sans progression biologique avec un gain d'environ 20 %. Seul le SWOG 8794 a montré pour les tumeurs pT3N0M0 une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %) et de la SG (47 % vs 37 %) [131].

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

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

Il est recommandé d'informer le patient en cas de facteur de risque présents sur la pièce opératoire (pT3 ou R1) du risque de récurrence et de la nécessité potentielle d'une irradiation complémentaire [134,135].

Hormonothérapie (HT)

Une HT néo-adjuvante n'est pas recommandée. Une méta-analyse ne montre pas d'amélioration en SG ou SS, même si le taux de marges chirurgicales positives et de franchissement capsulaire était plus faible [136].

En l'absence d'atteinte ganglionnaire, aucune étude n'a montré le bénéfice d'une HT adjuvante. Cette hypothèse est évaluée dans le cadre de l'essai GETUG 20.

Une seule étude historique a mis en évidence une amélioration statistiquement significative des survies globale et spécifique par HT adjuvante chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire [137] (niveau de preuve 2). Certaines données récentes rétrospectives mettent en évidence un excellent pronostic des patients ayant seulement 1 ou 2 ganglions envahis lors d'un curage étendu [138,139]. Ceux-ci pourraient être simplement surveillés sans nécessiter une HT adjuvante.

En cas de patient pN1, la RT adjuvante associée à l'HT reste discutée. Une large étude rétrospective portant sur 1 107 patients ayant un curage ganglionnaire étendu a montré une diminution de la mortalité spécifique avec une RT adjuvante pour deux sous-groupes : les patients avec 1 ou 2 ganglions positifs, un score de Gleason ≥ 7 et pT3 ou R1, et ceux avec 3-4 ganglions positifs (niveau de preuve 3) [140]. Cette donnée doit être confirmée par des essais prospectifs.

C.Radiothérapie (RT) Curiethérapie

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

Curiethérapie interstitielle exclusive

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'iode 125. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par iridium 192 en monothérapie est une technique en cours d'évaluation qui ne peut être proposée en routine. La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou à certaines du groupe intermédiaire. Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique à 10 ans avoisine alors 90 % [141]. Un seul facteur divergeant peut être accepté : soit un $10 < \text{PSA} < 15 \text{ ng/ml}$, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de bon pronostic [141]. Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives ($< 50 \%$ et pour certains $< 33 \%$) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique). Les contre-indications relatives à la technique sont : un volume prostatique $> 50\text{-}60 \text{ ml}$, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants. La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique déterminant. Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés. L'HT néo-adjuvante n'est pas recommandée.

Curiethérapie en association avec la RT externe

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

randomisé récent (Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy [ASCENDE-RT]) semble montrer un bénéfice de cette association par rapport à une irradiation externe. Les doses à délivrer pour ce boost prostatique par curiethérapie restent discutées : pour la curiethérapie à bas débit de dose avec l'iode 125, une dose de 110 à 120 Gy paraît être raisonnable. Pour la curiethérapie à haut débit de dose, les protocoles publiés sont très hétérogènes, tant en nombre de fractions que de dose par fraction. Les doses délivrées varient de 12 à 30 Gy en 1 à 4 fractions [142].

RT externe

Traitement du CaP par RT exclusive

La RT doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité (RCMI) ou *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT). La RT guidée par l'image est nécessaire en cas d'augmentation de dose au-dessus de 74 Gy. La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la RT conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité. Les modalités de la RT sont fixées par le guide des procédures RECORAD ainsi que par le référentiel de délinéation Siriade, documents régulièrement actualisés et disponibles sur le site de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) (www.sfro.org/). L'assurance qualité joue un rôle majeur et doit impliquer l'investissement de tous les professionnels.

Technique

Escalade de dose

L'augmentation de dose (74 à 80 Gy) réalisée par photons, protons ou curiethérapie a été comparée à une dose conventionnelle (65-70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction) dans le cadre d'une irradiation exclusive. Une amélioration significative du contrôle biochimique et de la survie sans récurrence clinique est rapportée ainsi que pour la SS, mais sans amélioration de la SG (niveau de preuve 2). L'intérêt de l'augmentation de la dose n'est pas démontré en cas d'association à une HT courte ou longue, certains arguments indirects plaident cependant pour associer à la fois HT et RT hautes doses [143,144].

Hypofractionnement

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

L'hypofractionnement modéré a fait l'objet de plusieurs essais randomisés de phase III recherchant une supériorité de cette approche : ces essais, dans l'ensemble, étaient négatifs [145,146]. Par contre, au moins trois essais d'équivalence (Conventionnal or Hypofractionated High Dose Intensity Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer [CHHiP], Prostate fractionned Irridiation Trial [PROFIT], Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]/NRG 0415) [147-149] ont été présentés ou publiés et démontrent que les traitements hypofractionnés, avec des doses par fraction de l'ordre de 2,5 à 3,5 Gy, permettent un contrôle biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité [150,151]. Il faut signaler une toxicité rectale et urinaire plus fréquente, en particulier dans l'essai du RTOG 0415 où la RT en modulation d'intensité n'était pas obligatoire [148]. L'hypofractionnement est une option thérapeutique avec un risque de toxicité légèrement accrue et nécessitant donc une technique rigoureuse associant la modulation d'intensité avec un contrôle quotidien du positionnement de la prostate (RT guidée par l'image).

Volume d'irradiation

Le volume initial comprend la prostate dans son ensemble. Il est habituel d'y inclure également les VS (en tout cas le premier centimètre) pour les groupes intermédiaires et à haut risque. L'irradiation des aires ganglionnaires a montré des résultats discordants avec un bénéfice non démontré dans les deux essais de phase III évaluant spécifiquement leur intérêt (GETUG P01 ; RTOG 94-13) (niveau de preuve 2). Les essais randomisés démontrant l'intérêt de l'irradiation dans les tumeurs à haut risque ou localement avancées ont tous inclus une irradiation ganglionnaire. La RCMi permet d'irradier de plus grands volumes pelviens avec une toxicité digestive moindre.

Contre-indications

Un antécédent d'irradiation pelvienne, une maladie inflammatoire rectale active et la sclérodermie constituent des contre-indications à la RT externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la RT et de complications ultérieures. Un traitement chirurgical de l'adénome de la prostate avant de débiter la RT est possible. (Accord d'experts). Après ce traitement chirurgical, la RT doit être différée de 6 à 8 semaines pour réduire le risque de complication urinaire et notamment de sténose urétrale.

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

Irradiation adjuvante ou de rattrapage

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

Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66 Gy et si l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois). Cinq à 10 % de complications de grade 3 sont rapportés. L'extension du volume d'irradiation majore probablement le risque d'effets secondaires tardifs notamment digestifs. La RCMi améliore les résultats dosimétriques et cliniques digestifs et urinaires.

Irradiation palliative

La RT externe a une place de choix en situation palliative en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité antalgique entre une RT mono-fractionnée (8 Gy en 1 fraction) et une RT multifractionnée (30 Gy en 10 fractions), mais significativement plus de retraitement dans le bras mono-fractionné. L'irradiation mono-fractionnée doit être privilégiée en l'absence de fracture visible ou de compression neurologique avérée.

Traitements associés

Hormonothérapie (HT)

HT néo-adjuvante et concomitante courte

Une HT courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliore la SG des patients du groupe intermédiaire par rapport à une RT exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy (niveau de preuve 2).

La plupart des essais associant RT et HT ont porté sur des patients à haut risque. Un essai randomisé de Boston a comparé la RT externe associée à une HT courte de 6 mois à la RT prostatique isolée (la majorité des tumeurs étaient de risque intermédiaire) [152]. Les patients étaient classés T1b à T2b, 15 % avaient un score de Gleason > 7, 13 % un PSA > 20 ng/ml. La dose d'irradiation prostatique était de 70 Gy. La durée de l'HT était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation). La SV à 5 ans était significativement meilleure avec l'association radio-hormonothérapie (88 % vs 78 % ; $p = 0,04$). Une réactualisation des résultats a mis en évidence que ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans polypathologie associée moyenne ou sévère. Le RTOG 94-08 chez les patients T1-T2 avec un taux initial de PSA ≤ 20 ng/ml comparait une irradiation exclusive (66,6 Gy) à un traitement combiné, comportant une déprivation androgénique de 6 mois [153]. Seuls 9 % des patients avaient un score de Gleason ≥ 8 . Un bénéfice en survie à 10 ans est noté pour le traitement combiné (62 % vs 57 % ; $p = 0,03$), avec des taux de mortalité spécifique respectivement de 8 % et 4 % à 10 ans. Le bénéfice de cette HT est essentiellement marqué chez les patients de risque intermédiaire avec une amélioration de la SG à 10 ans (de 54 % à 61 %) et une réduction de la mortalité spécifique (de 10 % à 3 %, $p < 0,01$).

L'étude EORTC 22991 a inclus 819 patients dont 75 % appartenant au groupe de pronostic intermédiaire entre une RT seule (70, 74 ou 78 Gy) ou associée à une déprivation androgénique de 6 mois [143]. On note un bénéfice en survie sans récurrence clinique et une diminution significative de la survenue de métastases mais sans bénéfice sur la SG. Le bénéfice de cette HT est d'autant plus marqué que la dose d'irradiation est élevée.

Il importe de différencier au sein du groupe intermédiaire deux sous-groupes, ceux à haut risque de récurrence après RT (intermédiaires « forts »), et ceux de bon pronostic, se

rapprochant de l'évolution des faibles risques (« inter- médiaires faibles ») [71]. Dans cette optique, les patients intermédiaires forts bénéficieraient d'une HT associée alors que les intermédiaires faibles pourraient être traités par RT exclusive avec une dose minimale de 76 Gy. L'indication de cette HT doit également tenir compte des comorbidités cardio-vasculaires associées.

Le GETUG 14 (présenté à l'ASCO 2016) est un essai prospectif avec augmentation de dose qui a randomisé 375 patients de pronostique intermédiaire en deux bras : un bras HT néo-adjuvante (2 mois) + concomitante (2 mois) avec une irradiation prostatique et un bras irradiation prostatique sans HT. La dose d'irradiation était de 80 Gy. Les résultats préliminaires avec un suivi médian de 37 mois confirment l'intérêt d'une HT courte avec un bénéfice significatif sur la survie sans récurrence biologique (SRB) et clinique à 5 ans

Association RT et HT longue

Dans les formes à haut risque, une HT longue doit être associée à l'irradiation. L'HT adjuvante augmente la SS, la survie sans métastase et sans progression ainsi que le contrôle local ; le gain pour la SG est de 10 à 18 % pour des traitements hormonaux supérieurs à 2 ans (niveau de preuve 2). La durée de la suppression androgénique doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des polypathologies associées et de la probabilité de survie du patient.

L'hormono-radiothérapie améliore la survie sans progression clinique et biologique et la SG des cancers localement avancés par rapport à une HT seule.

Il n'y a pas en 2016 de démonstration formelle de l'intérêt d'une chimiothérapie associée à l'hormono-radiothérapie (Essais GETUG 12 et RTOG 05-21) [154].

Tableau récapitulatif : recommandations pour la radiothérapie		
Recommandations pour la radiothérapie		Niveau de preuve
Technique	La technique recommandée est l'irradiation en modulation d'intensité La RT-3D reste une option en	2

Dose	cas d'irradiation prostatique seule Une irradiation ≥ 76 Gy est recommandée, en l'absence d'hormonothérapie associée	2
------	---	---

Tableau récapitulatif : recommandations pour la radiothérapie

Recommandations pour la radiothérapie		Niveau de preuve
En cas d'hormonothérapie courte ou longue, une irradiation ≥ 76 Gy est recommandée		3
Irradiation ganglionnaire préconisée pour les patients du groupe à haut risque de D'Amico	Une irradiation ganglionnaire est	3
Dans ce cas, une irradiation en RCMi est recommandée		2
Curiethérapie associée à l'irradiation par curiethérapie prostatique est possible pour les lésions classées T1-T2	Après irradiation externe à la dose de 45-50 Gy, un boost	2
Association à l'hormonothérapie : mauvais pronostic	En cas de facteurs de	1
Groupe de pronostic intermédiaire de D'Amico une hormonothérapie courte (6 mois) associée à l'irradiation est recommandée	(grade 4 prédominant, plus de 50 % des biopsies positives),	
Association à l'hormonothérapie : longue (au minimum groupe de haut risque de D'Amico recommandée	Une hormonothérapie 18 mois) associée à l'irradiation est	1

D.High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Indications

En France, l'AFU a obtenu un forfait « innovation »* qui encadre la pratique de l'HIFU et fournit une base de données autour d'une charte de fonctionnement [155].

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

*Arrêté du 7 mai 2014 relatif à la prise en charge au titre de l'article L. 165-1-1 du Code de la sécurité sociale de la destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate. www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2014/5/7/AFSH1317250A/jo# L'HIFU peut être également proposé dans le rattrapage des échecs de la RT.

Technique

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

Résultats oncologiques

Les principales séries sont rapportées dans le tableau 8.

Une étude cas témoins en 2015 a comparé HIFU et curiethérapie, la SSRB était meilleure dans le bras curiethérapie, mais sans différence pour les survies sans récurrence métastatique, spécifique et globale, mais le recul reste modeste (83 mois) et les effectifs restreints (70 patients dans chaque groupe) [161]. Une revue de la littérature en 2015 portant sur

4 000 patients retrouve une SSRB à un an moins bonne avec l'HIFU par rapport à la RT, cette différence disparaissant à 5 ans. Cette revue de la littérature est particulièrement biaisée [162].

Morbidité

Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 3 % [156- 160]. Le taux de complications augmente avec le nombre de séances. Le taux d'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 25 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction du bas appareil varie de 10 à 30 %. Environ 20 à 50 % des patients ayant des rapports sexuels sans aide médicamenteuse avant traitement gardent cette fonction indemne (tableau 9).

Tableau 8. Résultats carcinologiques du traitement par HIFU total.											
Patients	Risque (faible, SG*	SS**	SSRB*** selon le stade intermédiaire, élevé)								
Crouzet S. et al. [156]	1002	44	%	42 % et 14 %	80	%°	97 %°	80-60 %°°			
Thuroff S. et al. [157]	704	22	%	38 %, 40 %	83	%°	99 %°	68-60 %°			
Ganzer R. et al. [158]	538	43	%	39 % et 17 %	86	%°	97 %°	71 %, 63 %	et	32 %	°
Uchida T. et al. [159]	918	26	%	40 %, 30 %	89	%°	97 %°	63 %, 52 %	et	32 %	°
Rouget B. et al. [160]	191	55	%	34 % et 12 %	90	%°°	98 %°°°	88 %, 69 %	et	39 %	

* SG : survie globale

** SS : survie spécifique

*** SSRB : survie sans récurrence biologique définie selon deux définitions : nadir + 2 (Phoenix) ou nadir + 1,2 (Stuttgart).

° à 10 ans °° à 8 ans, °°° à 5 ans

Tableau 9. Complications post-HIFU.						
	Patients	Sténose / Incontinence* obstruction		Préservation des érections**		Fistule rectale -
Crouzet S. et al. [156]	1002	26 %	5-19 %	42 %		0,4 %
Thuroff S. et al. [157]	704	24 %	3 %	55 %		0,23 %
Ganzer R. et al. [158]	538	28 %	0,7-14 %	25 %		0,7 %
Uchida T. et al. [159]	918	20 %	2 %	35	%***	0,1 %
Rouget B. et al. [160]	191	18 %	22 %			1,5 %

* La définition est variable d'une équipe à une autre

** Préservation des érections chez les patients ayant une activité sexuelle avant

*** Patients ayant un IIEF-5 < 8

E. Cryothérapie

Indications

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

Les patients potentiellement candidats ont des prostates de volume inférieur à 40 ml, un stade tumoral localisé, un PSA inférieur à 20 ng/ml et un score de Gleason < 7 [163]. La cryothérapie est principalement proposée dans le rattrapage de la RT.

Technique

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

Résultats oncologiques

Cohen et al. en 2008 ont rapporté sur une étude rétrospective de 370 patients, composée respectivement de 14,9 %, 37,7 % et 47,4 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une SSRB à 10 ans selon les critères de Phoenix, de 80,6 %, 74,2 %, et 45,5 % selon le groupe à risque [164].

Elshafei et al., en 2015, ont montré à partir d'une étude rétrospective de la *Cryo On-Line Database* (COLD) de 2 242 patients hormono-naïfs, composée de 21,1 %, 36,7 % et 42,2 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une survie sans récurrence biologique (Phoenix) à 5 ans respectivement de 82,6 %, 71,1 %, et 57,8 % [165]. Levy et al. en 2009 ont rapporté sur une étude rétrospective à partir de la COLD, les résultats de 2 427 patients (répartition de D'Amico non précisée). À 60 mois selon le nadir du PSA : PSA < 0,1 ng/ml, la SSB était de 91,8 %, 76 % et 71 %, selon le risque faible, intermédiaire et élevé. Pour un PSA entre 0,1 et 0,5 : 86 %, 67 % et 51 %. Pour un PSA entre 1,1 et 2,5 à 12 mois, le taux d'échec (Phoenix) était respectivement de 29,6 %, 38 % et 74,8 % selon le risque [166].

Dans la revue de la littérature de Ramsay 2015, à propos de presque 4 000 cryothérapies, les résultats sur la survie sans récurrence clinique à 1 an sont moins bons comparés à la RT ou la chirurgie [162].

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

Morbidité

Le taux de complications a diminué significativement avec les améliorations techniques. L'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 8 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction varie de 4 à 10 %. Le risque d'impuissance sexuelle de 30 à 100 %. Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 1 % [167-169].

F.Traitement focal

Indications

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

- la létalité de la tumeur index [170, 171], même s'il existe un certain débat [171],
- les difficultés d'inclusion et de suivi dans la surveillance active,
- les améliorations de la qualité des IRM,
- des biopsies ciblées permettant de mieux localiser la tumeur index [172].

Les critères d'éligibilité varient d'une équipe à une autre et les critères d'évaluation ne sont pas encore clairement identifiés. Dans les différents essais en cours <https://clinicaltrials.gov>, l'espérance de vie doit être supérieure à 10 ans (sans âge minimum), le PSA généralement retenu est inférieur à 15, le score de Gleason entre 6 et 7 et le TNM T1-T2, N0, M0.

Le nombre, la taille, la situation des lésions sont variables. La lésion index doit être traitée. Certaines localisations à l'apex par exemple semblent contre-indiquer telle ou telle technique (HIFU par exemple). L'IRMmp est quasi systématique, les biopsies initiales reposent sur les biopsies écho-guidées ciblées par l'IRM et/ou transpérinéales. Il y a la possibilité de retraiter les patients ayant déjà eu un traitement focal [173,174]. L'hémi-ablation est une option intéressante [175].

La thérapie focale ne peut être proposée que dans le cadre de la recherche clinique [176]

Technique

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

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

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

L'électroporation consiste en un passage de courant électrique dans la prostate entraînant la mort cellulaire sans chaleur par ouverture des pores membranaires, par voie d'abord transpérinéale sous contrôle échographique endorectal [177].

Résultats oncologiques

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

traitement de rattrapage ne sont pas clairs, et enfin que le traitement focal n'est pas sans morbidité [167].

G.Hormonothérapie (HT)

Le traitement hormonal du CaP, en cas de maladie localement avancée ou métastatique, a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/dl, bien que la testostérone médiane obtenue après orchidectomie soit de 15 ng/dl [178]. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20 ng/ml [179].

Moyens

Modalités chez le patient hormono-naïf

Blocage androgénique complet

Le blocage androgénique complet (BAC) associe agoniste de la *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone* (LHRH) et anti-androgène. Si les résultats des études sont discordants, la plus importante d'entre elles et les méta-analyses concluent à un bénéfice modeste en survie (moins de 5 %) qui n'apparaît pas avant 5 ans de traitement, et qui entre en balance avec une altération de la qualité de vie[185].

Il n'y a pas d'indication à un BAC systématique pour le traitement des patients atteints de cancer de la prostate métastatique (niveau 1a, grade B).

Traitement immédiat au diagnostic ou différé à l'apparition de symptômes

Il y a un manque de données scientifiques de qualité pour trancher cette question. Une méta-analyse de quatre études historiques (avant l'utilisation du PSA) a comparé HT immédiate et HT différée à l'apparition de symptômes [186]. Si elle n'a pas mis en évidence de bénéfice en SG pour le traitement immédiat, elle a montré que ce dernier retardait la progression et les complications.

Le traitement immédiat des formes métastatiques est recommandé (niveau 1b, grade A).

Prévention du flare-up

(Flambée androgénique)

L'administration d'un agoniste de la LHRH induit un pic d'androgènes qui est suspecté d'induire une exacerbation.

Modalités	Castration	Limitations	Références
Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible	[180]
Oestrogène	Idem orchidectomie Même à 1 mg/Kg	Toxicité cardiovasculaire +++	[181]
Agoniste LHRH	2-4 semaines Equivalence des différentes formes disponibles (avis d'expert)	◦ 10-15 % de résistance primaire ◦ flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes préexistants)	[179, 181, 182]
Antagoniste LHRH Degarelix	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles	[183]
Anti-androgène	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : ◦ moindre survie globale ◦ moindre survie sans progression clinique ◦ plus d'interruption pour effet secondaire	[184]

des symptômes, ce qui survient exceptionnellement, et pour des patients porteurs d'une forte masse tumorale. Cette exacerbation symptomatique est partiellement prévenue par un anti-androgène prescrit dès le jour de l'injection de l'analogue de la LHRH durant 15 jours.

Antagoniste ou agoniste de la LHRH

L'antagoniste de la LHRH permet une castration plus rapide que les agonistes de la LHRH et il n'expose pas à un pic de testostérone (*flare-up*). Aucune différence d'efficacité carcinologique n'a été prouvée entre ces modalités thérapeutiques.

Traitement par anti-androgènes en monothérapie

Les anti-androgènes non stéroïdiens ont été évalués par une méta-analyse incluant 8 études les comparant à une castration, dont 3 portaient sur des populations exclusivement

métastatiques. La survie globale et la survie sans progression clinique étaient moindres et les interruptions pour effets secondaires supérieures dans le groupe anti-androgène [184].

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation des anti-androgènes en monothérapie chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique (niveau 1a, grade A).

Traitement hormonal continu (THc) ou traitement hormonal intermittent (THi)

Le THi consiste en une administration intermittente d'agoniste ou d'antagoniste de la LHRH. Son objectif initial a été de diminuer les effets aderses de l'HT. Les données scientifiques sont limitées par leur quantité réduite et leur qualité hétérogène. L'étude la plus importante, SWOG 9346, n'a pas montré la non-infériorité du THi par rapport au THc chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique à l'os. Deux revues et méta-analyses ont été publiées récemment [194,195]. Hussain et al. ont analysé 7 essais de phase III ayant inclus 5 395 patients. Ils concluent que le THi n'a jamais prouvé sa supériorité chez les patients métastatiques et que sa non-infériorité n'a été que pour une équivalence jugée « approximative ». Magnan et al. ont analysé 15 essais ayant inclus 6 856 patients. Ils concluent que le THi et le THc ne présentent pas de différence pour la SG, la SS et la survie sans progression. Enfin, Schulman et al. ont conduit un essai de phase III (ICELAND) qui a comparé le THi et le THc pendant 42 mois après randomisation de 701 patients présentant une maladie localement avancée ou une RB isolée après traitement local (avec reprise thérapeutique pour un seuil de PSA > 2,5 ng/ml) [196]. Aucune différence n'a été rapportée entre les deux groupes pour la progression biologique, la survie sans progression ni la survie globale. Les patients sous THc ont reçu 12 injections de forme trimestrielle d'acétate de leuprorelina, alors que les patients sous THi n'en ont reçu que 3. On ne peut donc conclure avec certitude à une équivalence d'efficacité carcinologique entre THi et THc. Celle-ci est en revanche très probable concernant les patients en RB après RT, et pour les patients ayant une maladie localement avancée.

Essai	Population	Type d'essai	Objectif primaire	Suivi (années)	THi vs THc (intervalle de confiance)
SEUG 9401 [187]	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Survie sans progression	4,25	0,93 (0,78 - 1,55)
Finn Prostate VII [188]	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Survie sans progression	5,4	0,93 (0,78 - 1,11)
SEUG 9901 [189]	Localement avancé Métastatique	Non-infériorité	Survie globale	5,5	0,9 (0,76 - 1,07)
TULP [190]	Métastatique		Survie sans progression	2,6	–
NCIC-CTG PR7 [191]	Récidive biologique post- radiothérapie	Non-infériorité	Survie globale	6,9	0,98 (0,83 - 1,16)
TAP 22 [192]	Métastatique	Supériorité	Survie globale	3,7	–
SWOG 9346 [193]	Métastatique	Non-infériorité	Survie globale	9,8	0,91 (0,8 - 1,03)

Concernant la qualité de vie des patients, la FinnProstate Study VII a été la seule étude qui comportait son évaluation spécifique de façon calée sur les cycles thérapeutiques et non à dates fixes [197]. Le THi y était plus favorable que le THc pour la limitation des activités, les capacités physiques et la sexualité. En revanche, le THi n'améliorait aucun effet secondaire de la castration ; les troubles de l'érection (15,7 % vs 7,9 %) et la survenue d'une dépression (2,2 % vs 0 %) étaient même significativement plus fréquents dans le groupe traité par THi. Crook et al. (THi pour récidive après RT), avec une évaluation à dates fixes, ont trouvé un bénéfice au THi pour les bouffées de chaleur, les signes urinaires et la libido (mais seuls 29 % des patients retrouvaient des érections en phase sans traitement) [191]. L'essai ICELAND n'a pas rapporté de différence de qualité de vie entre les deux groupes d'étude [196]. Quant à l'analyse des 15 essais, elle conclut à une différence douteuse de la différence de la qualité de vie des patients sous THi et sous THc [195]. Aucune étude n'a corrélé la qualité de vie à la récupération de la testostéronémie. On ne peut donc conclure avec certitude à une meilleure qualité de vie globale sous THi en comparaison à la THc. Celle-ci est en revanche très probable concernant les capacités fonctionnelles et les bouffées de chaleur.

Les modalités de THi consistent en une phase d'induction qui permet une sélection des patients très bons répondeurs. Ce traitement d'induction est réalisé au moyen de la combinaison d'un analogue de la LHRH combiné à un anti-androgène non stéroïdien pendant 6 à 9 mois. L'utilisation de l'antagoniste de la LHRH en monothérapie semble un choix alternatif judicieux. L'interruption ne s'envisage que chez un patient informé des incertitudes de cette option thérapeutique sous condition qu'il soit asymptomatique et que le PSA à 6 mois témoigne d'une excellente réponse (inférieur à 4 ng/ml, idéalement inférieur à 0,2 ng/ml) [194]. Le suivi doit être régulier, trimestriel ou semestriel, portant sur l'apparition de symptômes et l'augmentation du PSA (dosé dans le même laboratoire). La reprise thérapeutique s'appuie sur l'apparition de symptômes ou l'augmentation du PSA au-delà d'un seuil fixé de façon empirique à 10-20 ng/ml pour les patients métastatiques. La reprise thérapeutique se fait au moyen de la même combinaison agoniste de la LHRH plus anti-androgène non stéroïdien ou antagoniste de la LHRH. Le traitement peut être poursuivi de la sorte jusqu'à identification d'une résistance à la castration.

Le THi est une option thérapeutique pour les patients informés des incertitudes qu'il présente, volontaires, asymptomatiques, soit en RB après traitement

local, soit ayant une maladie localement avancée, soit, avec beaucoup de précautions, pour les patients pauci-métastatiques (niveau 1b, grade B). L'interruption n'est réalisée qu'en cas de bonne réponse au traitement d'induction ($\text{PSA} < 4 \text{ ng/ml}$) et la reprise est réalisée en cas de symptômes et envisagée en cas de $\text{PSA} > 10\text{-}20 \text{ ng/ml}$ (niveau 4, grade C).

Prévention des effets secondaires de l'HT

Évaluation pré-HT

Parmi les complications de l'HT, les bouffées de chaleur représentent la première cause de plainte, affectant 50 à 80 % des patients et durant plusieurs années pour la moitié d'entre eux. Le traitement le plus efficace est l'acétate de cyproterone (Androcur) à raison de 100 mg par jour [198].

Les patients perçoivent habituellement la modification de leur sexualité exclusivement au travers de la perte de leurs érections. L'utilisation d'un questionnaire (Urolife par exemple) peut être d'un appoint utile pour évaluer la situation. Le traitement de l'altération des érections ne présente aucune spécificité [199].

La castration s'accompagne d'une sensation de fatigue, de perte d'élan vital qui sont au mieux combattues par l'exercice physique : la marche ou des exercices spécifiques, dans une structure de soins de support, encadrés par un moniteur diplômé ; cette prise en charge a prouvé son bénéfice [200]. L'asthénie physique s'accompagne aussi d'une psychasthénie qui doit être combattue par des exercices intellectuels et par le maintien d'une vie sociale. Le risque de détérioration cognitive semble lui aussi majoré sous HT [201]. Il n'y a aucune modalité de prévention aujourd'hui validée. Il est hautement probable que la castration soit associée à un risque significatif de syndrome dépressif [202]. Il est indispensable de dépister régulièrement un trouble de l'humeur par des questions simples, voire un questionnaire comme la mini-GDS.

La castration est responsable d'une résistance précoce à l'insuline et d'un risque tardif de diabète [203]. Elle est aussi responsable d'une hyper-cholestérolémie, mais avec augmentation conjointe du Low-density Lipoprotein (LDL) et du High-density Lipoprotein (HDL)-cholestérol [204]. L'ensemble de ces modifications s'accompagne d'une perte de la masse maigre et d'une augmentation de la masse grasse et constitue un syndrome dit « pseudo-métabolique ». Certains arguments plaident pour sa réelle nocivité et pour un surrisque de complications cardio-vasculaires, maximal dans les six premiers mois du traitement et chez les patients ayant plus d'un antécédent cardio-vasculaire [205]. Des recommandations de l'American Heart Association pour la prévention cardiovasculaire des patients devant recevoir une HT ont été récemment publiées [206]. Il y est recommandé de dépister les facteurs de risques cardio-vasculaires à l'initiation de l'HT, de prescrire un bilan lipidique et un dépistage de résistance à l'insuline (glycémie à jeun), puis d'optimiser précocement la prise en charge cardiologique en cas de besoin. Dans tous les cas, il est indispensable de rappeler les mesures de bonne santé cardio-vasculaire et d'assister le patient dans le respect de celles-ci.

La modification potentiellement la plus importante pour l'état de santé des hommes traités par HT est la déperdition du capital osseux, qui est précoce (maximale dans les 6 à 12 premiers mois) et profonde (plus intense que chez la femme ménopausée). L'enjeu de l'ostéopénie réside dans le risque de fracture. Or, l'âge avancé (correspondant à l'âge médian des patients traités par

HT) est un facteur de risque de fracture, qui, en particulier pour l'extrémité supérieure du fémur, représente un événement très significatif (mortalité propre chez un homme sur trois dans la première année en France). Ces éléments plaident pour le dépistage des facteurs de risque d'ostéopénie, rappelés par le score Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), et des facteurs de risque de chute. Il est indispensable de compléter cette évaluation initiale par un dosage de la vitamine D et la réalisation d'une ostéodensitométrie. L'identification d'un facteur de risque de perte osseuse doit conduire à une consultation de rhumatologie pour discuter l'instauration d'un traitement anti-résorptif osseux, comme cela est rappelé dans les recommandations conjointes de l'AFU et de la Société française de rhumatologie (SFR). La mise en place de mesures préventives par exercices physiques, recharge puis supplémentation en vitamine D, normalisation des apports calciques, éviction des facteurs aggravant doit être systématique. L'identification d'un facteur de risque de chute doit déclencher les mesures préventives recommandées par la HAS ou l'orientation vers une consultation de gériatrie.

Bilan à réaliser avant prescription d'une HT

<i>Mode d'investigation</i>	<i>Bilan</i>
<i>Clinique</i>	<i>Interrogatoire sur :</i> <i>o facteurs de risques cardio- vasculaires</i> <i>o facteurs d'ostéoporose</i> <i>o facteurs de risque de chute</i> <i>o trouble de l'humeur (mini-GDS)</i> <i>o trouble de la sexualité (Urolife)</i>
	<i>Pression artérielle</i>
	<i>Poids</i>
	<i>Taille</i>
	<i>Périmètre abdominal et IMC</i>
<i>Paraclinique</i>	<i>Glycémie à jeun</i>
	<i>Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-chol, LDL- chol)</i>
	<i>Vitamine D</i>
	<i>Ostéodensitométrie</i>

SUIVI DE L'HT

<i>Mode d'investigation</i>	<i>Bilan</i>
<i>Clinique</i>	<i>Interrogatoire sur :</i> <i>o facteurs de risque de chute</i> <i>o trouble de la sexualité (Urolife)</i>

La surveillance repose sur l'évaluation clinique et le dosage du PSA. Elle devrait être au moins trimestrielle pendant le premier semestre pour diagnostiquer une résistance primaire à la castration. La valeur du PSA après 6 mois de castration est un facteur pronostique qui permet d'estimer la fréquence du suivi ultérieur, trimestriel ou semestriel [194].

Bilan
Pression artérielle
Poids
Taille
Périmètre abdominal et IMC
PSA
Glycémie à jeun
Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-chol, LDL- chol)
Vitamine D

HTs de seconde génération

Chez les patients présentant un CPRC, l'apport des nouvelles thérapies qui ont émergé ces dernières années aide à mieux contrôler la progression tumorale et à améliorer la survie. Les principales modifications par rapport aux recommandations précédentes sont basées sur de nouvelles informations concernant la biologie des tumeurs résistantes à la castration, montrant que le récepteur des androgènes (RA) reste une cible clé dans cette situation. Les HT de nouvelle génération ont entraîné une modification importante des pratiques en montrant un bénéfice

significatif en survie globale, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie avec habituellement une bonne tolérance clinique et biologique.

Dans tous les cas, le maintien de la suppression andro- génique est nécessaire.

Acétate d'abiratéron (AA)

L'AA agit comme un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant le

CYP17 de façon irréversible. Dans les cancers de prostate résistants à la castration métastatique (CPRCm), l'acétate d'abiratéron (1 000 mg/ jour PO) combinée à la prednisone (10 mg/jour) est devenu un traitement standard à la suite des résultats de l'étude COU-AA-301 montrant après docétaxel un bénéfice d'environ 4 mois de la SG. (HR = 0,65 (0,54-0,77), $p < 0,0001$) [207].

Il a montré également un avantage en SG en pré-docé- taxel dans l'étude COU-AA-302 [208]. Le traitement par AA double la survie sans progression radiologique évaluée par revue indépendante (16,5 mois avec AA vs 8,3 mois dans le bras contrôle, HR = 0,53, IC 95 % : 0,45-0,62, $p < 0,001$). Il améliore le contrôle des douleurs, de la qualité de vie et retarde l'utilisation d'une chimiothérapie. Les effets secondaires principaux sont sur le plan clinique une hypertension artérielle (HTA) et la survenue d'œdème des membres inférieurs (OMI). Sur le plan biologique, la sur- venue d'une cytolyse et d'une hypokaliémie. La prescription d'une corticothérapie peut être émaillée de complications spécifiques.

Enzalutamide

L'enzalutamide est le premier agent d'une nouvelle classe d'inhibiteurs du RA de mécanisme d'action original, enre- gistré 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. Dans l'étude de phase III AFFIRM [209], l'enzalutamide en postdocétaxel prolonge de façon significative la survie médiane de 4,8 mois : 13,6 mois (IC 95 % : 11,3-15,8 mois) pour le bras placebo vs 18,4 mois (IC 95 % : 17,3, *Not yet reached* [NYR]), (HR = 0,631, IC 95 % : 0,529 - 0,752, $p < 0,0001$).

Dans l'étude PREVAIL [210], en pré-docétaxel, il réduit le risque de décès de 29 % (HR = 0,706, IC 95 % : 0,60-0,84, $p < 0,0001$) et prolonge significativement la survie sans progression radiologique (HR = 0,186, IC 95 % : 0,15-0,23, $p < 0,0001$). À 12 mois, elle est de 65 % dans le groupe enzalutamide vs 14 % dans le bras placebo. Le bénéfice est retrouvé dans tous les sous-groupes analysés. L'enzalutamide retarde la mise en route d'une chimiothérapie avec une médiane de temps de 17 mois (HR = 0,35, IC 95 % : 0,30 - 0,40, $p < 0,0001$). Il améliore le contrôle des douleurs, et la qualité de vie. Les effets secondaires courants sont l'asthénie et les risques de convulsion (0,6 %).

HT en cours d'évaluation

D'autres inhibiteurs du RA sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études de phase III dans les CPRC non métastatiques (M0) comme l'ARN 509 (étude SPARTAN), l'ODM-201 (étude ARAMIS) à côté de l'enzalutamide (étude PROSPER).

Bilan à réaliser avant prescription d'une nouvelle HT

Le bilan biologique doit comprendre un dosage du PSA, de la testostéronémie, une numération-formule sanguine (NFS), un contrôle de la fonction rénale (créatinine, FDG), un ionogramme sanguin, un bilan hépatique avec un dosage des phosphatases alcalines, des lactates hydrogénases (LDH) et de l'albuminémie.

H.Chimiothérapie et thérapies ciblées

Indications : Cancer de prostate hormono- naïfs

Le cancer de la prostate métastatique est une maladie très hétérogène pour laquelle plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés ; dans les essais cliniques, ce sont le nombre et la localisation des métastases osseuses et la présence de métastases viscérales qui sont le plus souvent utilisés pour stratifier les patients [211]. Trois études ont été récemment publiées, qui ont analysé l'association d'une HT à une chimio- thérapie par docétaxel en première ligne du traitement du CaP. Ces trois essais avaient le même objectif primaire : la SG. Le GETUG 15, premier de ces essais, est négatif sur une population exclusivement composée de patients M1 [212], mais les deux autres essais randomisés ont rapporté un résultat positif [211-213]. La

méta-analyse de ces trois essais est positive, permettant de conclure au bénéfice d'une association d'une HT au docétaxel en première ligne du CaP métastatique [214].

Il est cependant essentiel de prendre en considération certaines caractéristiques de ces essais. Les patients avec une faible masse métastatique sont peu représentés dans les trois essais et ont un pronostic (risque de progression et de décès) sous traitement hormonal seul significativement meilleur que celui des patients ayant une forte masse métastatique. Ils ont ainsi beaucoup moins contribué à la survenue d'événements que ces derniers dans chaque essai. Les patients devenus métastatiques après un traitement local sont sous-représentés dans les trois études, ne permettant pas de tirer de conclusion dans ce sous-groupe de patients. De plus, la toxicité du docétaxel est significative, comprenant une mortalité propre et une morbidité portant, entre autres, sur les capacités cognitives des patients âgés. L'utilisation du docétaxel dans une population large, non sélectionnée, ayant un pronostic favorable sous HT seule, risque de résulter en une balance risque/bénéfice déséquilibrée.

Définition de la maladie extensive				
	Traitement	N	Définition	Survie globale : faible masse tumorale vs forte masse tumorale
SWOG : S8494 [215]	Leuprolide ± flutamide	603	Crâne, côtes, os long, tissus mous sauf ganglions	39 vs 26 mois
SWOG : S8894 [216]	Orchidectomie ± flutamide	1387	Squelette appendiculaire ou métastase viscérale	51 vs 27 mois
SWOG [193]	Castration intermittente vs continue	3040	Côtes, os long ou viscères	Castration continue (PSA < 4 à 6 mois) 6,9 vs 4,4 ans

Définition de la maladie extensive				
MD Anderson [217]	Castration ± Kétoconazole ± chemotherapy	306	≥ 3 méta os ou méta viscérale	7,8 vs 3,7 ans

Résultats des trois essais randomisés évaluant la chimiothérapie associée à la suppression androgénique dans les cancers de prostate métastatiques hormono-naïfs.			
Essai	GETUG 15 [212]	CHAARTED [211]	STAMPEDE [213]
Stade	M+ : 100 % (71 % de M+ d'emblée)	M+ : 100 % (72,8 % de M+ d'emblée)	M+ : 61 % (59 % de M+ d'emblée) N+ M0 : 15 % N0 M0 : 24 %
Objectif primaire	Survie globale	Survie globale	Survie globale
Hormonothérapie + docétaxel	0,9 (0,7-1,2) p = 0,4	0,6 (0,47-0,8) p < 0,001	0,76 (0,63-0,91) p = 0,003
vs			
Hormonothérapie seule			pour M+ seuls :
HR (IC95 %)			0,73 (0,59-0,89)
			p = 0,002

L'hormono-chimiothérapie de première ligne pour le traitement des CaP métastatiques hormono- et chimio- naïfs est le traitement standard en cas de cancers d'emblée métastatiques chez les patients dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel. Le choix d'une hormono-chimiothérapie de première ligne, discuté de façon collégiale en RCP, doit résulter d'une décision partagée avec le patient et de l'évaluation de la balance risque/bénéfice (niveau 1, grade A).

Indications de la chimiothérapie : CPRCm

La chimiothérapie a une place reconnue dans les CPR Cm, la mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés. Le docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/ jour de prednisone représente le traitement standard des CPRCm. Il entraîne une amélioration de la survie [218]. La combinaison du docétaxel avec le phosphate d'estramustine n'améliore pas la survie et entraîne plus de complications thromboemboliques.

Avant de proposer une chimiothérapie dans un CPRCm, il est actuellement recommandé de disposer d'au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure.

Le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement chez les patients asymptomatiques.

Un schéma hebdomadaire peut être envisagé chez des patients incapables de recevoir un schéma optimal du fait de leur âge avancé, de leur état général ou de pathologies associées. Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés, présentant des comorbidités.

Chez les patients asymptomatiques, le début du traitement doit être discuté individuellement.

Le cabazitaxel représente le traitement standard de chimiothérapie de deuxième ligne. Il a montré vs la mitoxantrone une amélioration de la SG dans l'étude de phase III TROPIC [219].

Les protocoles de référence de chimiothérapie font appel :

- en première ligne au docétaxel à la dose de 70 mg/m² tous les 21 jours,
- en deuxième ligne au cabazitaxel à la dose de 25 mg/m² tous les 21 jours.

Dans les deux études de phase III FIRSTANA [220] et PROSELICA [221], le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m² a montré des résultats comparables en termes de SG avec une meilleure tolérance. Ces données permettent en fonction du rapport bénéfice/risque d'adapter la dose à

utiliser en fonction du patient, de son âge, des comorbidités potentielles. Chez les patients CPRCm, des anomalies génomiques de réparation de l'ADN (mutation BRCA2, ATM...) sont retrouvées dans 25 % des cas. Ces anomalies sont accessibles à un traitement ciblé par inhibiteurs de poly-ADP-riboses polymérases (PARP) (Olaparib) [222].

Recommandations de la chimiothérapie dans le CPRCm	NP	Grade
La prise en charge du patient doit s'inscrire dans une approche multidisciplinaire.	3	A
Chez les patients non métastatiques, la chimiothérapie n'est pas indiquée en dehors d'un essai thérapeutique.	3	B
Chez les patients candidats à une chimiothérapie, le docétaxel à la dose de 75 mg/m ² tous les 21 jours a montré un bénéfice significatif en survie globale.	1a	A
Le docétaxel améliore la qualité de vie et le contrôle des douleurs chez les patients avec métastases osseuses symptomatiques.	1a	A
Chez les patients en progression après docétaxel, le cabazitaxel à la dose de 25 mg/m ² tous les 21 jours est le standard de chimiothérapie de deuxième ligne.	1a	A
Le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m ² tous les 21 jours est une option.	1a	B

	Abi pré-docé. COU-AA-302	Enza. pré-docé. PREVAIL	Docétaxel TAX 327	Cabazitaxel TROPIC	Abira post-docé. COU-AA-301	Enza. post-docé. AFFIRM
Caractéristiques de la population						
Suivi (mois)	49,2	31	20,8	12,8	20,2	14,4
Douleur	32 %	33,7 %	45 %	46 %	44 %	28,3 %
PS > 1	0	0	13 %	7 %	10 %	8,8 %
PSA médian (ng/mL)	42	54,1	114	143,9	128,8	107,7
Méta. extra- os	49 % Tissus mous, ggons	74,3 % Tissus mous, ggons M+ visc (11,2 %)	22 % M+ visc	25 % M+ visc	56 % Ggons, M+ visc (31,7 %)	55,8 % Ggons
Résultats						
Survie globale (contrôle)	34,7 mois (30,3 mois)	35,3 mois (31,3 mois)	18,9 mois (17,4 mois)	15,1 mois (12,7 mois)	15,8 mois (11,2 mois)	18,4 mois (13,6 mois)
Douleur	↘	↘	↘	Idem bras comparateur	↘	↘

I.Médicaments ciblant l'os

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 et une prise en charge dentaire préalable (**Recommandation de grade A**).

L'acide zolédronique (injection IV lente toutes les 3 à 4 semaines) a démontré son efficacité dans le CPRCm. 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).

Anticorps anti-Receptor Activator of Nuclear factor-KB Ligand (RANKL)

Le denosumab (anticorps anti-RANKL) a montré une efficacité supérieure au zolédronate en termes de prévention des événements osseux dans les CPRCm [223]. 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 denosumab 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 2 ans (durée recommandée), le risque augmente à plus de 4 % pour 40 mois dans l'étude de prévention des métastases osseuses.

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 CPRC (Alsympca) a comparé le 223RaCl contre les meilleurs soins de support : un bénéfice en SG a été observé (médianes de survie : 14 vs 11,2 mois) [224-226]. 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.

J.Immunothérapie

Vaccination (sipuleucel T)

Le sipuleucel-T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononuclées péri-phériques, 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 pré-traités ou non par chimiothérapie [227]. 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.

Anticorps anti-CTLA4

L'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) a été évalué dans une étude de phase III chez 799 patients présentant un CPRCm, après une irradiation osseuse de 8 Gy visant à stimuler la réaction immunitaire [228]. On note une amélioration non significative de la SG. 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.

Anticorps anti-PD1

Les essais sont en cours. Aucune donnée n'est actuellement publiée.

PARTIE VI:SUIVI

Il s'agit d'une surveillance pendant 10 ans au moins.l'objectif est de détecter une éventuelle récidence mais aussi d'évaluer les séquelles des traitements pour mieux les prendre en charge.

ce suivi est:

- ✓ clinique:signes d'extension locale ou générale

- ✓ biologique:dosage du PSA qui doit être inférieur a 0.2ng/ml après chirurgie, ou inférieure au PSA nadir(psa le plus bas observe après radiothérapie)+2ng/ml après curiethérapie ou radiothérapie, ou avoir un taux le plus bas possible et stable sous les autres modalités thérapeutiques.Si le patient est sous traitement antihormonal,la testeronemie doit être inférieure a 0.5ng/ml

- ✓ surveillance des effets secondaires des traitements prescrits.

le suivi est initialement rapproche tous les 6 mois pendant 5ans,puis tous les ans.cette fréquence est a adapter en fonction du stade et de la gravite de la maladie.

PARTIE VII:Matériels Et Méthode- Résultats :

Nous nous sommes inspirés pour établir le travail d'une étude bibliographique sur les sites suivantes (uro-france _ pub med et science directe).

Nous avons utilisé tous les mots clés de l'intitulé de la thèse ainsi que les guidelines (AFU-EAU -NCCN).

• Résultat :

Nous avons recueillir plus de 1000 articles ensuite Nous avons éliminé les papiers ou il ya un billet méthodologique, Nous avons retenu les articles pertinents qui font le socle des articles des sociétés savantes uro-oncologique pour établir la liste de nos références.

PARTIE VIII: Discussion:

L'urologue est quotidiennement confronté à la phase d'hormonoin dépendance du cancer de prostate définie par la reprise évolutive biologique et/ou clinique du cancer malgré une castration efficace. Elle survient après un délai moyen de 18 mois après la mise en route de l'hormonothérapie.

A ce stade, la prise en charge n'est que palliative avec comme objectif essentiel l'amélioration de la qualité de vie de patients dont la survie moyenne est de 2 à 3 ans. Elle concerne à la fois le cancer et ses complications et ne peut être que multidisciplinaire.

La reprise évolutive biologique est définie par l'élévation du PSA de 50% par rapport au taux le plus bas (nadir) obtenu sous traitement hormonal sur 2 dosages à 15 jours d'intervalle au moins [1].

Devant une reprise évolutive biologique et/ou clinique, le traitement se base dans une grande partie sur la chimiothérapie palliative.

CANCER DE LA PROSTATE RÉSISTANT

À LA CASTRATION MÉTASTATIQUE ET CHIMIOTHÉRAPIE:

A.HISTORIQUE

À la différence du cancer de prostate métastatique hormono-sensible qui peut être traité par différentes lignes d'hormonothérapie, l'apparition de caractéristiques d'hormono-résistance fait discuter l'introduction des chimiothérapies. Peu d'études sont disponibles concernant le cancer de la prostate métastatique. D'une part, parce que les études randomisées sont difficiles à réaliser avec des molécules souvent agressives et chez des patients dont l'état général est fréquemment altéré. D'autre part, parce que l'histoire naturelle du cancer de la prostate métastatique est encore imparfaitement comprise, particulièrement la phase dite d'hormono-résistance. Pour exemple, la modification du récepteur aux androgènes au moment de l'échappement hormonal est encore récente [1]. Il a été démontré que le récepteur aux androgènes était surexprimé, amplifié et activé par une sécrétion intratumorale d'androgènes pendant l'initiation de l'hormono-résistance. L'absence de connaissances physiopathologiques précises a été un facteur limitatif pour la découverte de nouveaux traitements. Ces découvertes de recherche fondamentale vont sans doute permettre l'avènement de bouleversement thérapeutique dans les années à venir. Le premier tournant dans la prise en charge de ces cancers a pourtant déjà eu lieu en 2004. Jusqu'à maintenant, aucune chimiothérapie ne s'était révélée efficace sur la survie. Le traitement de référence était la mitoxantrone associée à de la prednisone qui permettait uniquement de diminuer les douleurs et d'améliorer la qualité de vie [2, 3]. En 2004, deux études princeps ont établi l'avènement de la première chimiothérapie susceptible d'apporter un bénéfice sur la survie : le docétaxel [4, 5].

• SWOG 9916 [5]

Il s'agit d'un essai randomisé qui a inclus 770 patients avec un cancer de prostate métastatique hormono-résistant. Deux bras ont été comparés : un groupe recevant du docétaxel (60 mg toutes les 3 semaines) associé à de l'estrามustine (moutarde d'azote et dérivé

œstrogénique) et à de la dexaméthasone à un deuxième groupe traité par mitoxantrone (60 mg toutes les 3 semaines) associée à de la prednisone. Il a été montré un bénéfice significatif sur la survie globale dans le groupe docétaxel (15,6 mois **vs** 17,5 mois ($p = 0,02$)). Les différences de délai moyen de progression (3,2 **vs** 6,3 mois) et le pourcentage de diminution du PSA $> 50\%$ (27 % **vs** 50 %) étaient eux aussi statistiquement significatifs ($p < 0,001$). Il n'existait pas de différence significative concernant la diminution des symptômes douloureux.

• TAX 327 [4]

Cette étude a impliqué 1006 patients. Ces derniers ont été randomisés en 3 bras : traitement par mitoxantrone seule (12mg toutes les 3 semaines), traitement par docétaxel hebdomadaire (30 mg toutes les semaines, 5 semaines sur 6) ou traitement par docétaxel toutes les 3 semaines (75 mg).

Seul le bras docétaxel toutes les 3 semaines a montré sa supériorité par rapport à la mitoxantrone en terme de survie globale ($p = 0,009$). La durée médiane de survie était allongée de 16,5 à 18,9 mois. Par ailleurs, l'efficacité sur la réduction de la douleur était également significative entre ces deux groupes ($p = 0,001$). Enfin, les taux de diminution du PSA étaient statistiquement meilleurs dans les 2 groupes traités par docétaxel ($p < 0,001$).

Ces deux études ont considérablement modifié la prise en charge des patients hormono-résistants. En effet, le docétaxel a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en France pour une indication thérapeutique en première ligne dans les cas de cancers de prostate métastatiques à la dose de 75 mg toutes les 3 semaines associé à de la prednisone. D'autres arguments ont permis d'étayer l'introduction d'une chimiothérapie précoce.

• INTERET POTENTIEL D'UNE CHIMIOOTHERAPIE PRECOCE

➤ Amélioration de la survie

Le bénéfice sur la survie globale a été établi. Certaines données ont été actualisées et confirmées. Ainsi pour l'étude TAX 327, on retrouvait une différence significative à 3 ans sur la médiane de survie entre docétaxel 3 mois (19, 2 mois) et le bras mitoxantrone (16,3 mois) ($p = 0,04$) [6] (Tableau 1).

➤ Toxicité modérée

Les études précédemment citées ont également évalué la toxicité de ce nouveau traitement même s'il ne s'agissait pas du critère principal. Les deux séries retrouvaient une augmentation de la survenue d'effets secondaires, mineurs dans la plupart des cas, dans les bras docétaxel (hebdomadaire et toutes les 3 semaines). Pour autant, cette iatrogénie n'était pas associée avec une augmentation de la mortalité. On note même que le taux d'interruption des traitements était plus important dans le groupe mitoxantrone en raison de l'échec thérapeutique plus fréquent [4,5]. Ainsi, malgré une augmentation des effets secondaires, ceux-ci sont de gravité modérée (rétention hydro sodée, neuropathie sensitive, réactions d'hypersensibilité et neutropénie mais rarement compliquée d'infection). Par ailleurs, ils surviennent quel que soit le modèle d'administration du docétaxel. Enfin, une des équipes a évalué la qualité de vie et montré qu'elle était améliorée dans les groupes traités par docétaxel ($p = 0,009$) [4] (Fig. 1) La survenue de ces effets secondaires soulève toutefois une première interrogation. En initiant la chimiothérapie précocement, on les impose plus longtemps aux patients. Des équipes ont donc cherché à savoir s'il était pertinent de proposer une chimiothérapie intermittente pour limiter l'iatrogénie.

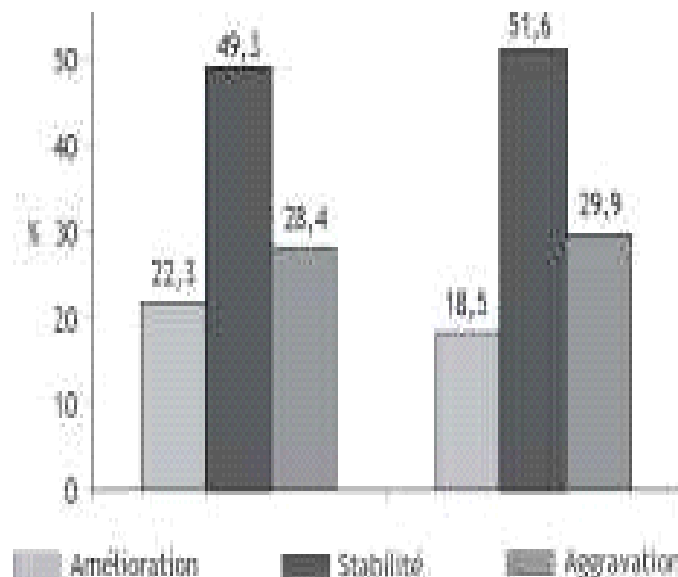


Figure 1. Impact sur la qualité de vie : étude TAX327 [4]

Tableau 1 Actualisation des données de survie de l'étude TAX 327 [6].			
	Docétaxel/3 sem (n = 335)	Docétaxel/se m (n = 334)	Mitoxantrone (n = 337)
Données initiales 2003			
N (%) décédés	166 (50 %)	190 (57 %)	201 (60 %)
Médiane Survie	18,9 (17,0- 21,2)	17,4 (15,7- 19,0)	16,5 (14,4- 18,6)
Hazard Ratio*	0,76 (0,62- 0,94)	0,91 (0,75- 1,11)	
P	0,009	0,36	
Données actualisées 2006-2007			
N (%) décédés	285 (85,1 %)	285 (85,3 %)	297 (88 %)
Mediane survie	19,2 (17,5- 21,3)	17,8 (16,2- 19,2)	16,3 (14,3- 17,9)
Hazard Ratio*	0,79 (0,67- 0,93)	0,87 (0,74- 1,02)	
P	0,004	0,086	
Longs survivants à 3 ans	18,6 %	16,8 %	13,5 %

- **Chimiothérapie intermittente :**

Les effets d'une chimiothérapie intermittente sur la décroissance du PSA ont été évalués sur des patients sélectionnés à partir de l'étude ASCENT, comparant calcitriol + docétaxel et docétaxel seul [7]. Les résultats ont montré que 45,5 % des patients présentaient une décroissance > 50 % du PSA et que ce dernier était stable chez 45,5 % des patients. Il s'agit de la première étude ayant proposé une chimiothérapie intermittente dans cette indication. Elle semblait démontrer que ce protocole ne compromettait pas l'efficacité de la chimiothérapie quand il est réservé à des patients sélectionnés drastiquement.

L'étude rétrospective TRIADE a montré que chez des patients ayant déjà été traités par docétaxel, la réintroduction du docétaxel seul ou en association permettait une diminution du PSA > 50 %, dans 56 % des cas [8] (Tableau 2).

Enfin, une dernière équipe a étudié 25 patients subissant un second traitement par docétaxel après réascension du PSA. Une réponse biologique a été obtenue chez 72 % d'entre eux, après un délai moyen de 72 mois [9]

- **Une chimiothérapie encore plus précoce :**

On sait que les patients en phase métastatique et hormonorésistante constituent un groupe très hétérogène. Certains d'entre eux ont parfois un état général très altéré et un **Performance Status** faible. En comparant leur prise en charge oncologique avec celle proposée dans d'autres disciplines, on peut se demander s'il n'y a pas lieu d'introduire la chimiothérapie encore plus tôt, précisément avant le stade d'hormono-résistance. L'essai randomisé GETUG 15 ouvert en 2004 va tenter de répondre à cette question. Il doit permettre d'inclure 378 patients avec un cancer de prostate hormono-sensible qui vont être

randomisés en deux bras : castration seule (médicale ou chirurgicale) versus castration + docétaxel toutes les 3 semaines. Une autre étude française a débuté en 2003 (R-PSA-CP-03) et a pour objectif de comparer l'hormonothérapie seule ou en association avec le docétaxel chez des patients en rechute biologique et à haut risque métastatique. Ces études pourront peut-être confirmer l'intérêt d'une initiation extrêmement précoce de la chimiothérapie. Pourtant, des interrogations subsistent et nombreux sont ceux qui s'interrogent sur les bénéfices réels de cette chimiothérapie précoce.

- **Intérêt potentiel d'une chimiothérapie retardée (gain de survie modéré)**

- Lorsque l'on reprend les résultats des deux études princeps, on

constate que le gain de survie mis en évidence n'est que de 2 mois... (Fig. 2). On sait par ailleurs que le délai moyen de survie sans traitement est de l'ordre de 2 ans. Par conséquent, un tel bénéfice (2 mois) peut paraître dérisoire pour beaucoup et ne pas justifier la iatrogénie d'un tel traitement, ni son coût d'ailleurs. Enfin, lorsque l'on étudie les populations incluses dans ces essais, on constate, comme souvent dans des essais de phases II/III, que les patients ne sont pas forcément comparables à la population générale que nous traitons quotidiennement. En effet, ils sont en bon état général avec un indice de Karnofsky > 60 [4] et son, pour plus de la moitié, asymptomatiques [4,5].

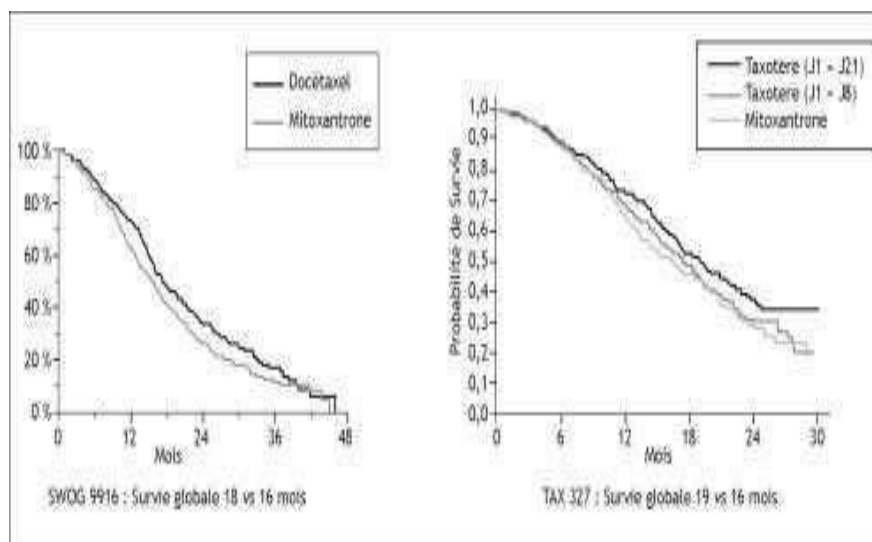


Figure 2. Comparaison des courbes de survie des études princeps TAX327 et SWOG

Tableau 2 Réponse biologique en cas de chimiothérapie intermittente par docétaxel [8].

Docétaxel® à la progression (n patients évaluable/total)	Réponse biologique (PSA 150 %) % (n)	IC 95 %
Docétaxel (50/55)	56,00 % (28)	[41,75 - 70,25]
Docétaxel associé à estramustine ou capecitabine (11/11)	81,82 % (9)	[54,64 - 100,00]
Docétaxel + autres drogues (12/13)	66,67 % (8)	[35,38 - 97,95]
Docétaxel seul (26/30)	42,31 % (11)	[21,96 - 62,66]

• TOXICITE ET QUALITE DE VIE :

Les principales séries ont montré que les effets secondaires sont modérés. Il faut toutefois les resituer dans leur contexte. Il peut être difficile de faire accepter à un patient, dont l'espérance de vie est très réduite et qui ne sera pas guéri par le traitement, de supporter des troubles sensitifs, des nausées, des diarrhées, des

vomissements ainsi qu'une chute de cheveux ou une anorexie qui surviennent dans 15 à 65 % des cas [10]. D'autant plus que les effets sur l'amélioration des douleurs ne sont pas évidents. Par ailleurs, la surveillance régulière d'une neutropénie, qui survient dans plus de 40 % des cas, impose des prises de sang itératives qui entravent probablement la qualité de vie [10].

Enfin, il faut justement réévaluer les impacts de ces traitements sur cette qualité de vie. Les auteurs ont rapporté que dans deux tiers des cas la qualité de vie est stable voire améliorée sous docétaxel. Mais est-il opportun d'aggraver la qualité de vie d'un patient asymptomatique dans au moins un tiers des cas ? Une telle décision doit sans doute se faire au cas par cas et le patient doit pouvoir partager la décision thérapeutique. Autre argument fréquemment soulevé : il est difficile de sortir de l'ère de la chimiothérapie à partir du moment où on y est entré. Débuter une chimiothérapie chez un patient rendra son arrêt difficile sous peine de conséquences psychologiques encore mal évaluées. En effet, pour l'instant les données sur la chimiothérapie intermittente sont insuffisantes. Par conséquent, certaines équipes préconisent de ne pas se précipiter. De surcroît, on assiste depuis quelques années au développement d'autres alternatives thérapeutiques pour le traitement des cancers de prostate en échappement hormonal (Tableau 3).

Tableau 3 Facteurs prédictifs de la survie globale		
Variable	Analyse multivariée	
	OR (IC 95 %)	P
Métastases viscérales, oui/non	0,63 (0,43-0,93)	0,021
douleurs, oui/non	0,66 (0,47-0,93)	0,028
Anémie (Hb < 13,0 g/dl), oui/non	0,72 (0,51-1,02)	0,069
Évolution osseuse, oui/non	0,60 (0,41-0,88)	0,009
Pre tt par estracyt, oui/non	0,51 (0,34-0,77)	0,001

B.Chimiothérapie Et CPRCMm (Eau 2017):

•DOCETAXEL

Chez des patients avec une excellente performance status, le Docetaxel a longtemps été le traitement de référence du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en première ligne de traitement. En effet, en 2004 deux essais de phase III randomisés comparant Docétaxel et Mitoxantrone ont été publiés (essai TAX 327 et essai SWOG 9916) [6-7] et ont montré un bénéfice en survie globale. Dans l'essai TAX 327, La survie médiane était de 16.5 mois dans le groupe Mitoxantrone, 18.9 mois dans le groupe Docetaxel toutes les trois semaines et 17.4 mois dans le groupe Docetaxel hebdomadaire. 32%, 45% et 48% des patients respectivement ont eu au minimum une diminution de 50 % du PSA pour les trois groupes suscités. 22%, 35% et 31% ont eu une diminution de l'intensité de la douleur. 13%, 22% et 23% des malades ont eu une amélioration de leur qualité de vie. . Par ailleurs l'essai TAX 327 a aussi posé la question du schéma d'administration du Docétaxel (75 mg/m² toutes les trois semaines versus 30 mg/m² hebdomadaire), Le schéma hebdomadaire s'est avéré moins toxique et souvent mieux toléré chez le patient âgé. Dans l'essai du SWOG, le Docetaxel était associé à l'Estramustine : La médiane de survie globale était plus longue dans le groupe Docetaxel (17.5 mois versus 15.6 mois, p= 0.02). Le temps médian à la progression était de 6.3 mois dans le groupe Docetaxel versus 3.2 mois dans l'autre bras de traitement (P<0.001). Dans ces 2 essais, la toxicité était plus élevée dans le groupe recevant le Docetaxel. Les toxicités non hématologiques les plus fréquentes étaient une fatigue de grade 3 et 4 chez 10%, 4% et 2 % des patients âgés de ≥ 75 , 65-74 et < 65 ans respectivement. Une diarrhée de grade ≥ 3 était notée chez moins de 3% des patients. L'analyse en sous groupes dans l'étude TAX327 avait montré un bénéfice en survie globale indépendamment de l'âge, de la présence ou pas de douleur et du PS. En analyse multi variée, l'anémie, le taux élevé de phosphatase alcaline et la présence de métastases viscérales étaient des facteurs de mauvais pronostic.

Rechallenge par Docetaxel

Peut être discuté dans certains cas lorsque la réponse à la première ligne a été probante (avec une réduction de 50 % du taux de PSA et un intervalle entre le dernier cycle de Docétaxel et la progression

> 6 mois) et avec une bonne tolérance [8]. Eymard a rechallengé le Docetaxel chez 148 patients avec une durée médiane de réponse de 10.3 mois et un intervalle libre médian de 18.4 mois. Une réponse biologique a été notée chez 48 % des malades. La médiane de survie était de 16 mois. Le retraitement par Docetaxel a été bien toléré avec 6% de toxicité hématologique de grade 3-4.

• Cabazitaxel

Le Cabazitaxel (CABA) est un nouveau taxoïde, puissant stabilisateur des microtubules. L'essai TROPIC [9]: essai de phase III randomisé multicentrique a inclus 755 patients progressant sous Docétaxel avec 2 bras de traitement : Cabazitaxel (25 mg/m² toutes les 3 semaines) +prednisone et Mitoxantrone (12 mg/m² toutes les 3 semaines) + prednisone, pour un maximum de 10 cycles de traitement. L'essai était positif, la survie globale médiane passant de 12,7 mois dans le bras Mitoxantrone/prednisone à 15,1 mois dans le bras Cabazitaxel/prednisone (p < 0,0001). Le risque de décès était statistiquement réduit de 30 %. Les principaux effets secondaires de grade3 étaient des leucopénies et des diarrhées. Le profil de toxicité du Cabazitaxel rapporté dans l'étude TROPIC avait fait l'objet de réserves sur la maniabilité de cette molécule à la dose de 25 mg/m²/3 semaines. Aussi, la question de la dose pour un rapport bénéfice/risque optimal restait discutable. L'étude PROSELICA [10] ; essai de phase III de non infériorité a randomisé 1200 patients, en 2 bras de traitement : Caba 25 mg/m²/3 semaines (n=598) et Caba 20 mg/m²/3 semaines, combiné à la prednisone (10mg/j, en continu) (n=602). Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 bras de traitement. Le nombre de cycles médian était de 6 pour le Caba 20 (1-11) et 7 pour le Caba 25 (1-11). 44,9 % des patients du groupe Caba 25 ont eu une réduction de dose ou un allongement de la durée intercycle, contre 31,7% dans le bras Caba 20. Les réductions de dose ont concerné : 21,7% et 10,2% des patients respectivement dans les bras Caba 25 et Caba 20. Le Caba à 20

mg/m²/3 semaines n'est pas inférieure au Caba 25 en termes de survie globale et de survie sans progression. Cependant la réponse tumorale, SG et la PFS sont numériquement supérieurs avec le Caba 25 mg ; par ailleurs une analyse post- HOC des patients prétraités par AA a montré une tendance de SG plus longue avec Caba 25 par rapport au Caba20 mais un profil de tolérance en faveur du bras Caba 20 mg.

L'étude FIRSTANA [11], avait pour objectif de tester la supériorité du Caba sur le Docétaxel (TXT) en 1ère ligne chez les patients atteints de CPRC progressif. 1168 patients ont été randomisés entre 3 bras de traitement : TXT 75mg/m²/3 sem, Caba 25mg/ m²/3 sem, Caba 20 mg/ m²/3 sem, avec 10 mg/j de prednisone. Neuf cycles étaient prévus. L'objectif principal était la survie globale, les objectifs secondaires étaient la tolérance, la survie sans progression radiologique, le taux de réponse biologique, la réponse radiologique selon RECIST, le délai avant événement osseux et la qualité de vie. La survie globale était similaire dans les trois bras

24.3 TXT/ 25.2 Caba 25/ et 24.5 mois Caba 20. Il n'y avait pas non plus de différence en survie sans progression avec une SSP médiane de 5,3 mois pour le TXT, 5,1 mois pour le caba 25, 4,4 mois pour le caba 20. Le profil de tolérance était différent avec le Caba avec plus de neutropénie fébrile et de diarrhée.

Conclusion:

La chimiothérapie a une place établie dans le traitement des cancers de la prostate résistants à la castration métastatiques et symptomatiques. La mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés.

BIBLIOGRAPHIE

- **Atlas d'anatomie humaine** de Franck Netter (2^{ème} édition)
- **Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Lieber MM, Oesterling JE, Panser L, et al.** Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study. *Urology* 1991 Suppl;38:20- 6.
- **EMC d'urologie** 2014
- **McNeal JE.** The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *Urol* 1972;107:1008- 16.
- **McNeal JE.** Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619- 33.
- **Lowsley OS.** The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915;62:716- 37.
- **McNeal JE, Bostwick DG.** Anatomy of the prostatic urethra. *JAMA* 1984;251:890- 1
- **Boucher A; cuilleret J:** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Villeurbanne : Simep, 1983.
- **FRANK H. NETTER, M.D :** Pelvis et Périnée .*Atlas d'anatomie humaine, deuxième édition, éditions maloine, novartis, 1997*
- **GIL VERNET S :** innervation de la vessie urinaire et de l'urètre postérieur. *Arch. Anat. Pathol.*, 2004, 12, 119-125.
- **François Richard , Henry Botto .** Cancer de la prostate. *EMC - Urologie* 2013;1-0[Article 18-560-A-10].
- **A nauld villers ,Marian Devonec .** Anatomie de la prostate. *EMC Urologie* 1993;1-0 [Article 18-500-A-10].

- **McNeal JE.** Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res 1984;145:27- 53.
- **16 .McNeal JE.** The anatomic heterogeneity of the prostate. Prog Clin Biol Res 1980;37:149- 60.
- **Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al.** Avalidated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. J Urol 2011 Mar;165(3):857-63.
- **Alfa M.A ,Janane.A.** Concordance entre le score de Gleason biopsique et le score de Gleason de la pièce de prostatectomie .Année 2014
- **Globocan 2018 .**Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. <http://globocan.iarc.fr/>
- **Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL , Bunker CH , Cheng I , Cooney K , Eeles R , Fernandez P ,Giri VN.** Global patterns of prostate cancer incidence, Aggressiveness, and Mortality in men of African descent. Epub 2017 Feb 13. [21] Evans HS, Moller H. Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England. Eur Urol 2013 ; 43 : 337-41
- **Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A.** Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie. Prog Urol 2005 ; 15 : 255-9.
- **A. Ammani, A. Janane, J. Chafiki, J. Sossa, Y. El Harrech, K. Moufid, M. Ghadouane, A. Ameer, M. ABBAR** Service d’Urologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc , J Maroc Urol 2007 ; 5 : 11-14
- **Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.** Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2017;37(suppl8):S4- S66.
- **Quinn M, Babb P.** Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence

and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int 2002;90:162-73.

• **Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. CA Cancer J Clin**

1995;45:8-30 1995.

• **Sellami A, Boudawara T, Hsairi M, Jlidi R , Ashour N .** Incidence des cancers dans le gouvernement de Sfax 2000-2017 édition 2017. 145

• **Ibrahim A.S, Mikail N.H , Khaled H, Baraka H , Abdeen M, Bishara A, Abdelwahed S, Abdelateef A.** Cancer profile in Aswan, Egypt, Methodology and Results chart book 2008. Editio2010.

• **Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al.** Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. Prog Urol 2016;20:Abstract 98.

• **Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT.** Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2038-44.

• **Boyle P, Severi G, Giles GG.** The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2013;30:209-17.

• **Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H.** Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. J Natl Cancer Inst 2017;89:1881-6.

• **Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H.** Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. Cancer Res 2009;59:2115-20.

• **Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE.** Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). Cancer Causes Control

2008; 9:5537.

• **Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC.** A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2016;94:391-8.

• **Miller EC, Giovannucci E, Erdman Jr JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK.** Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2012;29:83-93.

• **Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR.** Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67- 70.

• **Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F.** Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeenyear follow-up of the prospective basel study. *Prostate* 2009;38:189-98.

• **Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttune JK,**

Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alphatocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;90:440-6.

• **Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al.** Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco- urologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2016;20:S217-51. 147

• Site internet du Memorial Sloan- Kettering Cancer Center.<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>

• **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate- specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.

- **Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, Evans CL et al.** A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958-63.
- **Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al.** Proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a National Cancer Institute early detection research network validation study. *J Urol* 2018;180:539-43.
- **Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al.** Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2016;188:1726-31.
- **Auprich M, Augustin H, Budaüs L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al.** A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat 148 prostate biopsy. *BJU Int* 2016;109:1627-35.
- **Source : B. Djavan.** *Biopsie prostatique : techniques et indications. EMC - Techniques chirurgicales Urologie* 2010 : 1-16 [Article 41-265]
- **Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD :** Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2008; 179: 1764-50.
- **Tombal B, De Visccher L, Lorge F :** Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int* 2009; 84: 1015-20.
- **Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cusserot O;** Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. *Encycl méd-chirurgicale* . 18-560-A-12 (2004).
- **Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *NEJM*. 2017; 317: 919-16.

- **Younes P, Descazead A.** Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie. Annales d'urologie 2017 ; 41 : 59-63.

- **Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al.** Radiotherapy and short- term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2011;365:107-18.

- **Haute Autorité de Santé.** Détection précoce du cancer de la prostate. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

- Institut national du cancer. La classification des cancers de la prostate [En ligne] 2010.

- **American Joint** Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2016;525:34.

- **Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.** PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012;104:12532.

- **Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.** ERSPC Investigators. Prostate- cancer mortality at 11 years followup. N Engl J Med 2016;366:981-90.

- **Moyer VA.** Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012;157:120-34

- **Haute Autorité de Santé.** Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque. Questions/Réponses 4 avril 2016;

Available from www.hassante.fr/portail/jcms/c_1238094/depistage-du-cancer-de-la-prostate-pardosage-du-psa-interet-non-demontre-chez-lehommes-presentant-desfacteurs-de-risque; www.urofrance.org/À-leadmin/medias/150afu/communiqués/2012-03-15-cancer-prostate.pdf

• **Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al.** Early detection of prostate cancer : European Urology Association of Urology recommendation. Eur Urol 2016;64:347-54.

• **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol 2016;27:398-403

• **Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al.** Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009;373:301-8.

• **Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Actas Urol Esp. 2011; 35:501-14.

• **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al.** Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. Eur Urol. 2016; 49:1019-26. [68] Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC.

Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004; 172:1840-4.

• **Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al.** Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol. 2014; 55:1251-65.

• **Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S.** Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol. 2017; 52:29-37.

- **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al.** Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2017; 69:147-51.
- **Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.** Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1499-507.
- **Thomson IMJr, Tangen CM, Paradeto J, Lucia MS, Miller G, troyer D et l.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Nov 15;296(19): 2329- 35.
- **Jhaveri FM, Klein EA.** How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol*. 2015 Aug;17(3):130-4.
- **Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 296:2329-35.
- **Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al.** European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical pros-tatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22 911). *Lancet*. 2015; 366:572-8.
- **Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al.** Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2018; 27:2924-30.
- **Lattouf JB, Saad F.** Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol*. 2003; 43:333-6.

- **Soulie M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al.** Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Recommandations 2017 en onco-urologie. Cancer de la prostate. Prog Urol. 2017; 17:1157-230.
- **Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA.** Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. Eur Urol. 2017; 51:1175-84.
- **Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R.** Implications of the International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. Arch Pathol Lab Med. 2016 Apr;136(4):426-34.
- **McNeal JE.** Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 2008;49:347- 57.
- **Salomon L, Azria D, Bastide C, et al.** Recommandations en oncurologie 2010 : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;4:S217-52.
- **Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR.** Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer .J Urol 2013; 169:157-63
- **Bott SR.** Management of recurrent disease after radical prostatectomy
 .Prostate cancer prostatic Dis 204;7:211-6
- **Soulié M, Coloby P, Irani J, Lebreton T, Patard J-J, Pfister C, et al.** [CCAFU Recommendations 2016: Diagnosis, treatment, follow up of urological cancers]. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. 2013 Nov;23 Suppl 2:S51-54.
- **Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al.** Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 2014;271:368-74
- **Van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, et al.** Is delayed radical

prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? Cancer. 2016; 116:1281-90.

- **Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, et al.** Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. J Natl Cancer Inst. 2015; 97:1248-53.

- **Ploussard G, Azancot V, Nicolaiew N, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, Vordos D, et al.** The effect of prostate specific antigen screening during the last decade: development of clinicopathological variables independently of the biopsy core number. BJU Int. 2016; 106(9): 1293- 1297

- **Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, et al.** The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. Eur Urol. 2017; 60(2) : 291-303.

- **Ballentine Carter H.** Management of low (favourable)-risk prostate cancer. BJU Int 2017; 108(11): 1684-1695.

- **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al.** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2014; 350:2239-46.

- **Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al.** Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2016 ; 364:1708

- **Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al.** Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med 2002;347:790-796

- **Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F**

Montagnet C et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. JAMA. 2006;296(22):2683- 2693.

- **McVey GP, McPhail S, Fowler S, McIntosh G, Gillatt D, Parker CC.** Initial management of low risk localized prostate cancer in the UK: analysis of the British Association of Urological Surgeons Cancer Registry. *BJU Int.* 2016; 106:1161-4.

- **Barbash GI, Glied SA.** New technology and health care costs - the case of robot-assisted surgery. *N Engl J Med.* 2016; 363:701-4.

- **Makarov DV, Yu JB, Desai RA, Penson DF, Gross CP.** The association between diffusion of the surgical robot and radical prostatectomy rates. *Med Care.* 2017; 49:333-9.

- **Fang Sun, MD, PhD, Olu Oyesanmi, MD, MPH, Joann Fontanarosa, PhD, James Reston.** Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer . Update of a 2018 Systematic Review Comparative Effectiveness Reviews.

- **Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR.** Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 28:1117-23.

- **Walsh PC.** Whitmore Lecture: radical prostatectomy - where we were and where we are going. *Urol Oncol* 2016. 2008; 27:246-50