

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT  
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

**ANNEE : 2017**

**THÈSE N° : 42**

**UTILITÉ DU RAPPORT  
PSA -L /PSA-T DANS LE DIAGNOSTIC DU  
CANCER DE LA PROSTATE  
THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le:.....*

**PAR**

**Mr SIDI OULD SIDI BRAHIM**

Né le 11 Décembre 1986 à KUFFA

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : cancer de la prostate, PSA-Total PSA-Libre ; Rapport PSA-L/PSAT.

**MEMBRES DE JURY**

**Mr. A. BELMAKI**

Professeur de Biologie

**Mr. A. JANANE**

Professeur d'Urologie

**Mr. M. ALAMI**

Professeur d'Urologie

**Mme. N.MAALMI**

Professeur d'Anatomo-pathologie

**Mr. T.KEBDANI**

Professeur Agrégé de Radiothérapie

**Mr. T. DOUBLALI**

Professeur de Biologie

**PRÉSIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قُلْ يَا عِبَادِيَ الَّذِينَ أَسْرَفُوا عَلَىٰ أَنفُسِهِمْ لَا  
تَقْنَطُوا مِن رَّحْمَةِ اللَّهِ ۚ إِنَّ اللَّهَ يَغْفِرُ الذُّنُوبَ  
جَمِيعًا ۚ إِنَّهُ هُوَ الْغَفُورُ الرَّحِيمُ (53)

سورة الزمر الآية 53

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

**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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><i>Clinique Royale</i></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
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  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
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  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI 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 Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

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

### 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

### 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 Ahmed

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

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



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

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Ophtalmologie  
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  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
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  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale



Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### 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\*

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE 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

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

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

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
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



Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
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

Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
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. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA 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  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
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\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
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. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

## Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

## Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie



Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
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

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **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

Pharmacie galénique  
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  
  
Ophtalmologie



Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir  
 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 \*

**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  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat

Neuro-chirurgie  
 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



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

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



### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
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

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire

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\*  
 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  
 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\*

Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 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\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

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

### **\*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  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

### **\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique



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

## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- 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 OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE 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 mon cher pays la Mauritanie*

*Ce très beau pays, petit par la taille mais grand par ses hommes,*

*J'espère par ce travail avoir pu l'honorer.*

*Partout où je serai, ce sera avec un grand honneur de porter haut le  
flambeau de Mon cher pays*

*Au Royaume du MAROC*

*Merci de m'avoir accueilli pendant ces huit années d'étude.*

*Merci pour le savoir que j'ai pu acquérir dans ce beau pays.*



*A son excellence Monsieur Med ouldabdelazize  
Président de la République de république Islamique de la  
Mauritanie , Chef suprême des Armées*

*En témoignage de notre grand respect,  
notre profonde considération et sincère admiration*



*A Monsieur le Général de corps d'armée*

*Med ould alghazouani*

*Chef d'Etat - Major Général Des Forces Armées Mauritanienne*

*A Mr le Médecin colonel tayibe*

*Directrice du Service de Santé des Armées de la Mauritanie*

*Aux forces Armées Mauritanienne.*

*En témoignage de notre respect et de notre considération*



*A Monsieur le Colonel*

*Attaché de défense de la Mauritanie près le Royaume du Maroc*

*En témoignage de notre respect et de notre profonde considération*



*A*

*Ma seconde patrie, le Royaume du Maroc.*

*A Feu sa majesté le Roi Hassan 2,  
Que le bon Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde.*

*A Sa majesté le Roi Mohamed VI Chef d'état-major Général des Forces  
Armées Royales Roi du Maroc et garant de son intégrité territoriale.  
Que Dieu glorifie son règne et le préserve.*

*A son altesse Royale le Prince héritier  
Moulay Hassan Que Dieu le protège.*

*A son altesse Royale le Prince Moulay Rachid  
Que Dieu le préserve.*



*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée  
AAROUB Bouchaib Inspecteur Général des FAR  
et Commandant de la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect,  
notre profonde considération et sincère admiration*

*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade MAHMOUDI Abdelkrim  
Professeur d'Anesthésie Réanimation Inspecteur  
du Service de Santé des Forces Armées Royales*

*En témoignage de notre grand respect,  
notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major  
HDA Abdelhamid Professeur de Cardiologie  
Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre respect*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major ISMAILI Hassan*  
*Professeur de traumatologie Orthopédie*  
*Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*  
*En témoignant de notre grand respect*  
*et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major HACHEMI L'KASSMI*  
*Professeur de Biologie Directeur de l'HMMI-Meknès.*  
*En témoignant de notre grand respect*  
*et notre profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel BAITE Abdelouahed*  
*Professeur d'Anesthésie Réanimation Directeur de l'E.R.S.S.Met de*  
*L'E.R.M.IM.*  
*En témoignage de notre grand respect*  
*Et notre profonde considération.*



*Je dédie cette thèse*

*A mon cher Père*

*Sidi brahim ould sidi*

*Tu as été une inspiration pour moi, tu as su me guider en tout instant et me mettre sur le bon chemin du travail de l'abnégation. Ce travail c'est pour toi et j'espère que de là ou tu te trouves tu es fier de moi. Je te promets d'en faire plus et toujours te rendre plus fier aussi. Que la terre te soit légère.*

*A ma chère Maman*

*Rakiyatoumintkhlive*

*Tu es une merveille de personne, toujours là à mes petits soins je suis ton bébé. Je te dédie ce travail preuve de mon amour inconditionnel. Que Dieu te bénisse maman et t'accorde longue vie.*



*A mes chers de frères et mes chéries de sœurs med , vadili  
, itawaloumro , tesleme , toutou, hoda*

*en témoignage de l'immense affection que je vous porte malgré la  
distance et l'océan Atlantique qui nous sépare, je vous dédie ce  
travail et je vous souhaite tout le bonheur dans vos foyers  
respectifs. je vous aime très fort*

*A mon petit frère talibeahmedjidou*

*Bon courage pour la suite, j'espère par mon travail te donner le  
courage pour avancer et pouvoir me dédier ton travail dans peu de  
temps et ainsi agrandir notre famille d'un autre INTELO amen !*



*A mes chers frères et sœurs :Hamdi ould med gholame ; Selouka  
,Dr.Zeyne ,Nadi ,Aiche mente henoune ; matyhanoune ,Abdellahi  
moud , Bouceifhenoune ,*

*Je vous dédie ce travail, j'espère toujours vous honorer en allant  
toujours haut plus loin.*

*A mes chers amis Dr.Med indote,,,,,*

*Vous êtes plus que des amis pour moi des frères. Que Dieu vous  
bénisse.*



*A mes anciens Mauritanienne de l'ERSSM*

*En témoignage de mon grand respect  
et de ma reconnaissance. Merci pour vous conseils*

*A mes jeunes de L'ERSSM*

*Je vous encourage pour la suite.  
J'espère avoir été un exemple pour vous.*



*A mes promos de l'Ecole Royale du Service de santé Militaire  
surtout Dr cheikh ould elghothe , cheikh ould ahmedo uyahya ,  
molay ould molay hachime*

*De très bons moments partagés, un grand plaisir  
de vous avoir rencontré*

*A toute la communauté des pays amis de l'ERSSM  
Ce fut un plaisir de faire partie de cette communauté  
qui a facilité notre intégration dans le royaume.*



*A tout ce dont nos chemins se sont croisés  
et dont j'en oublie les noms*

*Je vous dédie ce travail*

*A tous ceux qui ont contribué de loin ou de près  
à la réalisation de ce travail.*

*Je vous le dédie.*



*Remerciements*



*A mon maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur le professeur ABDELLATIF JANA NE*  
*Professeur d'urologie*

*J'ai eu le privilège de travailler parmi votre équipe  
et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*  
*Votre sérieux, votre compétence et votre sens  
du devoir m'ont énormément marqués.*  
*Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse  
considération et ma profonde admiration pour toutes  
vos qualités scientifiques et humaines.*  
*Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner  
ma profonde gratitude.*



*A mon maître et président de thèse*  
*Monsieur le colonel Abdelkader BELMAKI*  
*Professeur de biologie*

*Je suis profondément touchés par la gentillesse  
et la spontanéité de votre accueil. je vous remercie  
pour l'honneur que vous me faite en acceptant de juger cette thèse.  
Votre compétence et votre gentillesse ont toujours  
suscité grande estime.  
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements*



*A mon maître et juge de thèse*

*Mme Najat MAALMI*

*Professeur d'anatomo-pathologie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faite  
en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle  
vous avez accepté de juger mon travail.*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance  
de mon respect et ma considération.*



*A mon maître et juge de thèse*

*Monsieur le médecin Lt-Colonel Taoufiq DOUBLALI*

*Professeur de biologie*

*je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faite  
en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Je suis très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle  
vous avez accepté de juger mon travail.*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance  
de mon respect et ma considération.*



*A mon maître et juge de thèse*

*Monsieur Tayeb KEBDANI*

*Professeur agrégé de radiothérapies*

*Je vous remercie vivement de l'honneur  
que vous me faite en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle  
vous avez accepté de juger mon travail.*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance de mon  
respect et ma considération*



*A mon maître et juge de thèse*

*Monsieur le médecin Colonel Mohamed ALAMI*

*Professeur de l'urologie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur  
que vous me faite en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle  
vous avez accepté de juger mon travail.*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance de mon  
respect et ma considération*



*A mon cheri frère*  
*Monsieur Dr nabil louardi*  
*Spécialiste de l'urologie*

*J'ai eu l'honneur de travailler avec vous durant la préparation de  
ma thèse*

*Je retiendrai de vous, votre sérieux, votre compétence et votre sens  
du devoir qui m'ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse  
considération*





*Liste des illustrations*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADT</b>	: androgen deprivation therapy= hormonothérapie
<b>AFU</b>	: Association Française d'urologie
<b>AUA</b>	: Association Américaine d'urologie
<b>CaP</b>	: cancer de la prostate
<b>CSS</b>	: survie spécifique du cancer
<b>D E</b>	: dysfonction érectile
<b>EAU</b>	: Association Européenne d'urologie
<b>H.M.I.M.V</b>	: Hôpital Militaire d'Instruction Med V
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>PRR</b>	: prostatectomie radicale rétropubienne
<b>PSA</b>	: antigène spécifique de la prostate
<b>PSA DdS</b>	: PSA en dent de scie
<b>PSA DT</b>	: temps de doublement (doubling time) de PSA
<b>PSA ESC</b>	: PSA en escalier
<b>PSAV</b>	: vélocité de PSA
<b>RT</b>	: radiothérapie ou EBRT : externalbeam radiation therapy
<b>T R</b>	: toucher rectal
<b>VPN</b>	: valeur prédictive négative
<b>VPP</b>	: valeur prédictive positive
<b>PET Scan</b>	: tomographie par émission de positon
<b>FPSA-RIACT kit and TPSA-RIACT</b>	: kit (Cis Bio International, France) as a solid phase two-sidedimmunoradiometric

## LISTES DES FIGURES

**Figure 1** : appareil urogénital masculin

**Figure 2** : morphologie de la prostate

**Figure 3** : abord postérieur de la prostate lors d'un toucher Rectal

**Figure 4** : anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal (Coupe sagittale)

**Figure 5** : anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique médiane (C) et sagittale (D). U :urètre ; UP :urètre proximal ; UD :urètre distal ; V :veru montanum ; CE :canal éjaculateur ; RPU :région péri-urétrale ; PVP :plexus veineux prostatique ; ZP :zone périphérique ; ZT :zone transition ; ZC :zone centrale ; SFMA :stroma fibro-musculaire antérieur.

**Figure 6** : rapports de la prostate

**Figure 7** : vascularisation artérielle de la prostate

**Figure 8** : innervation de la prostate

**Figure 9** : 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.

**Figure 10** : histologie de la prostate montrant les corps de robin

**Fig. 11** (a) International variation in age-standardized prostate cancer incidence rates; (b) international variation in age-standardized prostate cancer mortality rates. Source: GLOBOCAN 2008

**Figure 12** : Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année 2000). In Annales d'Urologie, Volume 38, Issue 5, October 2004, Pages 187 – 206 Source: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003440104000609>

**Figure 13** : incidence du cancer en fonction de l'âge (données SEER [surveillance, epidemiology, and end results program])

**Figure 14** : mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) statistiques année 2000

**Figure 15** : incidence et mortalité du cancer de la prostate Par âge en 2009

**Figure 16** : Matériel nécessaire pour une biopsie prostatique (photo prise au service d'urologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès)

**Figure 17** : Vue sagittale du bassin montrant la position intra-rectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Vessie (Ve)

**Figure 18** : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses

**Figure 19** : schéma de 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

**Figure 20** : Donald gleason

**Figure 21** : grade de gleason

**Figure 22** : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I :** résume les caractéristiques cliniques des patients incluse dans notre étude

**Tableau II :** Exactitude du rapport PSA-L/PSA-T selon les cutoffs au moment du diagnostique de cancer

**Tableau III :** Résultat anatomopathologique dans le groupe cancer prostatique

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PARTIE I : Rappels sur la glande prostatique</b> .....	3
1-RAPPEL ANATOMIQUE .....	4
1.1 Anatomie descriptive .....	4
1.2) Rapports DE LA prostate .....	13
1.3) Vascularisation, innervation et drainage lymphatique .....	18
2 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : .....	23
3. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE PROSTATIQUE .....	25
4. RAPPEL BIOCHIMIQUE : .....	26
<b>PARTIE II : Histoire naturelle du cancer de la prostate /Modalité d'extension et de progression</b> .....	34
1-COMMENT EVOLUENT LES CANCERS DE LA PROSTATE :.....	35
2-LES DIFFERENTES PHASES DE L'EVOLUTION DU CANCER DE LA PROSTATE.....	35
2.1) La phase de cancer occulte .....	35
2.2) la phase de cancer localisé.....	36
2.3) la phase de cancer avancé : (extension via les gaines péri-nerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins) .....	36
<b>PARTIE III : Epidémiologie / facteurs de risques du cancer de la prostate</b> .....	38
1. SES VARIATIONS AVEC L'AGE .....	43

2. SA MORTALITE :	44
3. SES FACTEURS DE RISQUE.....	46
3.1 Facteurs familiaux et hérédité.....	46
3.2 Facteurs hormonaux et d'autres facteurs de croissance.....	47
3.3 Facteurs environnementaux .....	48
<b>PARTIE IV Moyens diagnostiques et suivi du cancer de la prostate .....</b>	<b>51</b>
I. DEPISTAGE.....	52
II-DIAGNOSTIC POSITIF.....	56
1. L'examen clinique.....	56
2. Les examens paracliniques .....	57
2.1 Biologie.....	57
2.2 La biopsie prostatique.....	58
3. Diagnostic de certitude .....	66
III- BILAN D'EXTENSION .....	67
1. L'IRM pelvienne : siège étendu du cancer (capsule, vésicule séminale, et ganglionnaire) .....	67
2. La scintigraphie osseuse .....	67
3. Le système de classification du cancer de la prostate.....	68
4. Sur la prise en charge des pièces de prostatectomies totales.....	78
2. Sur Résultats anatomopathologiques de la prostatectomie totale : données indispensables dans le compte rendu .....	79

<b>PARTIE V : Moyens thérapeutiques actifs du cancer localisé de la prostate</b> .....	81
I. LA PROSTATECTOMIE RADICALE : (RETROPUBIENNE OU PERINEALE).....	82
II. RADIOTHERAPIE.....	84
III. HORMONOTHERAPIE.....	85
IV. SUIVI THERAPEUTIQUE.....	86
<b>PARTIE VI : Matériels et méthodes</b> .....	87
<b>PARTIE VII : Résultats</b> .....	91
<b>PARTIE VIII : Discussion</b> .....	98
<b>CONCLUSION</b> .....	105
<b>RESUMES</b> .....	107
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	111

:



Depuis l'avènement du PSA et la banalisation de sa prescription, l'épidémiologie analytique et descriptive du cancer de la prostate a été bouleversée : une réduction de la mortalité de 26% , une augmentation des formes localisés précoces de 21 à 83% entre le début des années 1990 et 2012 (1,5) .

La trilogie toucher rectal , PSA et biopsie est le pilier de la démarche diagnostique et d'une réflexion pragmatique interminable, surtout pour le PSA compris entre 4 et 10 ng /ml (2,7) pour cette fourchette (4-10ng /ml) : le taux de biopsie positive en faveur du cancer est de 20,5 à 31,2 % , selon les race et l'ethnie ; on dénote facilement que 70 à 80 % des biopsies vont être négatives et peut être abusives (3,9).

Il devient donc licite et logique de développer d'autres isoformes du PSA ( RAPPORT (PSA-L/PSA-T ), PSA DST , PSA Vitesse ; PSA Dt ) pour sélectionner les citoyens chez qui le risque de cancer est imminent et d'épargner ;d'un geste biopsique abusif ; les autres chez qui la probabilité du cancer est dérisoire.

Le but de notre travail statistique et analytique est d'évaluer l'apport diagnostique et pronostique du rapport PSA-L /PSA-T ; à la lumière des données de la littérature.

*PARTIE I :*  
*Rappels sur la glande*  
*prostatique*

## **1-RAPPEL ANATOMIQUE**

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires.

La prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artère honteuse interne, artère pu dentales accessoires ainsi que le plexus veineux de Santorin) [4].

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.

### **1.1 Anatomie descriptive**

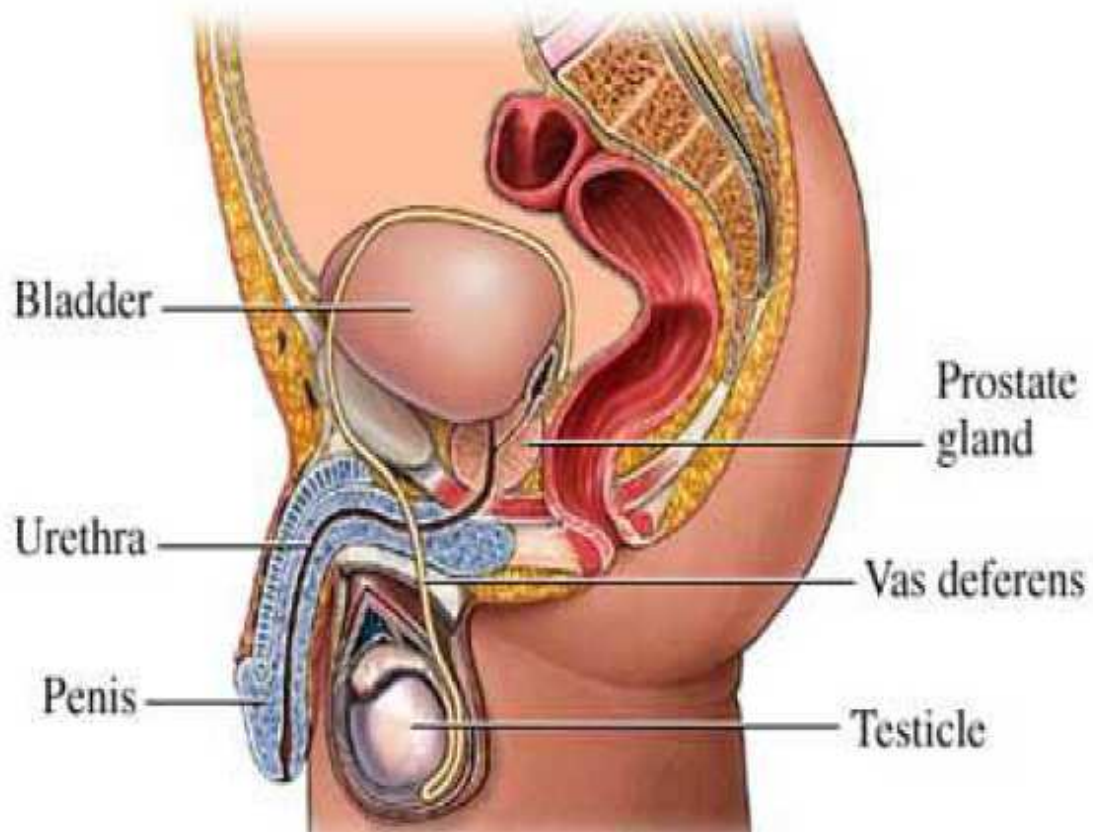
#### **a) situation (fig1)**

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

-au-dessous de la vessie

-au-dessus du plancher périnéal

-en avant du rectum entre les muscles élévateurs de l'anus de Chaque côté en arrière de la symphyse pubienne



**Figure 1** : appareil urogénital masculin

:

**b) morphologie externe : (fig.2)**

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

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

**c) mensuration**

Elle apparaît au toucher rectal ferme, élastique et régulière.

Elle mesure en moyenne 40mm de largeur à la base, 20mm d'épaisseur et pèse environ 20g à 25g

**d)- Les moyens de fixité :**

La prostate est maintenue en place par :

- Son adhérence avec la base de la vessie.
- La traversée de l'urètre et des voies spermatiques.
- Ses connexions avec la paroi de la loge prostatique

**e) configuration externe**

On lui décrit 4 faces, une base, 1 sommet.

- Les faces se distinguent en :
  - Antérieure : plane et verticale
  - Postérieure : plus oblique, plus convexe avec une dépression médiane la divisant en 2 lobes latéraux. Elle répond au rectum par l'intermédiaire du septum recto-vésical. Le toucher rectal permet d'apprécier la morphologie de cette face en se référant à ce sillon **(fig. 3)**

:

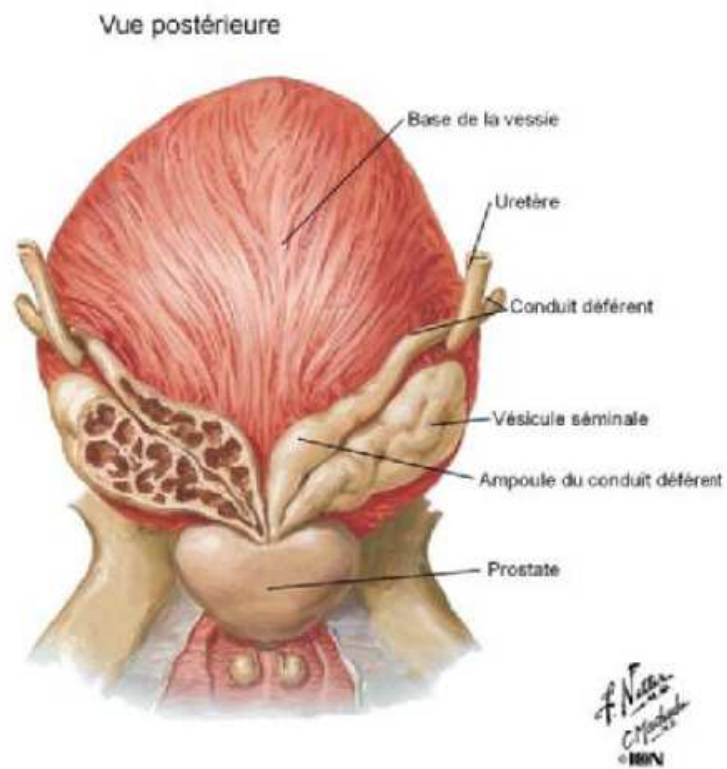
- □ 2 faces latérales : larges et arrondies.

La base : divisée par un bourrelet saillant, transversal en :

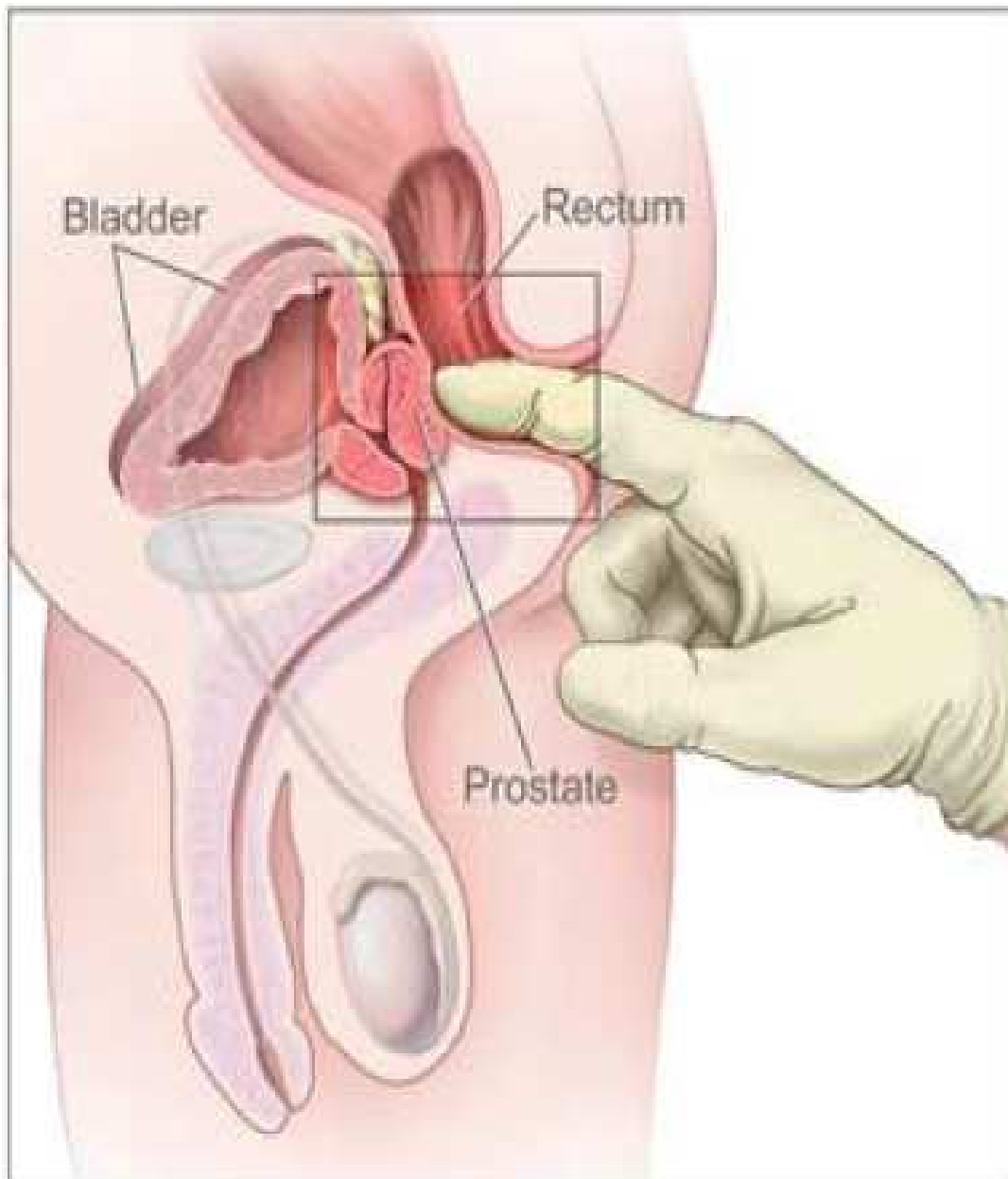
- Versant antérieur uréthro-vésical
- Versant postérieur, génital : présente une gorge transversale dans laquelle s'enfonce

Les vésicules séminaires et les canaux déférents qui convergent pour former les canaux éjaculateurs.

- Le sommet ou bec de la prostate, arrondi d'avant en arrière et répond à l'émergence de



**Figure 2** : morphologie de la prostate



**Figure 3** : abord postérieur de la prostate lors d'un toucherRectal

## **e-configuration interne**

### **- La constitution interne :**

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

Les lobes se différencient de façon classique en :

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

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

### **-anatomie zonale de la glande prostatique : Figure 4 & 5**

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 1951, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par Mc Neal et Al. EN 1968 [5,6]. L'anatomie zonale d'une prostate de 20g 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 [7]

La prostate est répartie en quatre zones :

:

- la zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal est constituée de deux lobes regroupant 5% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.
- La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du verumontanum.
- 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

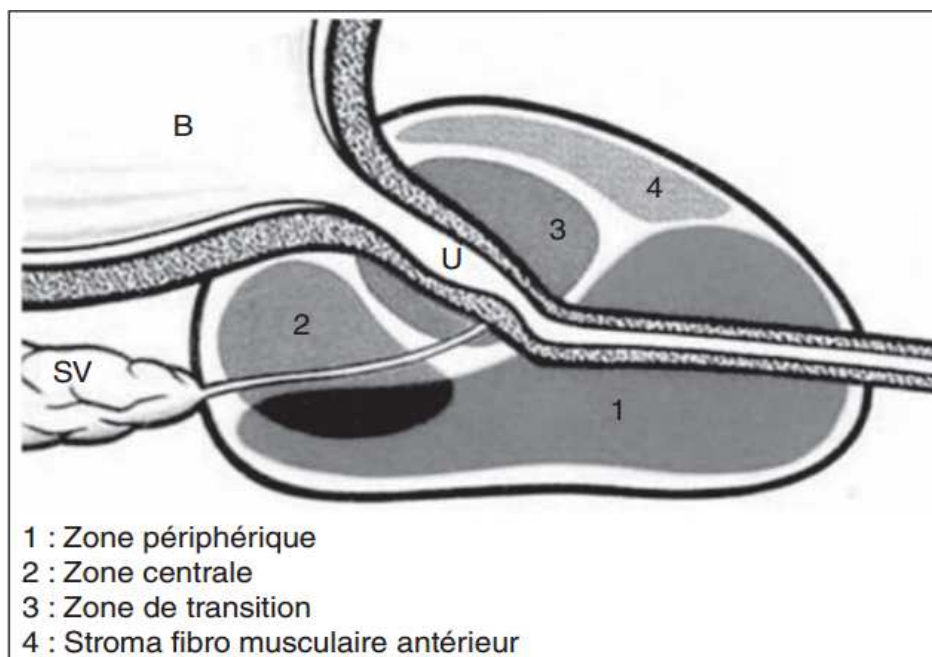
Glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du verumontanum.

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

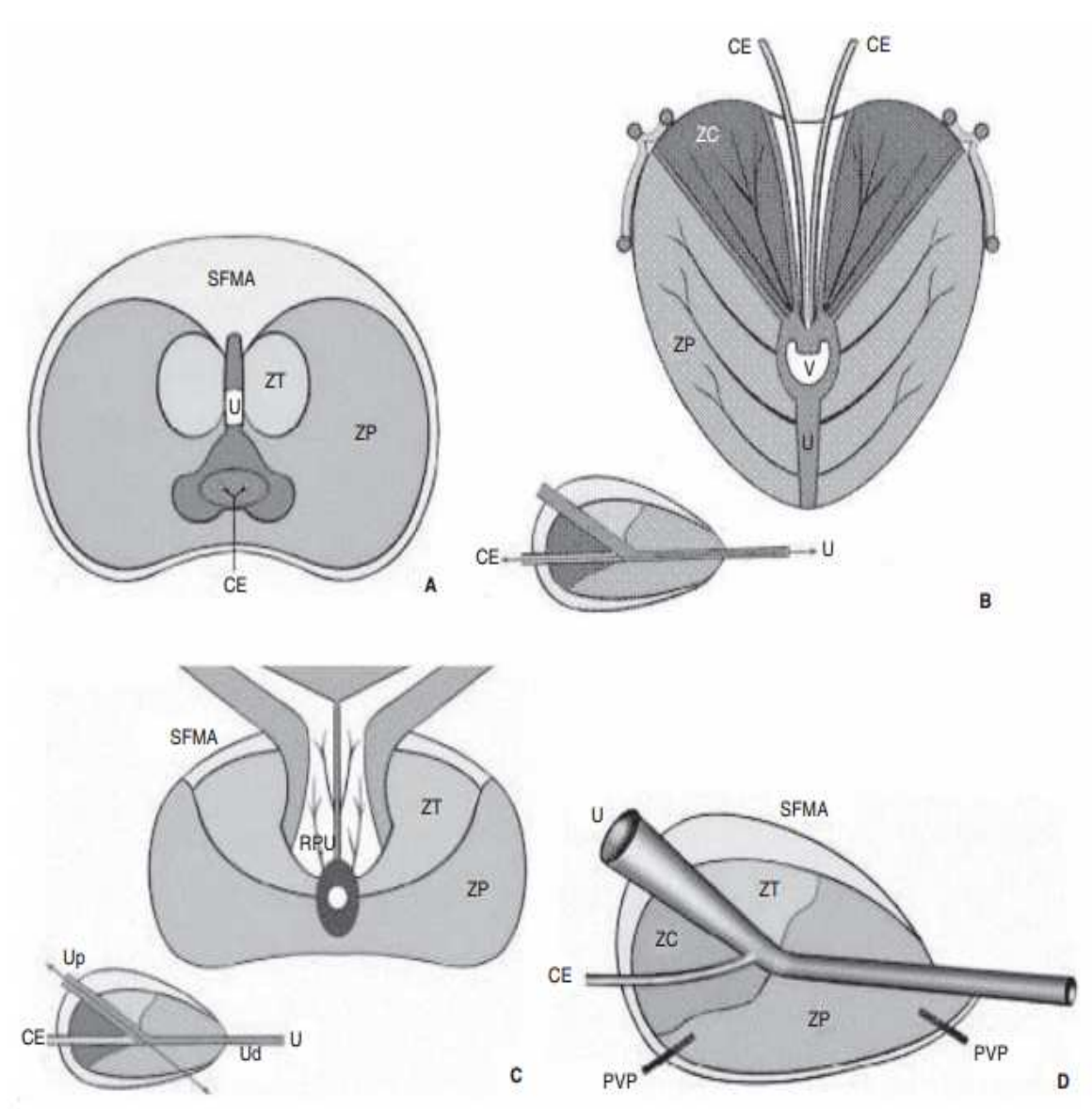
Cette description détaillée de la prostate est souvent simplifiée en une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique).

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 :

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 [8].



**Figure 4** : anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal(Coupe sagittale)



**Figure 5** : anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique médiane (C) et sagittale (D). U :urètre ; UP :urètre proximal ; UD :urètre distal ; V :veru montanum ; CE :canal éjaculateur ; RPU :région péri-urétrale ; PVP :plexus veineux prostatique ; ZP :zone périphérique ; ZT :zone transition ; ZC :zone centrale ; SFMA :stroma fibro-musculaire antérieur.

## 1.2) Rapports DE LA prostate :(fig. 6)

Les rapports de la prostate doivent être étudiés :

:

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

**a- La loge de la prostate :**

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

- En avant : le fascia pré-prostatique qui se termine en haut dans les ligaments pubo-prostatiques
- Et en bas le ligament transverse du pelvis.
- En arrière : l'aponévrose recto-vésicale la sépare du rectum et se soude latéralement aux lames sacro-pubiennes.
- Latéralement : la partie basse des lames sacro-pubiennes qui descendent jusqu'à
- L'aponévrose moyenne du périnée et remonte en haut sur les flancs de la vessie.
- En haut : la vessie et par le tissu conjonctif fibreux qui unit cet organe à la base de la prostate.
- En bas : le plan moyen du périnée.

:

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

La prostate entre en rapport avec :

- La portion prostatique de l'urètre
- Le muscle sphincter lisse de l'urètre.
- La partie supérieure péri-prostatique du muscle sphincter, strie de l'urètre
- Les éléments veineux péri-prostatiques représentés par la convergence des veines vésicales antérieure et dorsale de la verge. Cette convergence forme le plexus de Santorini

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

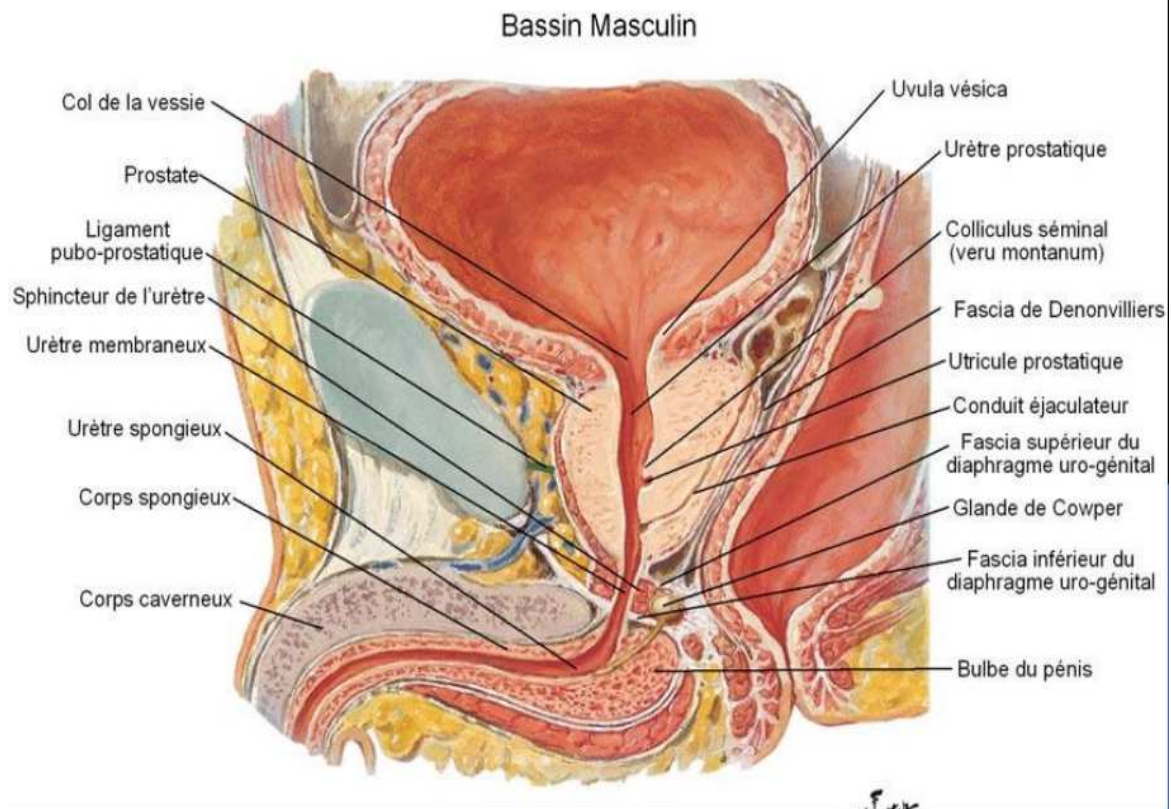
- **En avant :**

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

:

- **Latéralement** : Le muscle releveur de l'anus.
- **En arrière** : le rectum, les vésicules séminales, la terminaison des déférents et les pédicules vasculo-nerveux.
- **En haut** : la vessie, la terminaison des voies spermatiques (vésicules séminales et ampoules déférentielles).

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

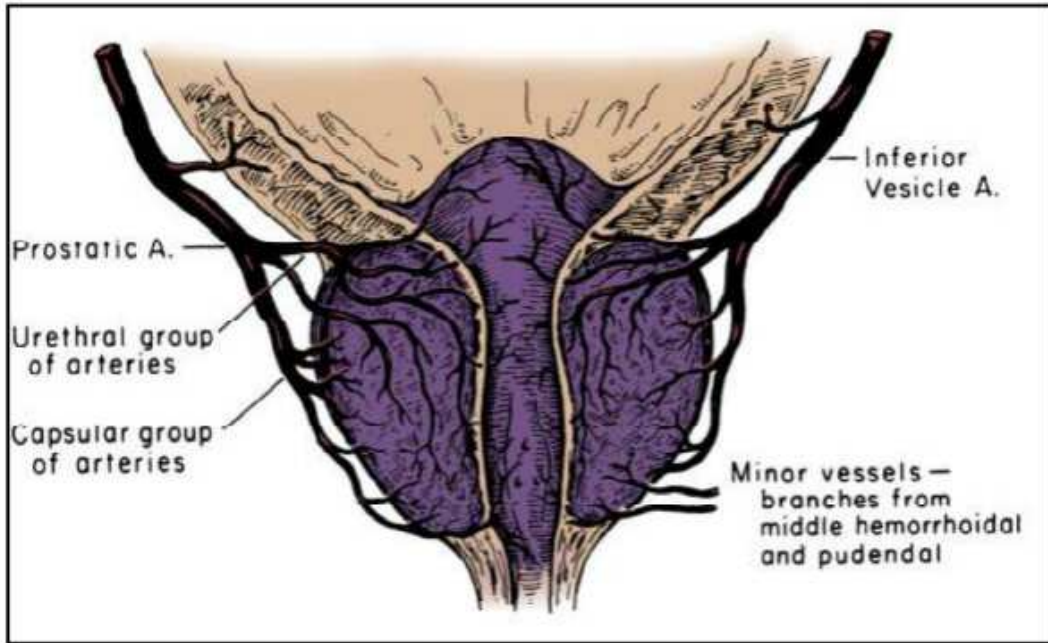


**Figure 6** :rapports de la prostate

### **1.3) Vascularisation, innervation et drainage lymphatique**

#### **□ VASCULARISATION (Fig.7)**

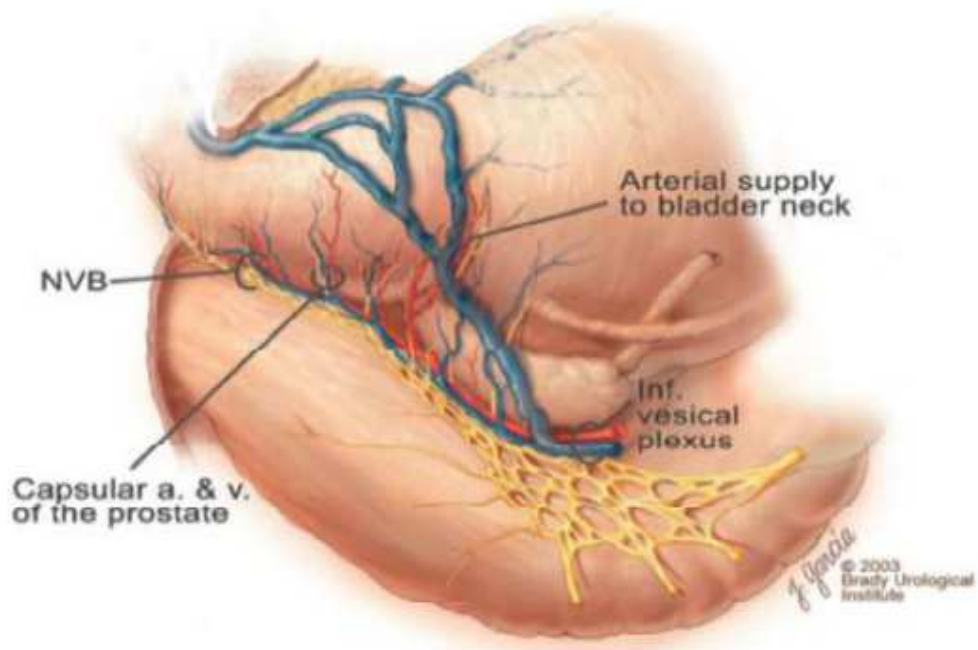
La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la 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. Le drainage veineux prostatique se fait par le plexus de Santorini parcourant le fascia préprostatique pour rejoindre les veines iliaques internes [9] .



**Figure 7** :vascularisation artérielle de la prostate

### □ **INNervation (Fig.8)**

Les branches terminales des plexus nerveux hypogastriques inférieurs sont situées dans le plan interfascial de chaque côté de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers. La terminaison des lames sacro-recto-génito-pubiennes contient les fibres nerveuses sensibles, sympathiques et parasympathiques issues et destinées aux organes pelviens, à l'urètre et aux corps érectiles du pénis. Dans certains cas, des nerfs somatiques moteurs traversent le levator ani pour rejoindre le trajet latérovésicoprostatique et se destinent au sphincter de l'urètre. Les nerfs destinés aux corps érectiles du pénis sont issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs. Ils cheminent dans ce qui est convenu d'appeler « les bandelettes neuro-vasculaires ». Ils s'étalent sur les faces latérales de la prostate dans le plan interfascial et en arrière de la prostate dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers. Les nerfs de l'érection rejoignent alors les corps caverneux en passant de part et d'autre du sphincter strié et de l'urètre membraneux [9].



**Figure 8** : innervation de la prostate

## □ DRAINAGE LYMPHATIQUE

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 lympho-nœuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lympho-nœuds artério-veineux de la même chaîne.

Le drainage de la partie moyenne de la glande s'effectue vers les lympho-nœuds ombilical, vésico-prostatique 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 lympho-nœuds pré-sacraux du promontoire de la chaîne iliaque commune.

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudentaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lympho-nœuds pudental situé sous le ligament sacro-épineux [10].

## 2-RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

La glande prostatique située au carrefour des voies urinaires et génitales joue un rôle double, elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction, et elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone) [11].

Le fonctionnement normal de la prostate repose sur les interactions entre épithélium et stroma, sous l'influence des androgènes (et dans une moindre mesure des œstrogènes) qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que l'action des facteurs de croissance et des vitamines [11].

### □ **homéostasie prostatique :**

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants [12] :

**-des facteurs endocrines :** qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse...) arrivant à la prostate par la circulation sanguine (testostérone, œstradiol, LH, FSH, prolactine, insuline)

**-des signaux neuroendocrines :** provenant d'une stimulation neuronale comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et autres neuropeptides

**-des facteurs paracrines** ou des facteurs de croissance (b-FGF, EGF, IGF...) produits localement par la prostate, diffusent localement vers les cellules adjacentes via la matrice extracellulaire [13] et stimulent ou inhibent la croissance

**-des facteurs autocrines** ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et qui reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la fonction

:

**-des facteurs intracrines :** à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il ne peut s'agir de produit issu du métabolisme de la testostérone

**-des interactions épithélium-membrane,** polarisant la cellule, mettent en jeu des facteurs de la matrice extracellulaire qui établissent des contacts directs en s'attachant par des intégrines à la membrane basale et à des composants de la matrice extracellulaire

**-des interactions cellule-cellule** de l'épithélium et du stroma par des jonctions avec des protéines intra-membranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM (par exemple, l'ovomoruline) qui couplent les cellules voisines.

Au-delà de l'effet des androgènes et des œstrogènes, les vitamines (principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique [11].

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes, et elle est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation, voir l'apoptose [14,15].

### 3. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE PROSTATIQUE

Sur le plan histologique, la prostate est un organe musculo- glandulaire, comportant une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif : riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [16].

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

Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des cancers de la prostate prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale [17].

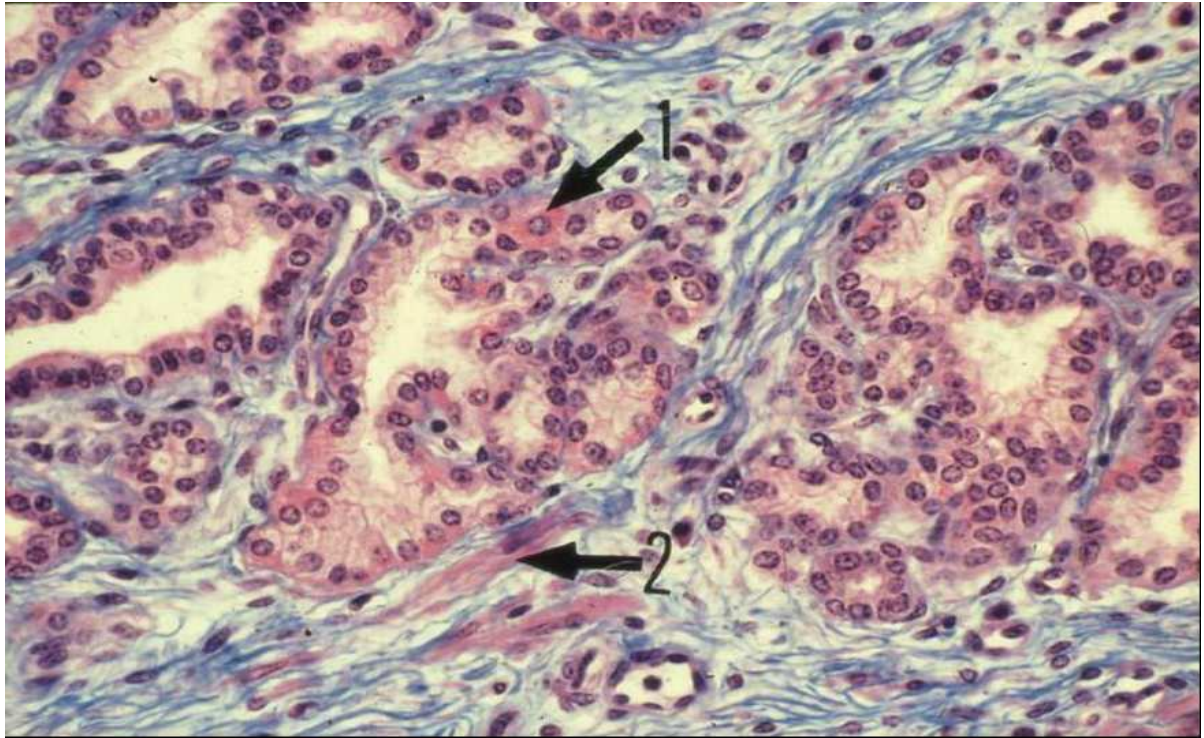
Enfin, on retrouve des cellules endocrines disséminées au sein de cet épithélium.

Le stroma est constitué de cellules musculaires lisses.

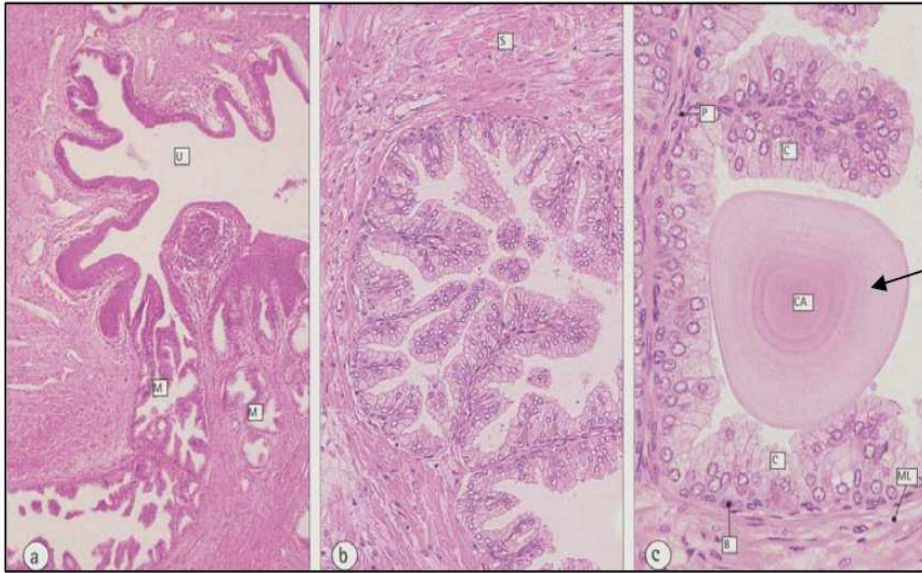
La capsule est constituée d'une bande de collagène nettement individualisable sur le plan histologique, notamment au niveau des faces latérales et postérieures.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc **hormono-dépendantes** [18].

Dans la lumière des tubulo-acini, on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines, appelés **corps de robin ou symposions**. A partir de la quarantaine, ces symposions ont tendance à se calcifier : on parle de **calculs ou lithiase prostatique** [19].



**Figure 9 :** 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.



Corps de Robin

28

**Figure 10** : histologie de la prostate montrant les corps de robin

## **4-RAPPEL BIOCHIMIQUE :**

Le PSA initialement décrit sous le nom de gamma-sémino-protéine (Hara, 1971) dans le plasma séminal, l'antigène spécifique de la prostate (PSA « prostate specific antigen ») a été isolé du tissu prostatique par Wang en 1979. Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire 33-34kD de 240 acides aminés, exclusivement produite chez l'homme dans les cellules épithéliales prostatiques.

Sa concentration dans le fluide prostatique est d'environ 3g/l (0,7g/l de plasma séminal). Sa demi-vie est de 2,2jours [20].

### **L4.1 e PSA et ses formes**

#### **a) PSA total et libre**

Une élévation du PSA est observée en cas de cancer de la prostate, d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), d'inflammation et d'infection prostatique. La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est de 4ng/ml. Dans l'étude PCPT, cette valeur seuil permettait d'obtenir une sensibilité de 93% et une spécificité de 24%. La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35% pour un PSA entre 4 et 10ng/ml et de 50-80% pour un PSA au-dessus de 10ng/ml [21]. Lorsque le PSA est entre 4 et 10ng/ml, 70% des cancers diagnostiqués sont localisés. Un rapport PSA libre sur PSA total (PSA l/t) bas (<15%) est corrélé avec la présence d'un cancer. Une méta-analyse retrouvait une sensibilité de 95% et une spécificité de 18% pour une valeur seuil PSA l/t de 25% pour des taux de PSA de 4 à 10ng/ml [22]. Dans la tranche de PSA de 2 à 4ng/ml, une valeur seuil à 28% permettait d'obtenir une sensibilité de 95% pour une spécificité de 6%.

Cette sensibilité de 95% du rapport PSA l/t est jugée insuffisante et explique que le PSA libre ne soit pas recommandé en première intention. Son dosage reste réservé à une utilisation en deuxième par l'urologue en cas de première série de biopsie négative.

### **b)PSA complexé et pro-PSA**

Le PSA complexé (PSA non libre) peut être dosé. Il est plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, dans la détection du cancer de la prostate, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10ng/ml [22]. Cependant l'habitude L'interprétation du PSA total par les cliniciens et le faible gain en spécificité expliquent sa faible utilisation.

Des iso formes moléculaires du PSA libre ont été identifiées : les Pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage des formes moléculaires du PSA peut avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais est toujours en cours d'évaluation. L'association d'un panel de kallikréines (PSA libre, PSA intacte et HK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50% le nombre de biopsies inutiles, en ne diagnostiquant pas 4 à 6% de cancers dont 1% de cancers de mauvais pronostic [23]. Le Prostate Health Index utilisant les 2 Pro PSA est en cours de validation.

### **c)densité du PSA**

La densité du PSA rapportant le PSA total au volume prostatique (PSAd) ou à celui de l'HBP (PSAdtz) améliore l'efficacité du PSA en situation de dépistage, dans la tranche 2,5 à 10 ng/ml [24,25]. L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique exact et du fait de la variabilité inter-opérateur de cette mesure évaluée entre 15 à 25% [26].

### **d)vélocité du PSA**

Il existe 2 méthodes de mesure de la cinétique du PSA :

- -la vélocité du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps.
- -le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois.

La cinétique du PSA est un facteur pronostic de survie après prostatectomie totale et après radiothérapie [27,28]. Pour le diagnostic, les valeurs seuil de PSAV  $> 0,75$  ou  $0,5\text{ng/ml/an}$  ont été proposées. L'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic améliore la pertinence diagnostic du PSA total et du rapport PSA libre/PSA total [29,30].

### **e)le PCA3**

Le PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. C'est l'ARNm du PCA3 qui est dosé dans les urines après massage prostatique. Le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Plusieurs études ont montré des

résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA total seul [31]. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives [32]. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate.

Le dosage du PSA3 n'est pas recommandé en pratique clinique, la baisse de son coût et de sa disponibilité devrait le rendre un examen de routine.

#### **f)calcul du temps de doublement du PSA**

L'analyse de la cinétique du PSA peut se faire avec deux outils :

- -la vélocité du PSA total (PSAV) en cas d'évolution linéaire
- -et le temps de doublement du PSA (PSADT) qui s'applique en cas d'évolution exponentielle.

Le PSADT correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA est l'inverse du PSADT). L'analyse des courbes d'évolution du PSA suivant la pathologie étudiée est donc importante.

Plus précisément, si l'évolution du PSA se fait de façon linéaire, on peut utiliser la PSAV, qui étudie la droite qui relie deux valeurs du PSA dosées à un intervalle de temps connu. Le PSAV se calcule selon la formule suivante :

$$\text{PSAV} = (\text{PSA}(1) - \text{PSA}(2)) / \Delta t \text{ [33,34]}$$

En revanche, si la courbe d'évolution du PSA prend une forme exponentielle (ce qui est le cas par exemple dans le cancer agressif de la prostate), il faut alors utiliser des formules utilisant une fonction logarithme qui permet de transformer une courbe exponentielle en une droite dont la pente est corrélée à la croissance

du PSA. C'est à ce type de formule que l'on fait référence lorsque l'on parle de PSADT.

Il existe trois méthodes publiées de calcul du PSADT [35, 36, 37]. Elles reposent sur l'équation suivante :

$$PSA(t) = PSA(0) e^{Kt}$$

Dans cette formule, PSA(0) est le PSA dosé au temps 0,

K le taux de croissance calculé, constant (pente)

Et t le temps [38].

LA Transformation logarithmique de cette formule (le logarithme népérien ou en base de 10 peut être utilisé tant que le même sert à tout le calcul [38] aboutit à une droite de pente K passant par l'axe des ordonnées au point PSA(0), dont l'équation est la suivante :  $\ln(PSA) = PSA(0) + PSA(1) t$  [38, 39].

La pente K de cette droite exprime la vitesse de croissance du PSA.

La méthode la plus classique de calcul n'utilise que le premier et le dernier point de la série et la pente qui les relie. La formule simplifiée est alors  $PSA = [Ln(2) \times IT] / [Ln(PSA \text{ finale}) - Ln(PSA \text{ initial})]$  [37], ou IT est l'intervalle de temps qui sépare la mesure du PSA final et initial. Une deuxième méthode publiée utilise la pente qui passe par tous les points de la série lorsque plus de deux valeurs sont utilisées, le calcul nécessite l'utilisation d'un logiciel figurant sur les sites des sociétés urologiques savantes [40]. Les résultats des deux méthodes sont comparables [37].

L'AUA et l'EAU préconisent de n'utiliser que des valeurs de PSA mesurées à au moins 3 semaines d'intervalles avec une élévation d'au moins 0,1ng/ml entre les lectures, en utilisant au moins 3 valeurs de PSA [41]. L'unité

:

de temps est habituellement le mois en ce qui concerne la pathologie cancéreuse [40] alors qu'elle serait plutôt le jour dans le cadre de la pathologie inflammatoire de la prostate [42].

*PARTIE II*  
*Histoire naturelle*  
*du cancer de la prostate*  
*/Modalité d'extension*  
*et de progression*

## **1-COMMENT EVOLUENT LES CANCERS DE LA PROSTATE :**

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est adénocarcinome prostatique. Ces cellules transformées prolifèrent anormalement en envahissant les structures adjacentes et peuvent acquérir la propriété de migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer des colonies de cellules tumorales prostatiques dans d'autres parties du corps. Ces colonies à distance de la prostate sont appelées métastases. Elles évoluent pour leur propre compte comme des tumeurs secondaires. Elles gardent certaines propriétés des cellules épithéliales prostatiques d'origines, comme la sécrétion de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Elles sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'homéostasie et la physiologie des organes ou structures qu'elles colonisent. Elles se développent principalement dans les ganglions lymphatiques et dans les os au cours de l'évolution de la maladie ; d'autres sites anatomiques d'implantation sont possibles [43].

## **2-LES DIFFERENTES PHASES DE L'EVOLUTION DU CANCER DE LA PROSTATE**

Le cancer de la prostate évolue sur plusieurs années que l'on peut diviser en 3 phases :

### **2.1)La phase de cancer occulte**

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

significative du taux sanguin du PSA. A cette phase, le cancer est microscopique. Il n'est pas détectable par les outils morphologiques et biologiques actuels du dépistage. Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé (résection de la prostate transitionnelle) lors du traitement des troubles mictionnels (difficultés pour uriner) entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate) [43].

## **2.2) la phase de cancer localisé**

Une deuxième phase, appelée CANCER LOCALISE, est caractérisée par un cancer confiné à la prostate, détectable à un stade précoce par des biopsies prostatiques réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement  $> 4\text{ng/ml}$ ), soit parce que le toucher rectal révèle une induration nodulaire de la prostate. Le cancer de par sa situation a priori exclusivement intra-prostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical [43].

## **2.3) la phase de cancer avancé : (extension via les gaines péri-nerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins)**

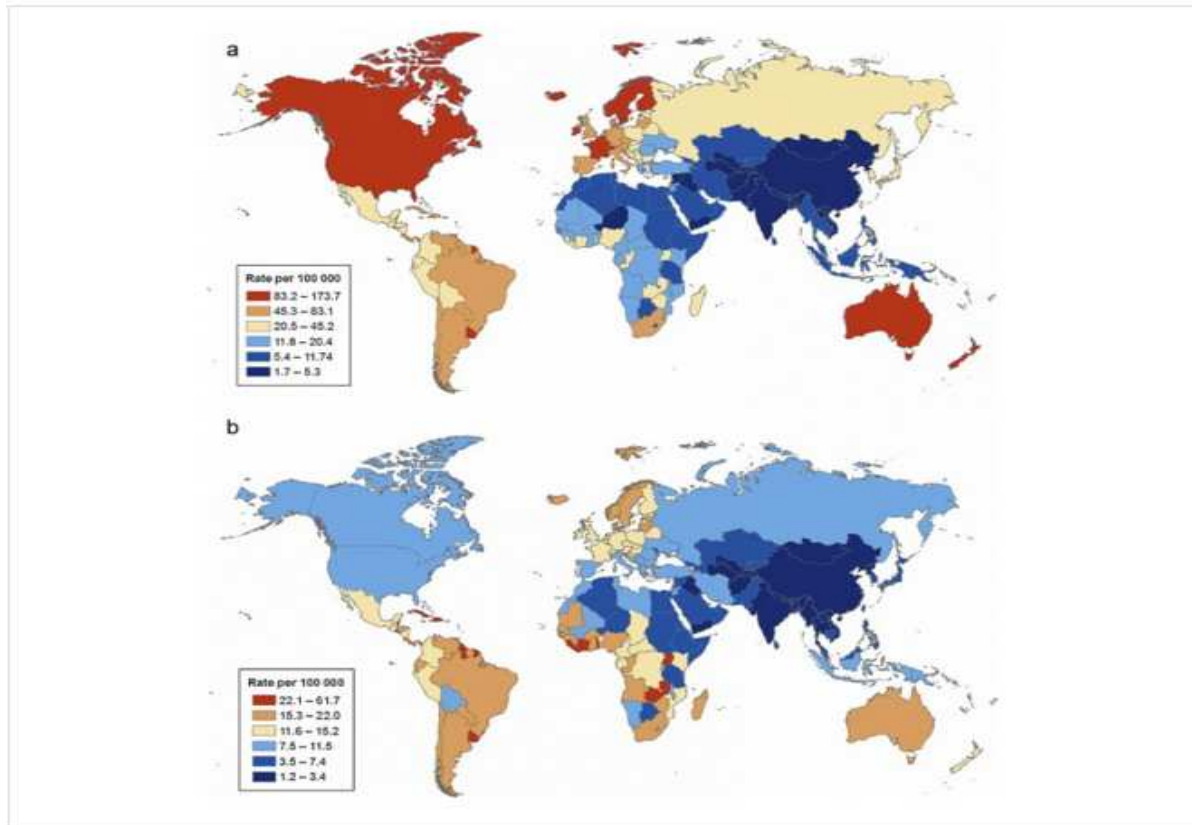
La troisième phase correspond à un CANCER AVANCE localement ou à distance (avec des métastases) (stade IV). Le diagnostic, confirmé par des biopsies prostatiques, est généralement facilement évoqué devant des signes cliniques urinaires (difficultés pour uriner, urines sanglante...) ou les conséquences des métastases (douleurs osseuses...). La prostate indurée avec une déformation de ses contours. Le taux sanguin du PSA est plus élevé qu'en

:

cas de tumeur localisé. A partir de cette phase, le cancer ne peut être guéri définitivement. Une rémission plus ou longue de la maladie peut être cependant obtenue, en particulier, par un traitement hormonal [43].

*PARTIE III*  
*Epidémiologie / facteurs*  
*de risques du cancer*  
*de la prostate*

Le cancer de la prostate est devenu, le long des décades du 2<sup>ème</sup> millénaire, un véritable problème de santé publique ; ce qui nous amène à préciser les principaux indicateurs et paramètres épidémiologiques de ce cancer



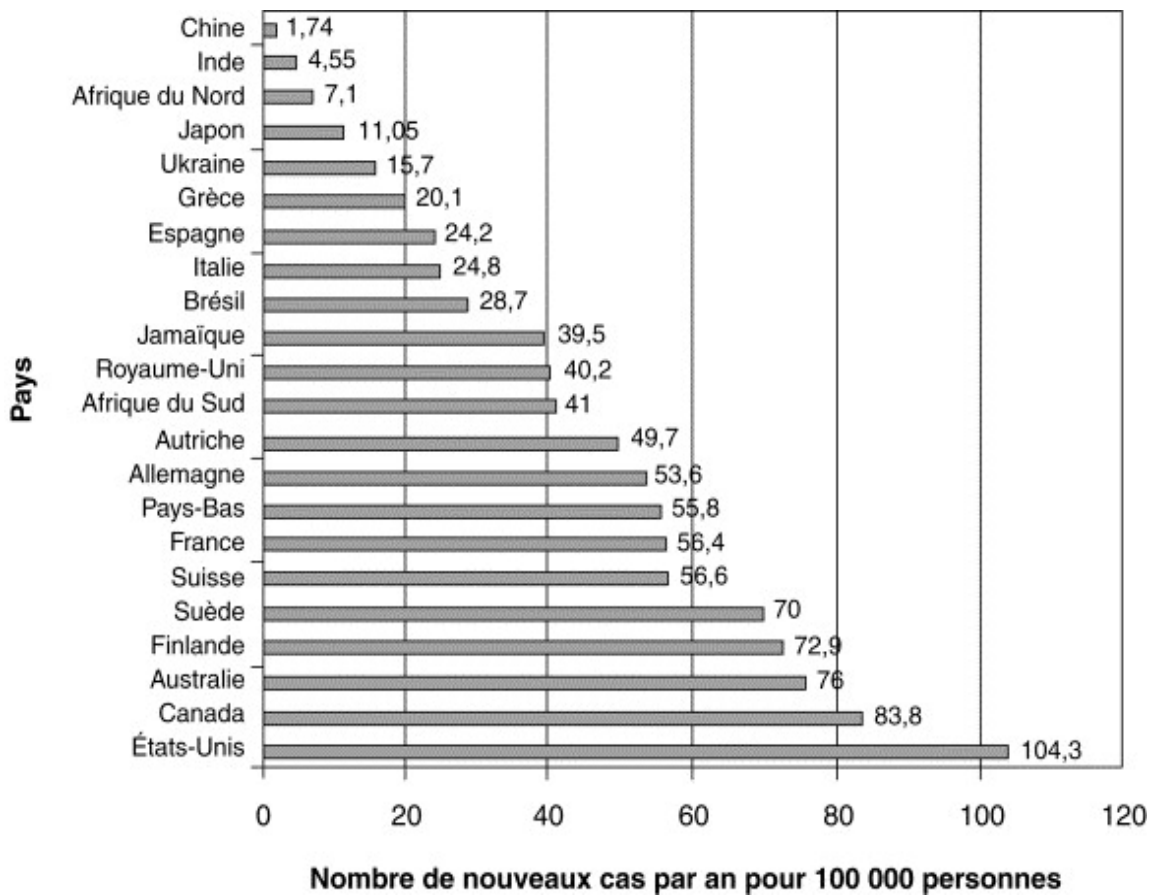
**Fig. 11** (a) International variation in age-standardized prostate cancer incidence rates; (b) international variation in age-standardized prostate cancer mortality rates. Source:

GLOBOCAN 2008

### **Son incidence**

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important par sa fréquence. Dans le monde plus de 540 000 nouveaux cas de cancer de la prostate par an étaient recensés en 2000, ce qui le place au troisième rang des cancers masculins dont il représente 10% (statistiques globocan 2000, <http://www-dep.iarc.fr>) [44].

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique (fig.9).



**Figure 12** : Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année 2000). In

Annales d'Urologie, Volume 38, Issue 5, October 2004, Pages 187 - 206

Source: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003440104000609>

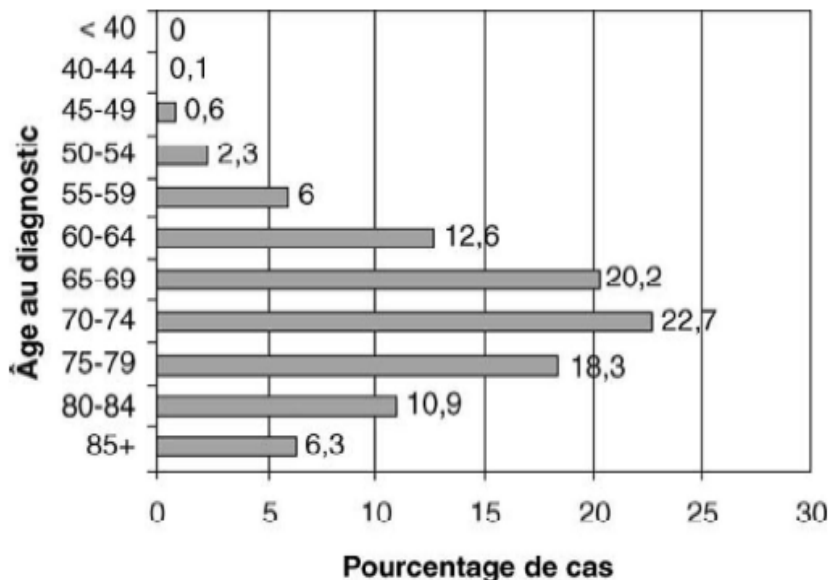
L'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis et au Canada. Aux États-Unis, plus de 230 000 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués en 2004. L'American cancer society a estimé l'augmentation de la population de plus de 65 ans de 12,4% à 19,6% entre 2004 et 2030. Le nombre de cancer de la prostate devrait être multiplié par 4 en 2030 [45,46].

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde. A l'échelle européenne, le cancer de la prostate représente 390 000 cas/an et 90 000 décès en 2004 [46,47].

En France, il est le plus fréquent des cancers masculins (environ 71 000 cas sur 206 000 cancers affectant l'homme) l'incidence atteignait 28 342 nouveaux cas en 2000 selon les statistiques Globocan 2000 et 53 465 nouveaux cas estimés en 2009 selon les statistiques du réseau français FRANCIM. Les données sur le cancer de la prostate dans les pays du Maghreb sont rares. Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique [48,49]. Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction 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 [50]. 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%.

## 1. SES VARIATIONS AVEC L'AGE

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (<0,1% des cas) mais son incidence croît fortement et, plus de 75% des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans [44,45].



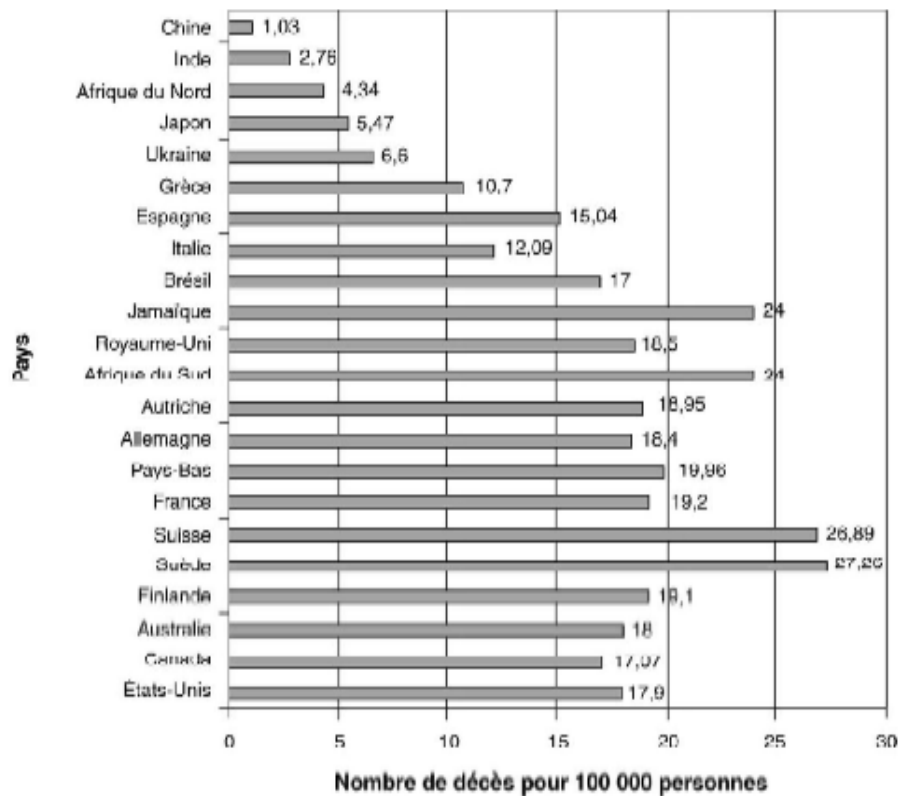
**Figure 13** : incidence du cancer en fonction de l'âge (données SEER [surveillance, epidemiology, and end results program])

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 la probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79ans [46].

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique majeur dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue, il représente 15% des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4% dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre [44].

## 2. SA MORTALITE :

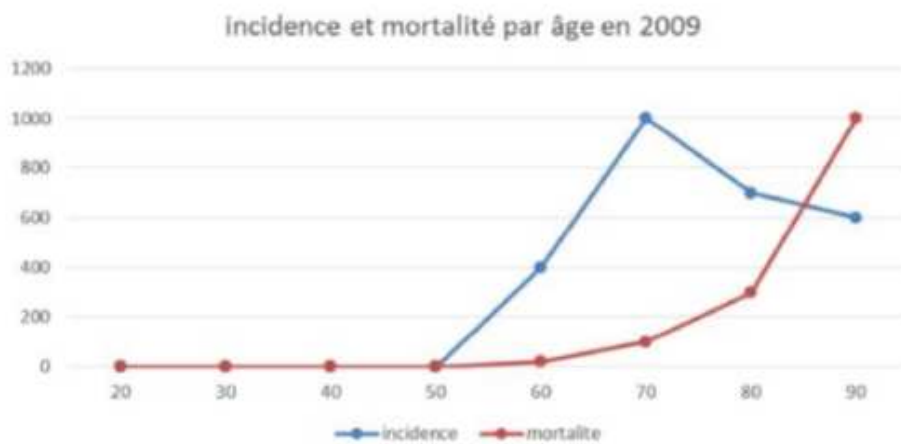
La mortalité induite par le cancer de la prostate est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence [51,52].



**Figure 14** : mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) statistiques année 2000

Aux Etats-Unis, 3% des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du cancer de la prostate. EN France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000. Avec 8 950 décès en 2009, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon.

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans. **(Fig.15)**



**Figure 15** : incidenceet mortalité du cancer de la prostate  
Par âge en 2009

### **3. SES FACTEURS DE RISQUE**

Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein et l'origine ethnique. D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement.

La biologie moléculaire a permis une nouvelle approche de ces facteurs de risques, en montrant que les individus avaient un risque différent selon leur profil génétique. Ainsi la constitution génétique particulière d'un individu (selon les polymorphismes dont il est porteur) l'expose ou au contraire le protège de l'effet des carcinogènes [53].

#### **3.1 Facteurs familiaux et hérédité**

##### **a. Formes familiales et risque pour les apparentés**

Dès les années 1950, les travaux de Morganti avaient relevé l'existence d'agrégation familiale pour le cancer de la prostate. Ultérieurement, des études cas-témoins [54] et des analyses de ségrégation [55,56], ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie [52,57].

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancer de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1<sup>er</sup> degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté du cancer [58].

## **b. Gènes de prédisposition**

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hôpital (Baltimore) a localisé une région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition du cancer de la prostate (HPC1) [57]. En Europe, ils ont identifiés en 1998 un locus de prédisposition nommé PCaP (pour gène prédisposant au cancer de la prostate [predisposing for cancer of the prostate]) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43) [46,55]. Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23).

## **c. Cancer de la prostate et cancer du sein**

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>e</sup> degré à une femme présentant un cancer du sein. La comparaison, dans différents pays, des taux de mortalité par cancer de la prostate et cancer du sein a montré une corrélation : il existe un rapport de 0,6 entre le taux de mortalité du cancer de la prostate et celui du cancer du sein, ce chiffre étant assez constant d'un pays à l'autre [59,60].

## **3.2 Facteurs hormonaux et d'autres facteurs de croissance**

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le cancer de la prostate d'autre part. Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux. Le cancer de la prostate a la particularité d'être hormono-dépendant.

### **a. Androgène**

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'androgène circulants et risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse concluante finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale [61].

### **b. Vitamine D**

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamines D étaient associées à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement [62]. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

## **3.3 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 risques connus, un

risque augmenté de cancer de la prostate chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone élevée [63]

#### **a. Aliments à risque**

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température [64]. L'alimentation riche en graisse augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides polyinsaturés (acide alpha linoléique) [65].

#### **b. Aliments protecteurs**

Certains aliments ont été promus au rang de facteurs, voire de véritables alicaments pour la prévention du cancer de la prostate, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de cancer de la prostate [66].

##### **□ 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 pro apoptotiques démontrées expérimentalement [66]
- -et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [67].

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-œstrogène**

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité ostrogénique. La génistéine est l'isoflavon 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 [68].

#### □ **Lycopène**

Présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur. La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21% à 36% selon les études [33,69].


#### □ **Sélénium**

Ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathionperoxydase antioxydant. 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 (200lg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer [70].

#### □ **Vitamine E**

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres. Son rôle protecteur par un mécanisme pro apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [71,72].

*PARTIE IV*  
*Moyens diagnostiques*  
*et suivi du cancer*  
*de la prostate*



## I. DEPISTAGE

Le cancer de la prostate ne remplit qu'en partie les critères requis par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour instauration d'un dépistage actif de l'affection. De ce fait le dépistage est resté un sujet de controverse actif depuis plus de 20 ans.

L'instauration d'un dépistage de masse est une décision politique dont le but essentiel est de diminuer la mortalité spécifique au cancer par le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate. Mais on doit prendre en considération la population saine qui pourrait pâtir de la stratégie de dépistage et enfin les autres maladies qui pourraient être prioritaires selon leur impact social [36] [73].

### □ Les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé :

Les critères pour la mise en œuvre d'un dépistage pertinent, établis par l'OMS en 1970 et réactualisés par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 2004 sont les suivants :

- La pathologie recherchée doit constituer un problème de santé publique (prévalence élevée, impact de la maladie sur la durée de vie ou la qualité de vie).
- Il doit exister un traitement curatif d'efficacité démontrée de la maladie.
- L'histoire naturelle de la maladie doit être connue notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
- La maladie doit être décelable précocement c'est-à-dire durant la phase de latence ou au début de la phase clinique. Un traitement précoce doit pouvoir améliorer l'histoire naturelle de la maladie.

:

- Un test ou un examen de diagnostic précoce doit être validé (sensibilité et spécificité élevées).

- Le test diagnostique doit être acceptable par la population.

- Les moyens de diagnostic et de traitement doivent être accessibles à la population générale.

- L'indication des traitements doit être régie par un consensus thérapeutique préétabli.

- Le coût du dépistage ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.

- Le dépistage doit faire l'objet d'une stratégie continue de politique de santé sur une population ciblée.

Ce cancer représente la cinquième cause de tumeur masculine tous âges confondus dans le monde, et la 2<sup>ème</sup> dans les pays industrialisés. L'incidence est passée en France de 8/100000 en 1950 à 480/100000 en 2000. Mais il est important de garder à l'esprit que l'incidence clinique est largement inférieure à celle des cancers autopsiques. En effet, les séries autopsiques parlent de la présence du cancer chez 55% des hommes dans leur 5<sup>ème</sup> décennie et chez 64% dans leur 7<sup>ème</sup> décennie [37] [74].

L'histoire naturelle des cancers dépistés précocement n'est pas bien connue et peut nettement différer de celle des cancers cliniquement prononcés. Albertson a montré dans une étude de 223 patients porteurs de cancer, surveillés pendant 21 ans, que 91% étaient décédés, et seulement 16% des décès étaient dûs au cancer prostatique [38] [75]. En plus, la faible valeur prédictive positive du PSA conduit à biopsier 8 fois sur 10 des patients qui ne sont pas porteurs du cancer.

La difficulté de prédire de façon fiable le pronostic de chaque patient rend difficile de se laisser à une politique de dépistage sans arguments clairs.

En effet, les études prospectives réalisées spécifiquement à ce sujet ont montré des résultats contradictoires : une baisse de la mortalité de 62% et 21% pour les études canadienne [39,76] et européenne [40,77] respectivement, contre une baisse non significative dans l'étude américaine [41,78]. Cependant, toutes les études ont conclu que le dépistage entraîne une migration vers les stades localisés. En parallèle, ces études parlent aussi d'un taux considérable de sur diagnostic c'est-à-dire un pourcentage de patients diagnostiqués pour cancer et traités mais qui présentaient en réalité des cancers à pronostic favorable voire indolents. Ce phénomène est responsable de la faible mortalité spécifique dans le groupe témoin [42,79] mais aussi du sur traitement d'un groupe considérable de patients qui souffriraient individuellement de dysfonction érectile et d'incontinence urinaire.

En général, la détection précoce des cancers reste la recommandation de sagesse. Toutefois, en absence de preuves formelles que les cancers dépistés et traités précocement évoluent mieux que les cancers non traités, un dépistage individuel paraît plus approprié. Ainsi, seuls les patients demandeurs ou

:

symptomatiques doivent être dépistés sans prendre des risques avec la population symptomatique ou qui ne demande rien, mais dans le cadre d'une information claire, loyale et équilibrée.

Dans l'attente des résultats définitifs de ces études et suite aux conclusions de son comité de cancérologie (composé d'urologues, d'oncologues médicaux, de radiothérapeutes, de pathologistes et de radiologues), l'Association Française d'Urologie recommande le dépistage individuel du cancer de la prostate par le dosage du PSA et un toucher rectal tous les ans entre 50 et 75 ans et dès 45 ans s'il existe un risque familial ou ethnique [80] Si le PSA total est au-dessus de la valeur normale du test ou si le toucher rectal est anormal, une consultation auprès d'un urologue est recommandée.[80]

## **II-DIAGNOSTIC POSITIF**

### **1. L'examen clinique**

#### **TOUCHER RECTAL**

Le diagnostic est évoqué généralement évoqué à partir des données du toucher rectal fait systématiquement, dans le cadre du dépistage ou bien du bilan d'une affection de voisinage (affection digestive, hernie inguinale) et/ou, de plus en plus souvent, devant une élévation du PSA ou, plus rarement, à l'occasion de signes locaux urinaires (pollakiurie, dysurie), sexuels (impuissance), devant une hémospemie ou une hématurie, ou lors d'un bilan de métastases osseuses. Le cancer peut être découvert par une anomalie au toucher rectal. La prostate est suspecte lorsqu'elle est de consistance ferme, voire dure (nodule ou lobe pierreux) déformée et asymétrique, ou simplement augmenté de volume. En cas de cancer localement avancé, la glande peut être dure et fixée dans le petit bassin. Dans tous les cas, des biopsies prostatiques sont nécessaires car la spécificité du toucher rectal seul est moyenne.

En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de toucher rectal suspect. Néanmoins, le PSA peut être normal, ce qui n'élimine pas le diagnostic.

Un toucher rectal suspect conduit par conséquent à des biopsies prostatiques systématiquement qu'elle que soit la valeur du PSA.

## **2. Les examens paracliniques**

### **2.1 Biologie**

Le mode d'entrée dans la maladie est actuellement le plus souvent une augmentation du PSA, le dosage ayant été réalisé dans le cadre d'un dépistage (homme de 50 à 70-75 ans) ou devant des troubles mictionnels (quel que soit l'âge).

Le PSA sanguin se retrouve sous deux formes : libre ou conjuguée (PSA total).

Des concentrations de PSA total élevées suggèrent la présence d'un cancer de la prostate [81].

La maladie ne stimule pas la production de PSA mais elle en facilite le passage de la lumière spermatique vers le compartiment sanguin par désorganisation de la membrane basale des glandes prostatiques [82].

#### **□ Dosage de l'antigène prostatique (PSA)**

Sa demi-vie dans le sérum est de 2 à 3 jours.

Sa spécificité varie de 43 à 60%, sa sensibilité de 70 à 90%, sa valeur prédictive positive de 30 à 50% et sa valeur prédictive négative de 80 à 95% [84].

La concentration normale du PSA augmente avec l'âge :

40-49 ans → 0,0-2,5ng/ml

50-59 ans → 0,0-3,5ng/ml

60-69 ans → 0,0-4,5ng/ml

70-79 ans → 0,0-6,5ng/ml

Une augmentation de la concentration du PSA n'est pas forcément synonyme de cancer de la prostate et peut se voir aussi dans de nombreuses situations. Certaines maladies bénignes comme une infection urinaire, une prostatite, une

hypertrophie bénigne, ou une rétention aigue d'urine ou la réalisation de biopsies prostatiques ou d'un geste endo-urétral peuvent entrainer une élévation significative du PSA.

Le rapport PSA libre/PSA total est le paramètre le plus utilisé actuellement.

Il correspond au fait que la fraction liée du PSA augmente en cas de canceret donc, le ratio PSA libre/total diminue. Pour un PSA total (fractions libres + liées) entre 4 et 10 ng/ml, le rapport PSA libre/total est en faveur d'un cancer prostatique pour des valeurs inférieures à 15-25% [83]. Il est donc possible d'avoir une concentration sérique de PSA supérieure à la normale en l'absence de tout caner de la prostate, comme il est également possible d'avoir un cancer de la prostate avec une concentration de PSA normale.

Le PSA est un élément **fondamental de la surveillance de la maladie**. Il permet de **suivre la réponse au traitement**. Ainsi, après prostatectomie radicale, il doit se normaliser et redevenir à un taux indétectable. S'il reste élevé ou sil ré-augmente après être négative, il faut suspecter une maladie résiduelle ou une dissémination métastatique.

## **2.2 La biopsie prostatique**

La technique recommandée est la biopsie par voie endorectale sous contrôle échographique après préparation par lavement et prescription d'une antibioprofylaxie. Les complications sont rares. Les plus graves sont de type infectieux : bactériémie accompagnée ou non de septicémie avec risque de choc septique en l'absence d'une antibiothérapie précoce [84].



**Figure 16** : Matériel nécessaire pour une biopsie prostatique  
(photo prise au service d'urologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès)

### **a. Indication**

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans et qui ont une suspicion clinique et/ou biologique de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal, élévation du PSA [85].

Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique et de la valeur du PSA.

### **b. Technique**

#### **b.1 phase de préparation**

Cette étape a un double objectif : celui d'informer le patient et celui de diminuer les risques de la biopsie prostatique.

##### **□ Information du patient**

Une information préalable à l'acte de biopsie doit être délivrée en consultation. Elle doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des biopsies.

##### **□ Recherche de facteurs de risques**

Un interrogatoire ciblé permet de rechercher des facteurs de risques et ainsi vérifier l'absence de contre- indications.

Il doit rechercher notamment des troubles innés ou acquis (prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires) de la coagulation, des antécédents de prostatites aiguës, une infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital.

#### **b.2 Préparation du patient**

Elle a pour objectif de diminuer le risque infectieux.

### □ **Préparation rectale**

Le lavement rectal avant les biopsies diminue le risque de bactériémie et de bactériurie. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol ou d'un suppositoire type Eductyl est optionnelle [83].

### □ **Antibioprophylaxie**

Une antibioprophylaxie est recommandée avant la biopsie pour limiter le risque infectieux. Les fluoroquinolones systématique (ofloxacine 400mg ou ciprofloxacine 500mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte [84].

### **c. Phase opératoire**

Cette étape a également un double objectif :celui d'optimiser la sensibilité diagnostic de la biopsie prostatique et celui de diminuer ses risques.

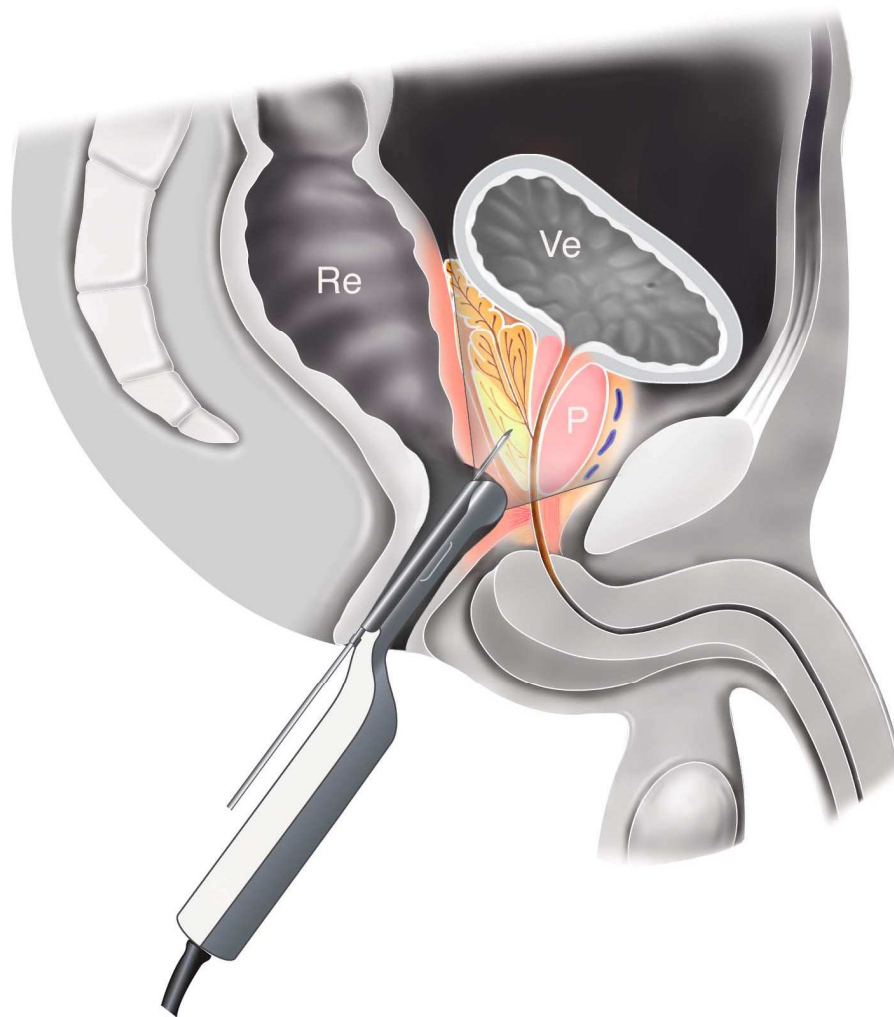
### □ **Voie d'abord**

La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés pour la réalisation des biopsies prostatique (Fig. 17). La voie Transpérinéale avec guidage échographique est utilisée en cas d'un accès rectal impossible [86].

### □ **Matériel**

La sonde d'échographie endorectale décontaminée et enduite de gel d'échographie stérile est ensuite protégée par une gaine adaptée. Le guide de ponction doit être mis à l'extérieur de la gaine de protection [86].

L'aiguille de ponction de 18 Gauge est manipulée par un mécanisme à déclenchement automatique. L'avancement de l'aiguille est de 23mm, prélevant une carotte de 17mm.



**Figure 17 :** Vue sagittale du bassin montrant la position intra-rectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Vessie (Ve)

:

### □ **Analgésie**

Une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1% est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers représentant moins de 10% des actes : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie rectale, voie d'abord périnéale.

### □ **Modalités de réalisation**

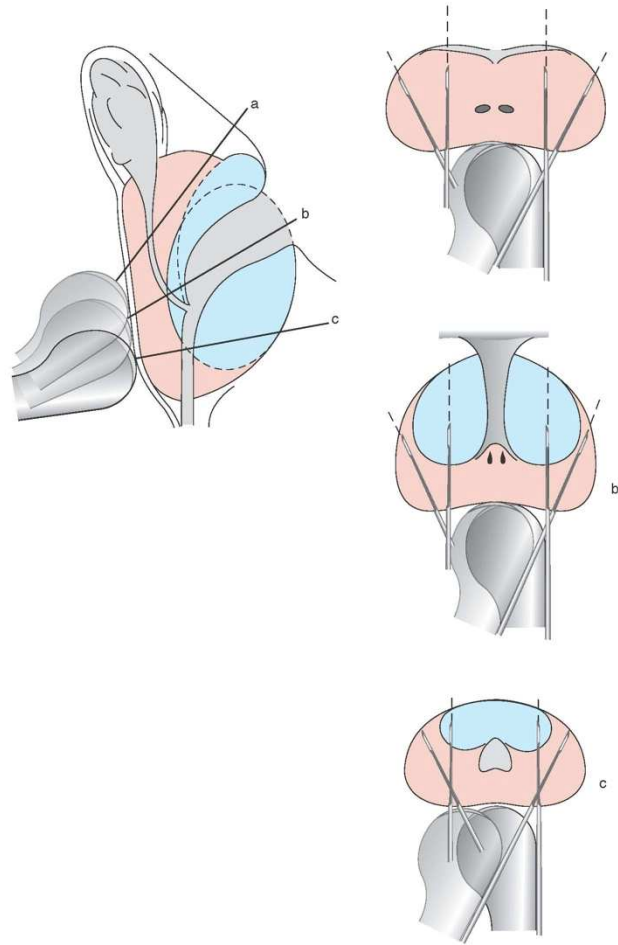
Pendant l'examen, le patient peut être placé indifféremment en décubitus latéral ou en position de la taille.

L'examen commence par un toucher rectal puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection lubrifiée est introduite par voie transrectale.

L'échographie prostatique endorectale permet une analyse complète de la glande (dimension, échostructure et anomalies des contours).

Cette analyse préalable aux biopsies conditionne en partie le protocole de prélèvement. Les biopsies peuvent être réalisées sous contrôle échographique en coupes axiales ou sagittales.

Les carottes biopsiques doivent être conditionnées de façon à pouvoir être clairement identifiées et envoyées au pathologiste avec des renseignements cliniques (données du toucher rectal, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase).



**Figure 18 :** 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 médio-lobaire) 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 contro-latéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en rose). Les biopsies médio-lobaires prélèvent la zone périphérique et la zone de transition antérieure (en bleu)

:

### □ **Protocoles de biopsies**

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies [87].

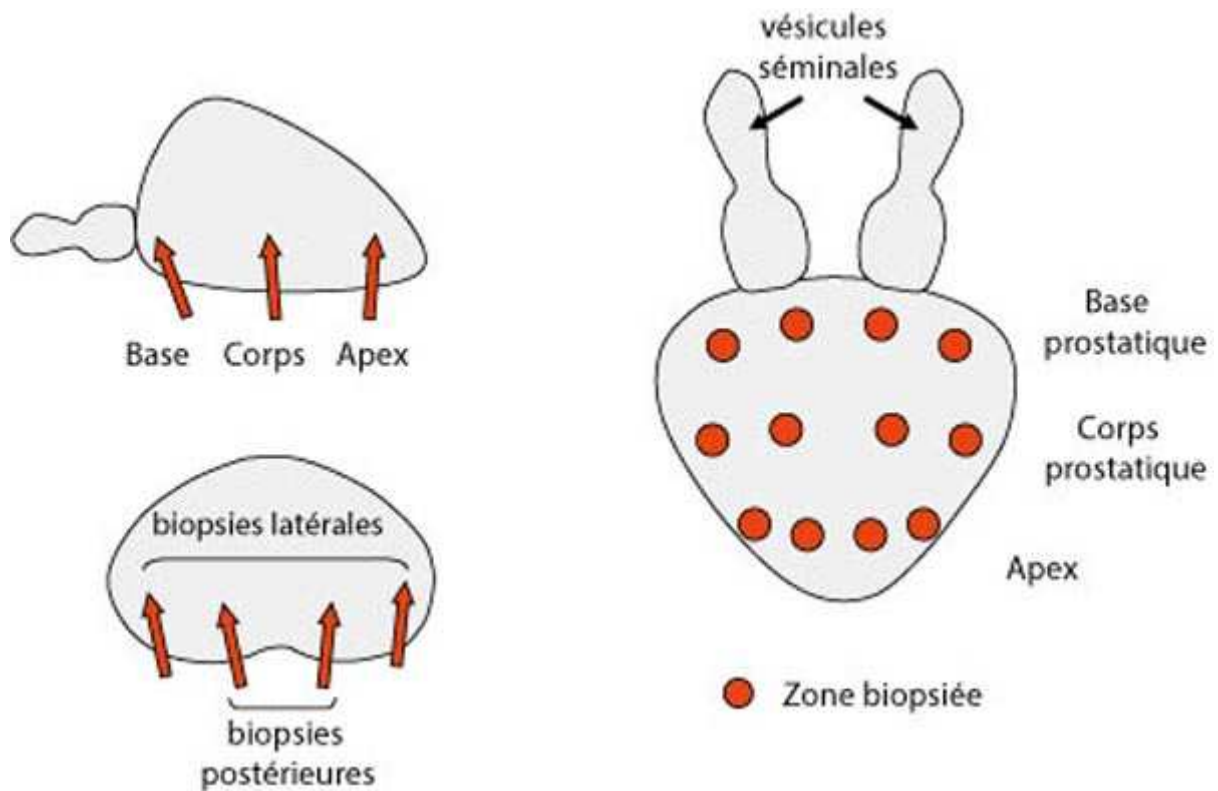
Après la séance de biopsie, on prévient le patient des risques possibles de saignement par l'anus ou la verge pendant les quelques heures suivant l'examen.

On lui recommande également de signaler tout accès fébrile ou saignement persistant.

Les informations fournies par l'examen anatomopathologie sont :

- le type histologique
- le nombre de biopsies envahies et leur siège
- la longueur du cancer
- le score histopronostique de Gleason
- l'extension du cancer en dehors de la prostate (si tissu péri prostatique observé) : oui/non
- l'infiltration péri nerveuse : oui/non

Un adénocarcinome plus ou moins différencié est constaté dans 95%. Il se développe à partir de la zone périphérique (75%) ou de la zone de transition (25%). Les adénocarcinomes font preuve d'un grand polymorphisme architectural et cytologique. La différenciation, selon le score de Gleason, à une valeur pronostique importante [88,89]



**Figure 19** : schéma de 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

### 3. Diagnostic de certitude

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

### **III- BILAN D'EXTENSION**

#### **1. L'IRM pelvienne : siège étendu du cancer (capsule, vésicule séminale, et ganglionnaire)**

Les signes de franchissement capsulaire sont

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

La spécificité de cet examen est de l'ordre de 85% comparable à celle de l'échographie endorectale mais sa sensibilité supérieure à 90% dans des mains expérimentées dépasse largement devant l'échographie [90].

L'extension aux vésicules séminales est identifiée par une diminution de l'hyper signal normal en T2.

#### **2. La 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 prostatiques : son taux de faux-négatifs est de l'ordre de 1%. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition de 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% [99].

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.

### **3. Le système de classification du cancer de la prostate**

Le choix et l'ordre des traitements d'un cancer de la prostate dépendent notamment de l'étendue du cancer au moment du diagnostic et de son évolution potentielle

#### **CLASSIFICATION TNM DU CANCER DE LA PROSTATE 2010 NON MODIFIEE EN 2014 [96]**

Elle est réalisée à la lumière des données cliniques, imagériques, biologiques et histologiques (biopsie) du cancer. Elle permet le choix **du traitement initial**

Cette classification prend en compte 3 critères :

- -La taille de la tumeur (T pour l'initiale de tumeur),
- -La présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions (N pour l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais),
- -La présence ou non de métastases (M pour l'initiale de métastase).

#### **T Tumeur primitive :**

TX : tumeur primitive non évaluée.

T0 : tumeur primitive non retrouvée.

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

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 du PSA.

T2 : tumeur limitée à la prostate.

T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe au 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 (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne).

#### **N Ganglions régionaux :**

NX : ganglions régionaux non évalués.

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale.

N1 : atteinte ganglionnaire régionale.

N1 mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel).

#### **M Métastases à distance :**

MX : métastases à distance non évaluées.

M0 : absence de métastase à distance.

M1 : métastases à distance.

M1a : atteinte des ganglions non régionaux.

:

M1b : atteinte osseuse.

M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse.

## **CLASSIFICATION PATHOLOGIQUE (pTNM)\***

La classification **pTNM**, tient compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire ; elle est utilisée pour décider du choix d'un **traitement adjuvant et évaluer le pronostic**.

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.

pT2 : tumeur limitée à la prostate.

pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins.

pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi - lobe, mais pas des 2 lobes.

pT2c : tumeur bilatérale.

pT3 : extension extraprostatique.

pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical.

pT3b : atteinte uni- ou bilatérale des vésicules séminales

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

**R** Reliquat tumoral postopératoire :

Rx : présence de résidu tumoral non évaluée.

R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique.

R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu).

R2 : reliquat tumoral macroscopique [96].

- pas de classification pT pour le stade T1 [45].
- On doit prendre en compte le pT le plus élevé si deux résultats sont à disposition.
- la définition du pN implique une exérèse appropriée des ganglions concernés.
- La classification pM implique un examen histologique de la métastase.

### **CLASSIFICATION D'AMICO : TOUJOUR VALABLE DEPUIS 1996**

Les formes localisées de cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque évolutif à l'aide d'une classification appelée la classification de d'Amico.

Cette classification a établi 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : un risque faible, un risque intermédiaire et un risque élevé.

Les 3 sous-groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont :

#### **le cancer de la prostate localisé à faible risque :**

- TNM :  $\leq$  T2a (et)
- Score de Gleason :  $\leq$  6 (et)
- Valeur du PSA (ng/ml) :  $\leq$  10

:

**le cancer de la prostate à risque intermédiaire :**

- TNM : T2b (ou)
- Score de Gleason : 7 (ou)
- Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20

**le cancer de la prostate localisé à risque élevé :**

- TNM :  $\geq$  T2c (ou)
- Score de Gleason :  $\geq$  8 (ou)
- Valeur du PSA (ng/ml) :  $>$  20

## LE SCORE DE GLEASON

Le score de Gleason est un score histopronostique du cancer de la prostate. C'est le facteur pronostique du cancer de la prostate. Le tissu prostatique comporte plusieurs composants : un tissu glandulaire, un tissu musculaire lisse et un tissu stromal.

Le cancer de la prostate est un adénocarcinome issu de la transformation tumorale des glandes prostatiques. En 1966, Donald Gleason (Fig. 1) qui travaillait sur les tissus prostatiques des vétérans de l'armée américaine (VACURG), a décrit ce score qui définit le cancer de la prostate non plus au niveau cellulaire mais au niveau architectural (Fig. 19) [1].



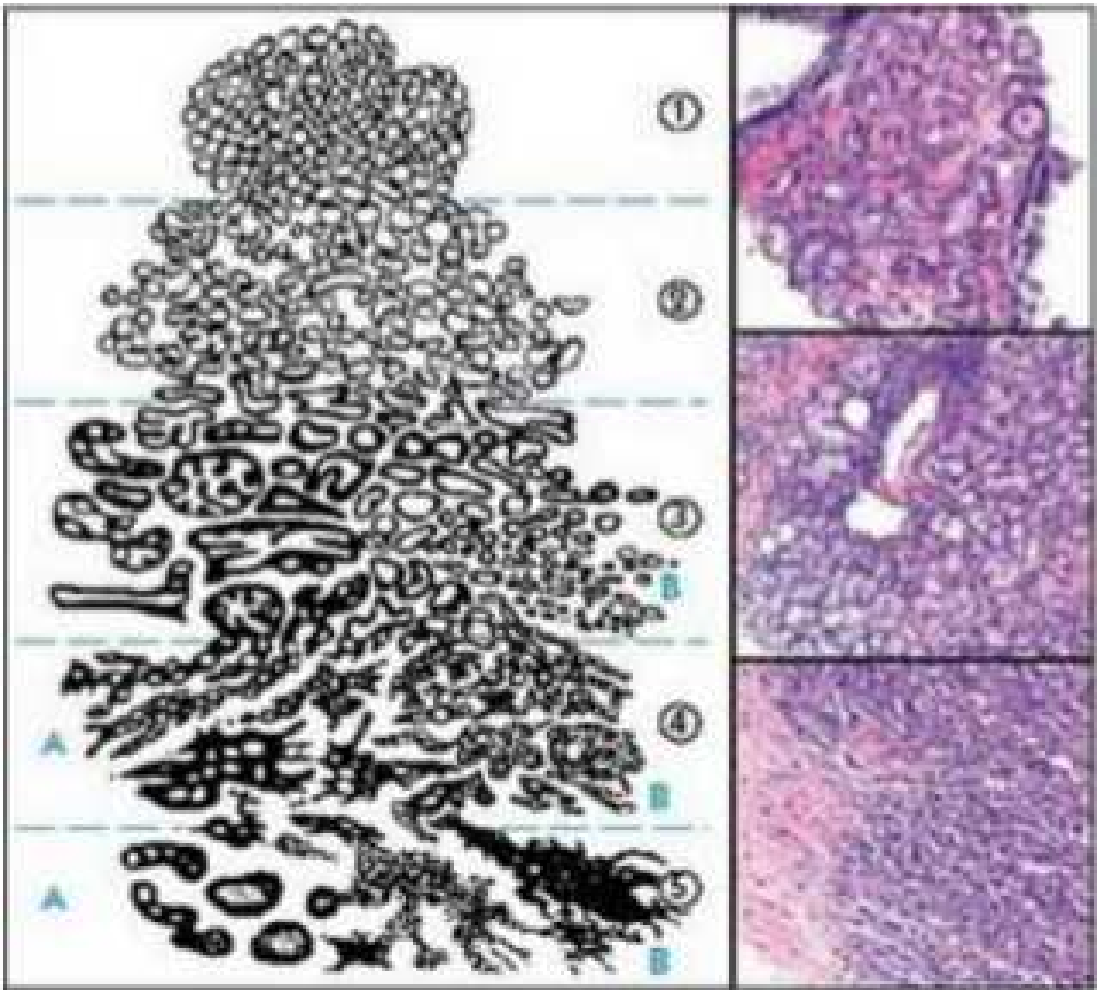
**Figure 20** : Donald gleason

Ce score est fondé sur trois règles :

- - au sein d'une même prostate, il peut exister plusieurs populations tumorales ;
- - ces populations tumorales peuvent être de grade différent ;
- - plus l'architecture de la glande est détruite, plus le pronostic est mauvais.

:

Donald Gleason définit une classification architecturale gradée de 1 à 5 : le grade 1 est ainsi pratiquement identique à la glande normale et ne se distingue que par des modifications cellulaires, le 3 voit apparaître des petites glandes presque jointives, le 5 une destruction complète des glandes et la présence uniquement d'amas cellulaire tumoral (Fig. 20).



**Figure 21** : grade de gleason

Lorsque plusieurs populations tumorales différentes sont présentes au sein de la glande, le score de Gleason est alors la somme des grades des deux populations tumorales les plus fréquentes. Il peut aller ainsi de 2 (soit 1 + 1) noté 1-1 à 10 (soit 5 + 5) noté 5-5.

Redéfini en 2005 par l'International Society of Uro-Pathology (ISUP), le score de Gleason n'est plus constitué que de trois grades allant de 3 à 5 et s'étend donc en cas de populations tumorales différentes de 3-3 (c'est-à-dire 6) à 5-5 (c'est-à-dire 10) [2].

Il 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 regroupant les tumeurs de score de Gleason 8- 9-10, tumeurs très indifférenciées et très agressives.

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 ainsi :

- sur les biopsies de prostate qui ne reflètent qu'une partie de la glande prostatique, le score de Gleason est constitué sur chaque biopsie présentant de la tumeur par la somme du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif. Quand le grade 4/5 est prédominant, les grades 2/3 sur moins de 5 % de la biopsie doivent être ignorés ;

:

- 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. S'il existe une population de grade 2/3 représentant moins de 5 % de la tumeur, son grade n'est pas inclus au score de Gleason. S'il existe au sein de la tumeur, un troisième foyer tumoral de grade 4/5 différent des deux premiers, son grade de Gleason doit être indiqué ainsi que le pourcentage de tumeur qu'il représente (même s'il représente moins de 5 % de la tumeur) en plus du score de Gleason des deux foyers principaux ;
- sur les copeaux de résection de la prostate, le score de Gleason est donné comme pour les biopsies de prostate. La présence de grade 4/5 entraîne alors la classification de la tumeur en stade T1b même si la tumeur représente moins de 5 % des copeaux.

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 une classification dite de d'Amico permettant de distinguer [3] :

- des tumeurs de bas risque (Stade clinique T1c ou T2a et taux de PSA < 10 ngr/mL et score de Gleason des biopsies égal à 6) ;
- des tumeurs de risque intermédiaire (Stade clinique T2b ou T2c, ou taux de PSA entre 10 et 20 ngr/mL ou score de Gleason 7) ;
- des tumeurs à haut risque (Stade clinique T3 ou taux de PSA > 20 ngr/mL ou score de Gleason > 7).

C'est à partir de ces éléments complétés éventuellement par les résultats d'un bilan d'extension radiologique que va se définir la stratégie thérapeutique.

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.

### **APPORT DE LA TECHNIQUE STANFORD : RECOMMANDATIONS DE L'AFU 2013-2016[110].**

#### **➤ Sur la prise en charge des pièces de prostatectomies totales Par l'urologue**

La Pièce opératoire doit être adressée :

- -soit fixée dans un container contenant du formol à 4 % (10 fois le volume de la pièce),
- soit immédiatement à l'état frais (pour examen extemporané ou tumorothèque).

Cette pièce opératoire doit être accompagné des renseignements cliniques suivant : PSA, données du TR, résultats de l'IRM, traitements antérieurs (radiothérapie, HIFU, traitement hormonal, inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase), résultats des biopsies ou de la RTUP, présence d'artéfacts chirurgicaux (incisions capsulaires).

#### **➤ Par le pathologiste**

Peser la pièce (sans les vésicules séminales), mesurer dans les 3 dimensions, encrer la pièce, prélever après au moins 48 h de fixation.

Préciser les modalités d'inclusion suivantes :

- En cas d'inclusion totale (recommandée), utiliser le protocole de Stanford : isolement et coupes sagittales de l'apex, du col et de la base, le reste de la pièce étant prélevé en coupes transversales de 3 à 5 mm d'épaisseur (incluses en quadrants ou en grande cassette).
- En cas d'inclusion partielle, utiliser un protocole bien détaillé avec prélèvement en totalité de la partie postérieure, de l'apex et de la base.
- En cas de pT0 sur l'évaluation initiale : revoir les biopsies diagnostiques, prélever en totalité en cas d'inclusion partielle, étude immunohistochimique sur les foyers atypiques suspects, recouper les blocs d'inclusion, retourner les blocs, analyse ADN pour exclure une erreur d'identité entre les biopsies et la prostatectomie

➤ **Sur Résultats anatomopathologiques de la prostatectomie totale : données indispensables dans le compte rendu**

- Poids, taille, modalités d'inclusion, siège du ou des foyers tumoraux.
- Évaluation du volume tumoral (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure du grand axe de chaque foyer)
- Score de Gleason (pour chaque foyer)<sup>1</sup>, en précisant le % de chaque grade (et si besoin la notion de contingent tertiaire).
- Stade pTNM (2010).
- En cas d'extension extraprostatique:
  - Préciser la (ou les) localisation(s)
  - Quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm)

:

– Préciser si :

- Infiltration périnerveuse (optionnelle)
- Invasion vasculaire

– Statut des limites d'exérèse : si +, préciser :

- La (ou les) localisation(s)
- Quantifier (grand axe linéaire en mm).

*PARTIE V*  
*Moyens thérapeutiques*  
*actifs du cancer localisé*  
*de la prostate*

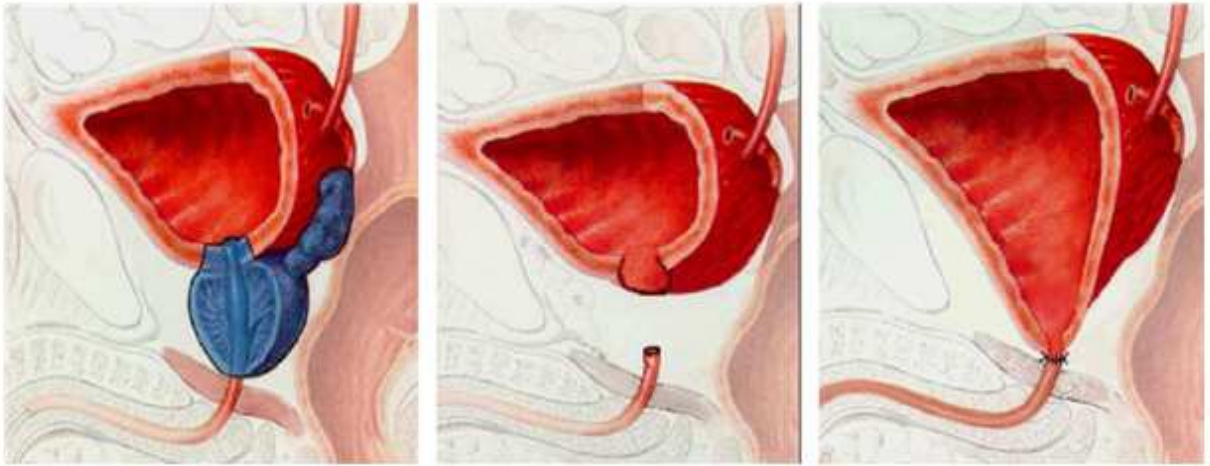
## **I. LA PROSTATECTOMIE RADICALE : (RETROPUBIENNE OU PERINEALE)**

La première PR pour cancer a été réalisé par voie périnéale en 1902. En 1945, Millin décrivait la voie d'abord rétropubienne de la prostate. Ce n'est qu'en 1983, soit 38 ans après, que Walsh a défini de manière beaucoup plus précise et reproductible les bases de cette chirurgie qui était restée jusqu'alors confidentielle et à très haut risque hémorragique [91].

Sa technique reposait sur étude anatomique précise du sphincter urétral et des bandelettes vasculo-nerveuses où cheminent les nerfs érecteurs, expliquant leur rapport avec la prostate et l'urètre et la manière de les préserver. La PR correspond à l'ablation totale de la glande prostatique mais également des vésicules séminales situées à sa base. Une fois la glande prostatique retirée, une anastomose est réalisée entre la vessie et l'urètre.

La prostatectomie radicale est le traitement le plus ancien à visée curative des cancers de la prostate à un stade localisé. Elle est généralement associée à un curage ganglionnaire iléo-obturateur. La mortalité est quasi nulle (<1%). La plus importante des complications tardives est l'incontinence urinaire de degré variable < 25% légère à totale [91].

La dysfonction érectile est l'autre complication tardive majeure dont l'incidence varie avec de nombreux facteurs, en particulier l'âge et la possibilité de conserver les nerfs érecteurs (en moyenne 50 à 60% d'impuissance) [92].



**Figure 22 :**Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale

## II. RADIOTHERAPIE

### a. La radiothérapie externe

Elle peut être utilisée en première ligne (à visée curative) ou bien en post opératoire soit à titre adjuvant soit lors d'une récurrence locale diagnostiquée (elle est dite radiothérapie de rattrapage).

La toxicité aiguë, constante, est principalement urinaire avec une pollakiurie et une dysurie, une rectite et une diarrhée. Cette toxicité chez certains malades est réversible en quelques semaines après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de diarrhées (5 à 10%) pouvant nécessiter un traitement local, de sténose urétrale (moins de 5% des cas) d'hématurie ou de pollakiurie avec une vessie de petit volume (moins de 5% des cas) [93].

La mortalité est nulle et l'incontinence est peu fréquente par rapport à la PRR < 12%.

Dans 40% à 60% des cas on voit s'installer une dysfonction érectile au bout de quelques années.

L'amélioration des logiciels et des dispositifs biophysiques a permis récemment d'augmenter l'efficacité carcinologique et de réduire les effets secondaires de la radiothérapie.

Son indication est réservée à des formes de bon pronostic (T < 2b, Gleason < 6, PSA < 10ng/ml, avec un volume prostatique de moins de 50cm<sup>3</sup>).

Les effets secondaires sont retardés de quelques semaines, à type de difficultés mictionnelles et de douleurs pelviennes. Les risques d'incontinence sont très faibles < 11% et seulement 20 à 28% des patients présentent une DE séquellaire dans les années qui suivent le traitement [94].

### **III. HORMONOTHERAPIE**

Elle est réservée aux sujets multi-tarés âgés de plus de 75 ans avec découverte fortuite d'un cancer de la prostate. Le cancer de la prostate est androgénodépendant dans 80% des cas. La diminution de l'action des androgènes peut être obtenue par plusieurs voies. Les analogues de la LH-RH ont remplacé la castration chirurgicale pour la suppression des sécrétions testiculaires de testostérone. Les œstrogènes ne sont plus prescrits en raison de leurs complications cardiovasculaires. Les anti-androgènes (stéroïdiens ou non) bloquent au niveau cellulaire l'action des androgènes. Ils sont parfois utilisés conjointement aux analogues de la LHRH pour obtenir un blocage androgénique complet. Les effets secondaires des traitements hormonaux sont l'impuissance avec baisse de la libido et les risques thrombo emboliques [95].

L'hormonothérapie est indiquée également à titre adjuvant associée à une radiothérapie locale pelvienne après échec biologique ou augmentation progressive du PSA annonçant l'arrivée des métastases.

#### **IV.. SUIVI THERAPEUTIQUE**

Après un traitement à visée curative, la surveillance du patient est indispensable afin d'évaluer l'efficacité du traitement (résultats carcinologiques et fonctionnelles) et sa toxicité. Après une prostatectomie ou une irradiation, la récurrence tumorale peut se traduire par une élévation du PSA, une anomalie locale (au TR) ou une évolution métastatique (clinique, biologique ou morphologique). En conséquence, la surveillance repose sur l'examen clinique et le toucher rectal.

Le toucher rectal sera bi-annuel à la recherche d'une anomalie pelvienne, péri cicatricielle ou d'une modification de volume et de consistance de la prostate après irradiation. Le dosage du PSA sera systématique selon le calendrier suivant.

Après une prostatectomie le PSA doit être indétectable ( $<0,1\text{ng/ml}$ ). Le premier dosage sera effectué 2 à 3 mois après la prostatectomie il sera trimestriel pendant les 2 premières années, semestriel pendant les 5 années suivantes puis annuel si le taux reste indétectable.

*PARTIE VI:*  
*Matériels et méthodes*

## POPULATION

Il s'agit d'étude rétrospective incluant des patients admis dans notre institution, pour prise en charge des hypertrophies bénignes ou cancer de la prostate, entre 2000 et 2015 soit une durée de 15 ans.

L'analyse des dossiers médicaux de 1053 cas a été réalisée au niveau du service d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat(Maroc).

Cette analyse a porté sur les profils cliniques (le toucher rectal), et para cliniques (dosage du PSA total, PSA libre, rapport PSA libre/PSA total, l'échographie abdominopelvienne et, enfin, les résultats anatomopathologiques (des biopsies et des pièces opératoires) .

Pour des raisons éthiques et pour éviter des désagréments inutiles pour les patients, seuls ceux dont le PSA total est supérieur ou égal à 4 ng/mL avec ou sans anomalie lors du toucher rectal (TR) ou à l'échographie, ont bénéficié d'une ponction biopsie prostatique.

Dans cette étude, les patients retenus sont ceux avec un taux de PSA compris entre 4 et 10ng/ml , ce qui correspond à 783 patients soit 74, 3% des cas, on a du exclure des dossiers incomplets (manque du dosage du PSA libre et du rapport fPSA/PSAt, résultats anatomopathologiques incomplets...).

On a retenu finalement 783 dossiers à analyser : N'ont été ainsi retenus que les patients ayant une histologie prostatique à partir de 12 carottes biopsiques écho- guidées, d'une résection transurétrale de prostate ou d'une adénectomie.

L'ensemble de ces patients ont été réparties deux groupes, l'un de 253 ayant des adénocarcinomes de la prostate, l'autre de 530 ayant des hypertrophies bénignes de la prostate (groupe témoin).

Le but de notre étude était d'évaluer ; chez la population maghrébine ; l'intérêt du dosage du PSA-T, PSA-Libre et du rapport PSA-l/PSA-t dans le diagnostic et le pronostic du cancer de la prostate.

### **Les techniques de dosage :**

Le PSA est une protéase produite par les cellules épithéliales prostatiques normales. Il est spécifique du tissu prostatique et non du cancer de la prostate.

Les sérums étaient conservés en sérothèque à - 70 °C. Les dosages ont été réalisés avec les trousse PSA- RIACT® , pour le PSA total et fPSA-RIACT® , pour le PSA libre de chez CIS-BIO International.

Ces techniques immunoradiométriques utilisent deux anticorps monoclonaux avec une reconnaissance équimolaire du PSA libre et du PSA lié à l'alpha-1-antichymotrypsine.

La limite de la détection du PSA total est de 0,03 ng/ml avec une normale inférieure à 4 ng/ml. La limite de la détection du PSA libre est de 0,02 ng/ml.

### **Rappels statistiques**

La sensibilité est la fréquence avec laquelle le test est positif chez les sujets malades.

Sensibilité = vrais positifs/malades).

La spécificité est la fréquence avec laquelle le test est négatif

:

chez les sujets sains (avec hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou autre maladie non prostatique).

Spécificité = vrais négatifs/sujets sains

Valeurs prédictives : Expriment comment le résultat d'un examen diagnostique va prédire la présence ou l'absence d'une maladie ; ainsi, nous avons :

- valeur prédictive positive :  $VPP = \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux positifs}}$  ;

- valeur prédictive négative :  $VPN = \frac{\text{vrais négatifs}}{\text{vrais négatifs} + \text{faux négatifs}}$ .

:



Dans notre population, l'âge des patients varie entre 49 et 77 ans avec une médiane de 63 ans, 70,3% de nos patients étaient symptomatiques.

**Tableau 1** : résume les caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude

	<b>Cancer de la prostate (n=253)</b>	<b>HBP (groupe témoin n=530)</b>
<b>Age (ans) Moyenne +/- DS</b>	<b>49-77 63+/- 7, 8</b>	<b>56-77 66,5+/- 10</b>
<b>Toucher rectal</b>	<b>83,2% TNS 17,8% TS</b>	<b>90,4TNC 9,6 TDA</b>
<b>Tranche d'âge (ans) &lt;50 50_60 60_70 70_77</b>	<b>2 cas (0,2%) 391 cas (50,3%) 216cas (27,5%) 172cas (21,9%)</b>	
<b>Symptomatologie(%) Syndrome obstructif Syndrome irritatif Syndrome mixte</b>	<b>45,6%  20,3%</b>	<b>34,1%</b>

:

-La concentration du PSA total est comprise entre 4,1 et 10ng/mL avec une médiane de 6,9ng/ml.

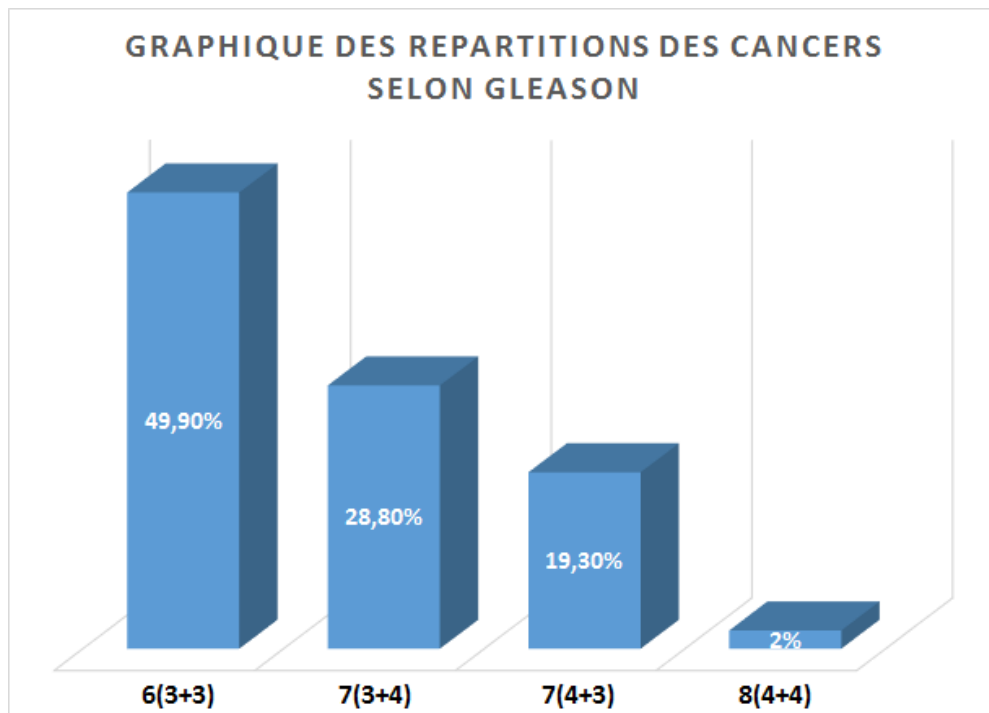
- rapport PSA libre sur PSA<sub>t</sub> varie entre 7% et 32% avec une moyenne de 19%.

-Le volume prostatique varie entre 27cm<sup>3</sup> et 86cm<sup>3</sup> avec une moyenne de 57cm<sup>3</sup>

-Après ponction–biopsie prostatique(PBP), 253 patients avaient des adénocarcinomes prostatiques soit 32,3%, 126 avec un score de Gleason à 6(3+3) soit 49,8 %, 73 patient avec un SG à 7(3+4) soit 28,8%, 49 patients avec un SG 7(4+3) soit 19,3 % et 5 patients avec un SG à 8 soit 2%.

-253 prostatectomies radicales ont été réalisées par une seule voie d'abord retro pubienne .

**GRAPHIQUE 1 : REPARTITION DU CANCER DE LA PROSTATE EN FONCTION DU SCORE DE GLEASON**



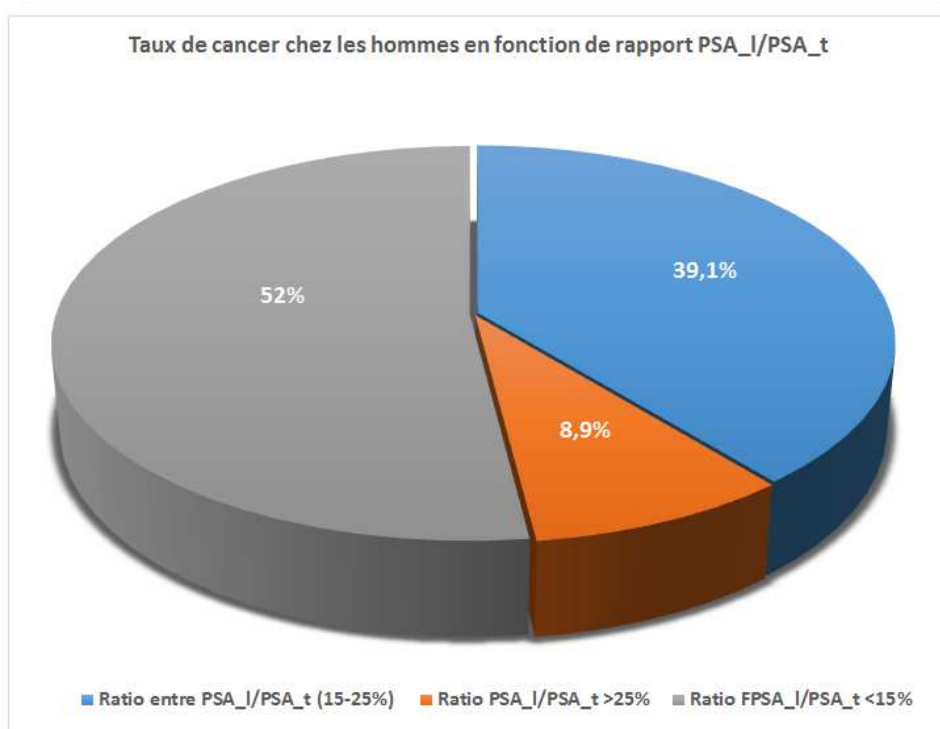
:

**TABLEAU2 : EXACTITUDE DU RAPPORT PSA-L/PSA-T SELON LES CUTOFFS AU MOMENT DU DIAGNOSTIQUE DU CANCER PROSTATIQUE.**

<b>%fPSA CUTOFF VALUE</b>	<b>Spécificité%</b>	<b>Sensibilité</b>
14	32	7
17	68	57
20	71	42
23	82	27
26	86	12

:

## GRAPHIQUE2 : TAUX DU CANCER PROSTATIQUE EN FONCTION DE RAPPORT PSA-L/PSA-T



:

**TABLEAU 3 : RESULTAT ANATOMOPATHOLOGIQUE DANS LE GROUPE CANCER PROSTATIQUE, EN FOCTION DU TAUX PSA-LI/PSA-T**

<b>Rapport PSA-libre /PSA-t</b>	<b>PT3a</b>	<b>Score de gleason&gt;7</b>
<15%	62%	69%
15_25%	27%	23
>25	11%	8%



*PARTIE VIII :*  
*Discussion*

Le diagnostic précoce d'un cancer à un stade curable est un enjeu important pour le pronostic et la guérison du patient.

Les marqueurs d'un tissu cancéreux, lorsqu'ils existent, représentent les premiers indices détectés lors de la croissance tumorale ; malheureusement ces marqueurs manquent de spécificité et/ou de sensibilité (96-99).

Pour la détection précoce du cancer de la prostate, le PSA constitue un examen de première intention avec le toucher rectal.

En France, le dépistage de masse n'est pas recommandé [100] ; mais depuis quelques années, le dosage du PSA tend à entrer dans le cadre d'une démarche de dépistage individuel pour une détection précoce du cancer de la prostate à un stade localisé de la maladie et encore opérable .

le PSA est un marqueur ayant de bonnes performances cliniques, néanmoins s'il est spécifique d'organe, il n'est pas spécifique du cancer, car les pathologies bénignes (hypertrophie bénigne de la prostate [HBP], prostatites) et malignes de la prostate sont aussi responsables d'une élévation du PSA.

Récemment, le dosage des formes circulantes du PSA a apporté un gain de spécificité avec le PSA libre (PSAL) ou le PSA complexé (PSAC) ou le pro-PSA.

Une approche plus globale associant données cliniques (âge, toucher rectal TR, taille échographique de la prostate calculée en gramme) et résultats biologiques (PSAT, ratio PSA libre/PSA total [L/T]), permet de calculer un risque de cancer, plutôt que de considérer chaque élément individuellement en valeur absolue comparativement à un seuil de référence( 5-72).

La valeur de 4 ng/mL de PSA total est classiquement retenue ; cependant il

a été proposé de moduler ce seuil en fonction de l'âge (seuil abaissé chez les hommes de moins de 50 ans et augmenté chez les hommes de plus de 70 ans). Un dosage de PSA élevé entraîne une indication de biopsies(72-100)

Le choix du seuil de prescription de la biopsie , pour poser le diagnostic du cancer , reste problématique et sujet à controverses pour les sociétés savants (EAU , AUA , AFU( 83,100)).

La valeur usuellement retenue de 4 ng/mL reste encore le seuil faisant l'unanimité de la plupart des recommandations des biopsies prostatiques.

Le dosage du PSA libre et le rapport PSA L/T % (ou du PSA complexé pour calculer PSAL) sont optionnels : rapport L/T plus bas en présence de cancer que de HBP. Un rapport supérieur à 25 % permettrait d'éviter des biopsies inutiles(EAU , AUA, 2016)

De nombreux auteurs [101–102] ont montré l'existence de cancer confiné à la prostate pour des valeurs de PSA peu élevées, comprises entre 2 et 4 mg/L.

Le taux de PSA est corrélé à la probabilité de présence du cancer de la prostate : 09 à 13 % pour la tranche entre 2 et 4 mg/L et 23 à 28 % pour la tranche entre 4 et 10 mg/L.

Si le seuil de décision est abaissé de 4 à 2 mg/L, le nombre de biopsies induites seraient multiplié par trois. Or la majorité des biopsies faites en raison d'un PSA élevé reviennent négatives et doivent être répétées(EAU , AUA ,2016)

Il semble opportun d'améliorer la spécificité du PSA pour la détection du cancer de la prostate afin de ne pas générer des demandes de biopsies inutiles et abusives .

L'utilisation de la proportion de PSA libre permet une meilleure discrimination entre HBP et cancer dans la zone grise de 2 à 10 ng/mL de PSA

total, car le ratio L/T est plus élevé (ou le ratio complexé/total C/T est plus bas) pour l'hypertrophie bénigne prostatique, alors que le ratio L/T est plus bas (ou le ratio C/T est plus élevé) pour le cancer [103].

L'utilisation associée du rapport PSA L/T % en fonction du PSAT pour une série de 4560 patients suivis à l'hôpital Cochin comprenant 1950 HBP, 1380 cancers de prostate, 910 volontaires sains, 130 prostatites et 190 autres cancers urogénitaux (rein, vessie, verge, testicule) permet de distinguer sur le diagramme des zones privilégiant la sensibilité (seuil PSAT à 4 mg/L et ratio L/T à 25 %) ou la spécificité (seuil PSAT à 6 mg/L et ratio L/T à 10 %) pour la détection du cancer de prostate, ceci est comparable à notre étude ( voir tableau 2).

Un calcul de risque intègre des données multiples accumulées sur de grandes séries d'observations permettant d'établir un nomogramme pour une efficacité de prédiction optimisée par des méthodes statistiques de régression logistique de type courbe de ROC [104].

L'utilisation de nomogrammes comme les tables de Partin et al [105] a été largement préconisée pour évaluer la probabilité d'un cancer latent ou confiné à la prostate.

Un algorithme de calcul de risque du cancer de la prostate basé sur le principe des réseaux neuronaux artificiels associant des données cliniques (âge, toucher rectal, volume échographique de la prostate) et biologiques (PSA total, ratio PSA libre/PSA total en pourcentage) a été développé depuis peu et validé par plusieurs études multicentriques [106].

Devant un résultat élevé de PSA total lors d'un premier dosage de dépistage, il est possible de mettre en œuvre une étude cinétique à bref délai, ou d'utiliser un algorithme de calcul de risque de cancer de la prostate qui associe

données cliniques et biologiques, en plus de la détermination classique du rapport PSA libre sur PSA total, permettant une détection précoce du cancer de la prostate plus fiable tout en évitant de générer à tort une angoisse pour le patient et une prescription de biopsies inutiles.

De nombreuses études ont démontré que le rapport entre le fPSA et le PSA total (% fPSA) est plus bas chez les sujets atteints de cancer de la prostate.

Catalona et al. ont publié une importante étude sur le rôle du %fPSA[107]. Cette étude, conduite auprès de sept institutions américaines a évalué des sujets masculins exempts de cancer et ayant un PSA total (tPSA) compris entre 4 et 10 ng/ml. Un %fPSA inférieur à 25 % a une sensibilité de 95 % avec une amélioration de la spécificité de 20 % par rapport au tPSA.

Djavan et al. ont présenté une revue exhaustive des résultats concernant différentes valeurs limites de % fPSA :

Ils ont démontré que le %fPSA est le principal facteur prédictif de cancer sur la première biopsie et les biopsies successives lorsque le volume de la prostate est inférieur à 40 cm<sup>3</sup>[108,109].

Les mêmes auteurs ont déterminé que des valeurs limites de rapport % fPSA de 0,1 à 0,2 détectent 33 à 46 % des cancers de la prostate chez les sujets avec PSA situé entre 4 et 10ng/ml.

Dans un groupe identique de sujets avec tPSA situé entre 2,1 et 4,0 ng/ml, SCADINO et al. ont montré qu'un %fPSA compris entre 0,1 et 0,15 permet de diagnostiquer toutes les grosses tumeurs, non limitées à la prostate, en phase avancée, et 30% des tumeurs apparemment non significatives[110].

Il existe cependant un problème à propos du %fPSA à cause de la stabilité limitée du fPSA in vitro, en particulier dans le sérum. Ceci impose une manipulation très précise du prélèvement, avec séparation du sérum/ plasma des

cellules sanguines au cours des quelques heures suivant le prélèvement ; sinon, il faut congeler le prélèvement (si possible à -70 °C pour une conservation à long terme) pour obtenir une analyse optimale[111].

La probabilité de découverte d'un cancer de la prostate 22% à 32% lorsque tPSA est de 4 et 10 ng / ml, respectivement. Cependant, dans cette gamme la probabilité de cancer de la prostate est seulement 2% à 5% lorsque fPSA est de 35% alors que la probabilité est de 49% à 60% lorsque fPSA est de 7%. Ceci se vérifie dans notre étude : Ainsi, à une certaine valeur de TPSA fixe , les changements dans fPSA peuvent faire augmenter de 6 à 10 fois le risque de cancer de la prostate.

Par ailleurs Lorsque tPSA est de 3ng / ml, c'est-à-dire normal :

-la probabilité de cancer de la prostate est supérieure à 17% lorsque fPSA est Inférieur à 10%.[112].

-cette probabilité de cancer est inférieur 3% quand le rapport PSA-L/PSA-T supérieur 25%

**Les points forts qui se dégagent de notre étude statistique et à la lumière de la littérature sont :**

**-la décision de faire une biopsie prostatique ou d'évincer cette attitude agressive dépend d'une réflexion pragmatique ; inspirée des données statistiques des guidelines, en fonction de la probabilité d'existence ou non d'un cancer.**

**-le risque statistique est difficile à convertir en quasi certitude chez un citoyen Lambda.**

**-le taux du PSA libre et /ou total sont influencés par une myriade de facteurs : l'ethnie ;la race ; l'âge ;les évènements histologiques infra cliniques subits par la prostate à travers les décennies ( ontogénèse et**

:

**phylogénèse du mâle et de la glande), la densité ; la cinétique et la vitesse de ce marqueur.**

**-Tous les facteurs étudiés dans notre travail rétrospectif doivent être compilés et agencés aux facteurs prometteurs ; dans un avenir proche ; pour limiter le nombre de faux positifs et de faux négatifs induits par le PSA et ses iso formes.**

**ces perspectives d'avenir sont : le PCA3 ; le gène TMPRSS2 ; la spectro IRM et le score PIRADS.**

:



L 'apport du rapport PSA-L /PSA-T est certes incontournable depuis le premier contact avec le malade en consultation, pour pouvoir lui parler un langage rationnel (statistique et compréhensible).

Cette iso forme PSA-L permet de réduire un bon nombre de biopsie inutiles ; quand il est supérieur à 25% ; en revanche il nous autorise à nous acharner sur les patients dont le rapport est inférieur à 15% malgré une première série de biopsie négative : en effet il nous autorise à refaire cette ponction –biopsie après 3 à 6 mois d'attente.

La compilation PSA-L/PSA-T ; PSA densité ; PSA vitesse , PCA3 et les gènes de fusion , a pour objectif d'optimiser la détection précoce d'un cancer potentiellement curable à 100% et d'éviter des biopsies abusives chez les citoyens dont tous les indices biochimiques sus cités sont plutôt à des taux rassurants

Le but ultime est de profiter des avancées biomoléculaires, biophysiques et chirurgicales pour encore améliorer le pronostic de cette maladie

:



## RESUME

**Titre :** UTILITE DE RAPPORT DE PSA –L /PSA-T

**Auteur :** Dr Sidi Ould sidi brahim

**Mots clés:** cancer de la prostate, PSA-Total PSA-Libre ; Rapport PSA-L/PSAT.

Le cancer de la prostate est devenu à l'orée du 3<sup>ème</sup> millénaire un problème majeur de santé publique. Il est actuellement le cancer le plus fréquent et la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer chez l'homme après celui du poumon.

La trilogie , touche rectal , PSA-iso formes et biopsie est le pilier de la démarche diagnostique et d'une réflexion pragmatique interminable , surtout pour le PSA compris entre 4 et 10 ng /ml .

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant des patients admis dans notre institution pour prise en charge des hypertrophies bénignes ou cancer de la prostate, entre 2000 et 2015 .

L'analyse des dossiers médicaux de 1053 cas a été réalisée au niveau du service d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de rabat. Cette analyse a porté sur les profils clinique (le toucher rectal), et para clinique (dosage du PSA Total, PSA libre, rapport fPSA/PSAt, l'échographie abdominopelvienne et, enfin, les résultats anatomopathologiques (des biopsies et des pièces opératoires).

Dans cette étude, les patients retenus sont ceux avec un taux de PSAt compris entre 4 et 10ng/ml ce qui correspond à 783 patients soit 74, 3% des cas.

L'ensemble de ces patients constitue deux groupes, l'un de 253 ayant des adénocarcinomes de la prostate, l'autre de 530 ayant des hypertrophies bénignes de la prostate (groupe témoin).

Les points forts qui se dégagent de notre étude statistique et à la lumière de la littérature sont :

-la décision de faire une biopsie prostatique ou d'évincer cette attitude agressive dépend d'une réflexion pragmatique ; inspirée des données statistiques des guidelines, en fonction de la probabilité d'existence ou non d'un cancer.

-le risque statistique est difficile à convertir en quasi-certitude chez un citoyen Lambda.

-le taux du PSA libre et /ou total sont influencés par une myriade de facteurs :

L'ethnie ;la race ; l'âge ;les évènements histologiques infra cliniques subits par la prostate à travers les décennies ( ontogènese et phyllogénese du mâle et de la glande), la densité ; la cinétique et la vélocité de ce marqueur.

-tous les facteurs étudiés dans notre travail rétrospectif doivent être compiler et agencer aux facteurs prometteurs ;dans un avenir proche ; pour limiter le nombre de faux positifs et de faux négatifs.

Ces perspectives d'avenir sont : le PSA et ses isoforme PCA3 , le gène TMPR SS2 ,la spectro IRM et le score PIRADS.

Le but ultime de notre travail est de profiter des avancées biomoléculaires, biophysiques et chirurgicales pour encore améliorer le pronostic de cette maladie.

## ABSTRACT

**Title :**PSA-f / PSA-T reporting utility

**Author :** sidiould sidi brahim

**Keywords :** Prostate cancer ,psa-total, psa-free, psa-f / psa-t ratio

Prostate cancer has become a major public health problem at the dawn of the third millennium. It is currently the most common cancer and the second leading cause of cancer death in human after lung cancer.

The trilogy, rectal touch, PSA-iso forms and biopsy is the pillar of the diagnostic approach and pragmatic reflection endless, especially for the PSA between 4 and 10 ng / ml. We carried out a retrospective study including patients admitted to our institution for the management of benign hypertrophy or prostate cancer between 2000 and 2015.

The analysis of the medical files of 1053 cases was carried out at the level of the department of urology of the military hospital of instruction Mohammed V of Rabat. This analysis examined clinical (rectal touch) and para-clinical (PSAT, fPSA, fPSA / PSAT ratio, abdomino pelvic ultrasound, and anatomopathology (biopsies and surgical specimens) profiles. In this study, the patients retained are those with a PSA rate of between 4 and 10 ng / ml, which corresponds to 783 patients or 74, 3% of the cases.

All of these patients constitute two groups, one of 253 with adenocarcinomas of the prostate and the other of 530 with prostate adenoma (control group). The points to remember that emerge from our statistical study are:

- The decision to make a prostate biopsy or to suppress this aggressive attitude depends on a pragmatic reflection; based on the statistics of the guidelines, depending on the likelihood of a cancer.

- the statistical risk is difficult to convert to near certainty in a citizen Lambda.

- the rate of free and / or total PSA is influenced by a myriad of factors: ethnicity, race, the histological sub-clinical events undergone by the prostate throughout the decades (endogenesis and phylogenesis of the male and of the gland), density; the kinetics and the velocity of this marker.

- all the factors studied in our retrospective work must be compiled and address promising factors in the near future; to limit the number of false positives and false negatives. This future perspective is induced by PSA and its iso-forms, PCA3, the TMPRSS2 gene; the spectro MRI and the PIRADS score.

The ultimate goal of our work is to take advantage of bio molecular advances, biophysics and surgery to further improve the prognosis of this disease.

## ملخص

**العنوان:** جدوى نسبة حر PSA /كلي-PSA.

**المؤلف:** الدكتور سيدي ولد سيد إبراهيم

**كلمات البحث:** سرطان البروستات PSA,كلي, حر PSA , نسبة حر PSA /كلي PSA

لقد أصبح سرطان البروستات مشكلة صحية عامة رئيسية ويعتبر اليوم من أكثر أنواع السرطان شيوعا بل هو ثاني أسباب الوفاة بالسرطان عند الرجال بعد سرطان الرئة.

ويعتبر الثلاثي: فحص المستقيم ، المضاد الخاص للبروستات، الخزعة، هي الدعامة الأساسية لعملية التشخيص، وانعكاس عملي طويل وخصوصا إذا كان المضاد الخاص للبروستات بين 4 و10 نانو غرام / مل. لدينا دراسة استعادية من المرضى الذين تم إدخالهم إلى مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط ما بين عامي 2000 و2015 ، وأجري تحليل السجلات الطبية على 1053 حالة في قسم جراحة المسالك البولية المستشفى محمد الخامس العسكري في الرباط وركز هذا التحليل على الأوضاع السريرية (فحص المستقيم) كما على الفحص المخبري (المضاد الخاص للبروستات كاملا والمضاد الخاص للبروستاتحر PSA). الفحص بالأشعة (الفحص بالموجات فوق الصوتية للبطن والحوض) ,وأخيرا الخزعات والعينات الجراحية.

والمرضى المستهدفون في هذه الدراسة هم الذين لديهم المضاد الخاص للبروستات بين 4 و10 نانو غرام / مل. وعدد الملفات الصحية الأخيرة التي دخلت في هذا البحث هي 783 مقسمة إلى مجموعتين: المجموعة الأولى مصابة بورم خبيث في لبروستات والثانية مشكلة من 530 مصابة بتضخم حميد. والنقاط القوية التي استخرجنا من دراستنا الاحصائية واستعانة بالدراسات السابقة كالتالي:

- 1- أخذ القرار بأخذ عينات من لبروستات أو عدم ذلك حسب احتمالية أو عدم احتمالية وجود السرطان.
- 2- نسبة المضاد الخاص بلبروستات أنها تتغير بكثير من العوامل: العرق واللون ...
- 3- كل العوامل المدروسة في عملنا يجب أن تجمع وترتب وتعاد في المستقبل القريب من أجل الحد من عدد الأخطاء التشخيصية.

والهدف الأخير لدراستنا هي أن ننتهز فرصة التقدم الجزيئية البيولوجية والجراحية من أجل تحسين تشخيص هذا المرض.

:



- :
- [1] Roy C. Cancer de la prostate : forme commune Feuillet de Radiologie, 2005, 45, n° 5, 323-344 © Masson, Paris 2005
  - [2] Celhay O, DE LATAILLE A, Laurent S, Doré B, Abbou CC, Irani J, PSA“en dents de scie” et PSA“en escalier” : quelles implications pronostiques : Progrès en Urologie (2007), 17 : 943-946
  - [3] Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Néphrologie-Urologie ; 1993 :18500-B-10
  - [4] McNeal JE. The prostate and prostatic urethra : a morphologic synthesis. J Urol 2002 ;107 :1008-16
  - [5] McNeal JE. Normal Histology of the prostate. Am J Surg Pathologie 2008 ;12 :619-33
  - [6] Lowsley OS. The Prostate gland in old age. Ann Surg 1915 ;62 :716-37
  - [7] McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 2008 ;49 :347-57
  - [8] Seisan T, Rouprêt M, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro- génital. Progrès en urologie. 2012; 22 : S2-S6.
  - [9] Lemaitre L, Delebarre A, Villers A, Puech P. échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. Radiodiagnostic – Urologie Gynécologie 34-420-A-10 2007.
  - [10] Cornu JN, Cussenot O. biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique, Urologie 2015 18-500-B-10
  - [11] Martin PM, Muracciole X, Berenguer C, Boudouresque F, Ouafik LH évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante-hormono-indépendante Médecine Nucléaire 32(2008) 5-23
  - [12] Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4 ng/ml EurUrol 2016;45 :92-6

- :
- [13] Stewart LV, Weigel NL, Vitamin D and prostate cancer, *Exp Biol Med* 2014 ; 229 :277
  - [14] Ylikomi T, Laaksi I, Lou Y-R, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, et al. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm* 2002 ;64 :357-406
  - [15] McNeal J-E, Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog ClinBiolRes* 2014 ;145 :27-53
  - [16] Rabbani F, Stapleton A-M, Kattan M-W, Scardino PT. Factors predicting recovery of erection after radical prostatectomy. *J Urol*2014 ;164(6) :1929-34
  - [17] McNeal JE. Origine and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 2008 ;15 :340-5
  - [18] McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. *Prog Clin Biol Res* 2016 ;37 :149-60
  - [19] Bilhartz D-L, Tindall DJ, Oesterling JE Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase :biomolecular and physiologic characteristic. *Urology* 2011 ; 38 :95-102
  - [20] Smith JR, Freije D, Carpten J-D, Gronberg H, Xu J, Isaacs S-D, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 2006 ; 274 :1371-4
  - [21] Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate specific antigen (PSA) isoforms for the detectioj of prostate cancer in men with a PSA level of 5-10 ng/ml : systematic review and meta-analysis.*EurUrol* 2015 ;48 :386-99
  - [22] Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Peltola M, Peterson K, et al. A Four-Kallikrein Panel Predicts Prostate Cancer in Men With recent screening : data from the European randomized study of screening for prostate cancer, Rotter-dam. *Clin Cancer Res* 2016 ;16 :3232-9.

- [23] Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/ total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 2009;54:517-22.
- [24] Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml. *EurUrol* 2014;45:92-6.
- [25] Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, HrubyS, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 2009;54:846-52.
- [26] Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2014;351:125-35.
- [27] Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2015;294:440-7.
- [28] O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;27:3591-7.
- [29] 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.
- [30] Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2014;179:1587-92.
- [31] Remzi M, Haese A, Van Poppel H, De la Taille A, Stenzl A, Hennenlotter J, et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a

- negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer ?BJU Int2016
- [32] 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* 2012;94:391–8.
- [33] Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, Zappa M, Gervasi G. and Cappelli G Analysis of PSA velocity in 1666 healthy subjects under- going total PSA determination at two consecutive screening rounds. *Int. J. Biol. Markers*, 2012 ; 17 : 79-83.
- [34] D'Amico A-V., Cote K., Loffredo M., Renshaw AA., Schultz :  
Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy forPatients with clinically localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 20 : 4567-4573
- [35] Guess B, Jennrich R, Johnson H, Redhffer R, ScholzM: Using splines to detect changes in PSA doubling times. *Prostate*, 2013 ; 54: 88-94
- [36] Pound CR., Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC : Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 2013 ; 281 ; 1591-1597
- [37] Choo R, Klotz L, Deboer G, Danjoux C, Morton GC: Wide variation of prostate-specific antigen doubling time of untreated, clinically localized, low-to-intermediate grade, prostate carcinoma. *BJU Int.*, 2004 ; 94: 295-298.
- [38] Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE., Pollack A. : Short- term androgen deprivation and PSA doubling time: their association and relationship to disease progression after radiation therapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004 ; 58 : 43-52
- [39] Cannon GM, Walsh PC, Partin AW, Pound CR. : Prostate- specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology*, 2013 ; 62 : 2-8.

- :
- [40] Loberg RD, Fielhauer JR, Pienta BA, Dresden S, CHRIST- MAS P, Kalikin LM, olson KB, Pienta KJ. : Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic pro- state cancer. *Urology*, 2013 ; 62 : 128-133.
  - [41] Game X, Vincendeau S, Palascak R, Milcent S, Fournier R. and Houlgatte A. : Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur. Urol.*, 2003 ; 43 : 702-705.
  - [42] Détection précoce du cancer de la prostate; Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Mai 2013
  - [43] Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl8):S4– S66.
  - [44] Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2014;90:162–73.
  - [45] Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014;45:8–30 1995.
  - [46] Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I:Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 2009;91:1017–24.
  - [47] Evans HS, Moller H. Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England. *EurUrol* 2003 ; 43 : 337-41
  - [48] Khouaja K, Ben Sorba N, Bouzlama A, Youssef A, Taher Mosbah A. Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie. *ProgUrol* 2005 ; 15 : 255-9.
  - [49] Ammani A, Janane A, Chakifi J, Sossa J, EL Harrech Y, Moufid K, et al. Service d'Urologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc, *J Maroc Urol* 2007 ; 5 : 11-14

- :
- [50] Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000;163:503–10.
  - [51] Cussenot O, Fournier G. Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2009;10:857–95.
  - [52] Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 2014;152(5Pt1):1484–9.
  - [53] Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2008;62:1425–38.
  - [54] Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, Fournier G, Mangin P, Berthon P, et al. Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Ann Hum Genet* 2013;67(Pt2):125–37.
  - [55] Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;89:3367-71.
  - [56] Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 2006;274:1371–4.
  - [57] 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* 2007;89:1881–6.
  - [58] Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2013;72:1–2.
  - [59] Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate

- cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 2010;60:4513–8.
- [60] Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2010;18:847–53.
- [61] Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 2006; 56:4108– 10.
- [62] 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* 2010;20:Abstract 98.
- [63] 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* 2009; 91: 2038–44.
- [64] Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2013;30:209–17
- [65] 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* 2007;89:1881–6.
- [66] 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 de carboxylase. *Cancer Res* 2009;59:2115–20
- [67] Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The AdventistHealthStudy (United States). *Cancer Causes Control* 2008; 9:553–7.
- [68] 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.

- [69] Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2012;29:67– 70.
- [70] Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective Basel study. *Prostate* 2009;38:189–98.
- [71] Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;90:440–6.
- [72] Perrin P. Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre ». EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie. 18-560-A-21, 2006
- [73] Boccon-Gibod L. Cancer de la prostate: stratégie diagnostique et thérapeutique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) ; AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 50692, 2008, 7p.
- [74] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry Mj. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2009; 280: 975-80.
- [75] Labrie F, Canola B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 2009; 3:83-91
- [76] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981- 990.
- [77] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310-1319
- [78] Maréchal J.M. La prostatectomie radicale : Historique. *Prog Urol*, 2014; 4,5 : 739- 739

- [79] Villers A, Rébillard X, Soulié M, et al. :Dépistage du cancer de la prostate ;Progrès en Urologie (2013), 13 209-214
- [80] Reiter RE, DeKernion JB. In: Walsh, Retik, Vaughan, Weineds. Campbell's urology. 8th ed. Saunders, p. 2013, 34–3024.
- [81] Molinié V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, et al. Recommandations pratiques pour les prélèvements prostatiques. Ann Pathol 2009;19:549—56.
- [82] Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 2014;111:58-64.
- [83] Mc Neal JE, Gleason DF. Classification de Gleason des cancers de prostate. Ann Pathol 2011;11:163-8.
- [84] Epstein JI, AllsbrookJr WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2015;29:1228-42
- [85] Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer ChemotherRep 2016;50:125-8.
- [86] Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. J Urol 2012;167:953-8
- [87] Alfthan O, Koivuniemi A. Mucinous carcinoma of the prostate. Case report. Scand J Urol Nephrol 1970;4:78—80.focallow dose rate brachytherapy for prostate cancer. BJU Int2016;109(Suppl. 1):7-16
- [88] Singh AK, Guion P, Sears-Crouse N, Ullman K, Smith S, AlbertPS, et al. Simultaneous integrated boost of biopsy proven MRI defined dominant intraprostatic lesions to 95 GraywithIMRT: early results of a phase I NCI study. RadiatOncol 2015;2:36
- [89] Riou O, La liberté B, Azria D, Menkarios C, Llacer Moscardo C, Dubois JB, et al. Implementing intensity modulated radiotherapy to the prostate

- bed: dosimetric study and early clinical results. *Med Dosim* 2013;38:117-21.
- [90] 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
- [91] Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long- term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *EurUrol* 2012;62:213-9.
- [92] Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology* 2016;71:723-7.
- [93] Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. *J Urol* 2015 ; 178:1968-73.
- [94] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 2009;142:71—4 [discussion 74—5].
- [95] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultra sound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 2009;142:71—4 [discussion 74—5].
- [96] American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventhed Springer Eds 2016;525:34.
- [97] D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical out come after radical prostatectomy,

- external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 2008;280:969-74
- [98] D'Amico AV, Moul J, Carrol PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer specific mortality after surgery or irradiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate specific antigen era. JCO 2013;21:2163-72.
- [99] 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 2015;365:107-18.
- [100] Principes d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate HAS Recommandations 2014.
- [101] *Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement*
- [102] Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. Urology 2010;55(6):791-5.
- [103] Catalona W, Smith D, Wolfert R, Wang T, Rittenhouse H, Ratliff T. Increased specificity of PSA screening through measurement of percentage free PSA in serum. J Urol 2005;153:312A.
- [104] Finne P, Finne R, Bangma C, Hugosson J, Hakama M, Auvinen A, et al. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA digital

rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. *Int J Cancer* 2010;111(2):310–5.

- [105] Partin AW, Kattan MW, Subog EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 2007;277:1445–51.
- [106] Stephan C, Xu C, Cammann H, Graefen M, Haese A, Huland H, et al. Assay-specific artificial neural networks for five different PSA assays and populations with PSA 2–10 ng/ml in 4,480 men. *World J Urol* 2007;25(1):95–103.
- [107] Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 2009;54:220–4.
- [108] Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transitional zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 2009;54:517–22.
- [109] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 2008;279:1542–7.

- :
- [110] Piironen T, Pettersson K, Suonpaa M, Stenman UH, Oesterling JE, Lovgren T, et al. In vitro stability of free prostate specific antigen (PSA) and prostate specific antigen (PSA) complexed to alpha1-antichymotrypsin in blood samples. *Urology* 2006;48(suppl):81–7.
- [111] Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 2007;317:909–16.
- [112] Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Määttänen L, Rannikko S, et al., “Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination”, *Eur. Urol.* (2012);41: pp.619–627.

# *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, 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'imposera 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.*

*Déclaration de Genève,*

*1948*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأُعرف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول؛
- وأن لا أفشى الأسرار المعمودة 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 الصحية بصريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

• والله على ما أقول شهيد.

## جدوى نسبة

## حر PSA / كلّي-PSA

### أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....  
من طرفه

السيد : سيدي ولد سيد إبراهيم  
المزداد في 11 دجنبر 1986 بكوفا

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان البروستات، PSA كلّي، حر PSA، نسبة حر PSA / كلّي PSA

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : عبد القادر بلمي

أستاذ في علم البيولوجيا

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في أمراض المسالك البولية

السيد: محمد علمي

أستاذ في أمراض المسالك البولية

السيدة: نجاة معلمي

أعضاء

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: الطيب كبداني

أستاذ في الطب الإشعاعي

السيد: توفيق دوبلالي

أستاذ في علم البيولوجيا