



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° :45

**PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE
TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE AU
CHU MOHAMMED VI
(Étude rétrospective à propos de 72 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/06/ 2016

PAR

Mr. Abderrahim ACHEGRI

Né le 11 Février 1990 à Agadir

Médecin interne au CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer – Prostate – Radiothérapie – Traitement.

JURY

M. Z.DAHAMI:

Professeur d'urologie

PRÉSIDENT

Mme. M.KHOUCHANI :

Professeur agrégé de la radiothérapie

RAPPORTEUR

M. M.A.LAKMICHI :

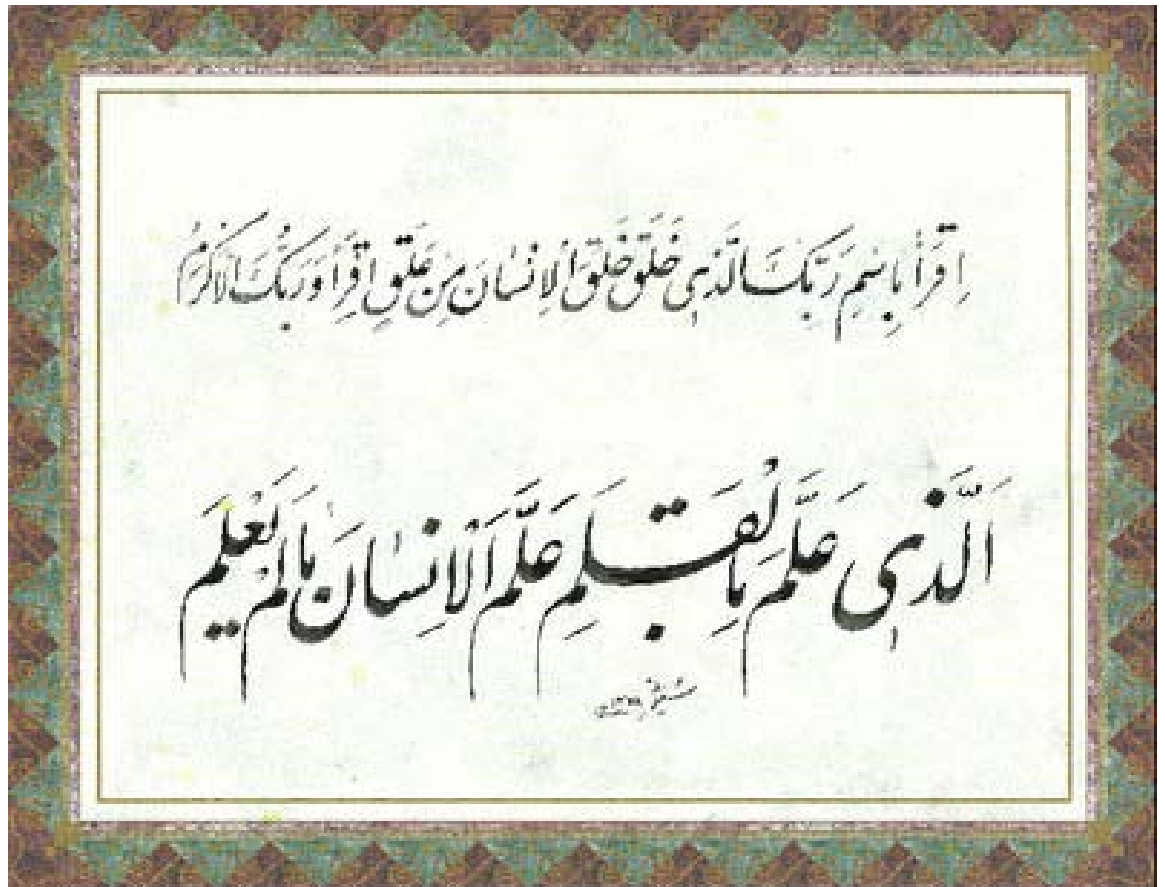
Professeur agrégé d'urologie

M. H.JALAL :

Professeur agrégé de radiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سورة العلق



Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

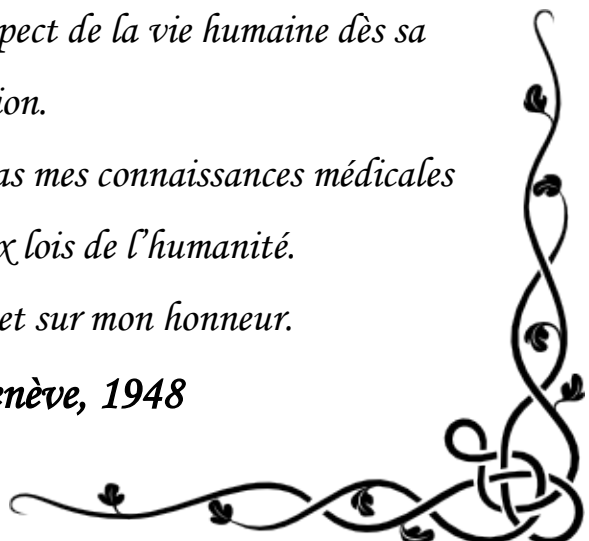
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon
devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa
conception.*

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

:Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr.EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

:Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgiegénérale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgiethoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgiegénérale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie

EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologiecytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologi e	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique





Toutes les lettres ne
sauraient trouver les
mots qu'il faut...

Tous les mots ne
sauraient exprimer la
gratitude, la tendresse,
Le respect, la
reconnaissance...

Aux êtres qui me
sont chers et c'est tout
simplement que...

Je dédie cette Thèse

A mon très cher père Lahoussine ACHEGRI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser en ce jour ton rêve et être digne de ton nom. C'est ton éducation, ta confiance et tes valeurs que tu m'as inculqué qui ont fait de moi ce que je suis. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

A mon adorable mère Aïcha AABID

Aucune parole ne saurait suffisante afin d'exprimer mon amour et mon attachement à toi. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de ta douceur et de ton amour. En ce jour j'espère réaliser, chère maman, un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne saurait égaler ce que tu m'as donné. Je te dédie mon travail de soutenance, en espérant te rendre fière. Puisse Dieu tout puissant te protéger, te procurer longue vie, santé et bonheur.

A Ma Très Chère sœur Latifa et son mari Soufiane

Merci infiniment pour votre soutien, votre générosité qui ont été pour moi une source de courage. Vous avez été un modèle pour moi, un modèle de droiture et de persévérance. Ma très chère sœur tu as été pour moi une deuxième maman. Je te serais à jamais reconnaissant des sacrifices que tu as faits pour moi. J'implore Dieu qu'il apporte bonheur, joie et surtout santé à toute votre belle famille.

***A Mon Très Cher Frère Mohammed ,A ma très chère sœur
Hiba***

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour que je porte pour vous. Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouveriez ici en cette thèse l'expression de mon affection sincère et de ma nostalgie pour tous les moments de joies et de taquineries qu'on a passé ensemble. Que Dieu nous laisse toujours unis. JE VOUS AIME

A la mémoire de mes Grands-pères

Rien au monde ne peut décrire le grand amour que j'approuvais pour vous. Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

A mes grands-mères et tantes et mes oncles et mes cousins

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance sincères que j'ai pour vous.
Que ce travail soit un témoignage de mon affection, je vous le dédie pour
tous
JE VOUS AIME*

A mes très chers amis amimiens

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur, de succès professionnel et de prospérité.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

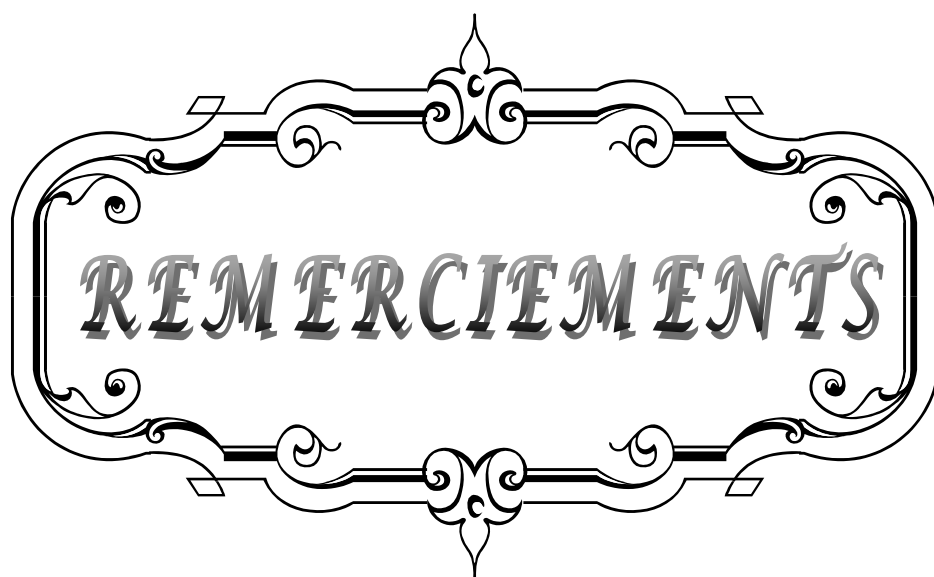
SPECIAL DEDICACE à Dr Drissi Jamal

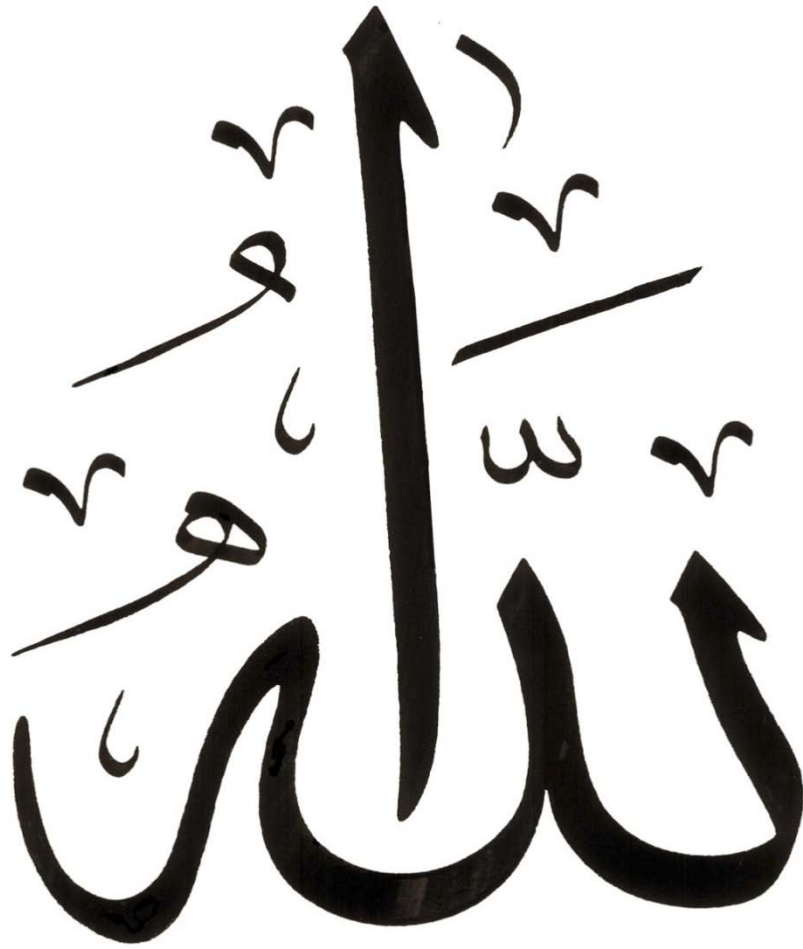
Vous étiez toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Merci pour votre soutien et de votre serviabilité.

*A mes très chères amis(es): HASSAN AITBAHSSAIN, RACHID AATAR
, ABDERRAHMANE DAIF, ISMAIL ABDELMOUMEN, MOHAMMED
ELBOUKHFAOUI, AYOUB AARAB, HICHAM NCIR, BRAHIM
TEKARKIB, MOHAMMED NKOUBI, ZINEB SBIHI, F.Z CHDDERI,
MERIEM LEMSANI, AYOUB AARAB, HASSAN ABOURAZEK,
LAHOUSSINE ALTIT, AMINE ELKHADIR, AAYADI, FAOUZI,
ISMAIL, BOYKBAN.*

*Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une expression
témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je
vous porte. En témoignage de notre amitié qui, j'espère durera toute la vie,
je vous dédie ce travail.*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer...





A Dieu, Tout puissant
Qui m'a inspiré et m'a guidé vers le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements pour votre clémence et
votre miséricorde

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :
Pr. DAHAMI Zakaria*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la
présidence de notre jury.
Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqué mais
encore plus votre gentillesse et votre sympathie.
Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande
valeur.
Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères
remerciements et toute la reconnaissance que nous vous
témoignons.*

*A NOTRE PROFESSEUR ET RAPPORTEUR DE THÈSE :
Pr. KHOUCHANI Mouna*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier
cette thèse.
Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos
encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation
de ce travail.
Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont
suscité en moi une grande admiration et un profond respect.
Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.
Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et
de mon grand respect.*

*A NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THÈSE :
Pr. RAIS Hanane*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre
présence. Vous avez accepté
aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche
infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde
reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail
l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THÈSE :
Pr. LAKMICHI Mohamed Amine*

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements
pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury.
Votre présence nous honore.
Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond
respect.*

*A NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THÈSE :
Pr. JALAL Hicham*

*Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter
d'être membre de cet honorable jury et Nous tenions à vous
exprimer nos plus sincères remerciements
Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond
respect.*

ABBREVIATIONS

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes at the top, bottom, and sides. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif typeface.

ACT	: Alpha-1 antichymotrypsine.
ADK	: Adénocarcinome.
AEG	: Altération de l'état général.
AFU	: Association Française d'Urologie.
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens.
AJCC	: American Joint Committee on Cancer.
AMG	: Alpha-2 macro globuline.
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.
Cm³	: Centimètre Cube.
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
Gy	: Gray.
IC	: Intervalle de Confiance.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
J	: Jour.
LH	: Hormone Lutéinisante.
LH-RH	: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone.
mg	: Milligramme.
ng	: Nanogramme.
OMS	: organisation mondiale de la santé.
P	: symbole de statistique exprimant la marge d'erreur.
PAP	: Phosphatases Acides Prostatiques.
PBP	: Ponction biopsie prostatique.
PIN	: néoplasie intra-épithéliale.

PSA	: antigène spécifique de la prostate.
RMO	: Référence Médicale Opposable.
TC99m	: Technetium 99.
TDM	: Tomodensitométrie.
TNM	: Taille, Node (ganglion), métastase.
UICC	: Union International Contre le Cancer.
USA	: Etats-Unis d'Amérique.
UV	: Rayon Ultraviolets.
VPN	: Valeur prédictive négative.
VPP	: Valeur prédictive positive.
DRR	: Digitally Reconstructed Radiograph



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. PATIENTS	5
1. Les critères d'inclusion:	5
2. Critère d'exclusion :	5
II. METHODES	5
1. Analyse statistique :	6
2. Considération éthique :	6
RESULTATS	7
I. Epidémiologie	8
1. Incidence du cancer de la prostate	8
2. Répartition selon l'âge	8
3. Répartition selon l'origine géographique :	9
4. Type de couverture sociale:	10
II. Données cliniques	10
1. Délai de consultation	10
2. Signes fonctionnels	11
3. Données de l'examen physique	11
III. Bilan à visée diagnostique :	13
1. Données biologiques : PSA initial	13
2. Données de l'imagerie	14
3. Diagnostic histologique :	16
IV. Bilan d'extension et de retentissement :	18
1. Bilan d'extension locale :	18
2. Bilan d'extension à distance	18
3. Bilan de retentissement	20
V. Classifications du cancer de la prostate	21
1. Classification TNM	21
2. Classification d'AMICO (annexe IV) :	21
VI. Prise en charge Thérapeutique	22
1. Stratégie thérapeutique	22
2. Moyens thérapeutique	23
VII. Suivi et évolution	31
1. Rythme de suivi:	31
2. Moyens de suivi:	31
3. Résultats thérapeutiques	31
DISCUSSION	34
I. Epidémiologie du cancer de la prostate	35
1. Epidémiologie descriptive	35
2. Epidémiologie analytique	39
II. Anatomie et physiopathologie du cancer de la prostate	44
1. Anatomie	44

2. Physiologie de la prostate.....	51
3. Radiobiologie :.....	51
III. Dépistage.....	55
IV. Histoire naturelle du cancer de la prostate.....	56
1. Extension locale.....	57
2. Extension ganglionnaire.....	57
3. Extension hématogène.....	58
V. Diagnostic du cancer de prostate.....	58
1. Circonstances de découverte.....	58
2. Manifestations cliniques.....	59
3. Examens complémentaires.....	62
4. Anatomopathologie.....	68
5. Bilan d'extension.....	69
VI. Classification.....	73
1. Classification TNM 2010(5).....	73
2. Classification d'AMICO.....	75
VII. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate.....	76
1. Cliniques.....	76
2. Biologiques.....	76
3. Anatomopathologique.....	76
4. Imagerie par résonnance magnétique prostatique.....	77
VIII. Traitement spécifique du cancer de la prostate.....	78
1. Place de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate.....	79
2. Données de la littérature.....	99
3. Place des autres modalités thérapeutiques dans le traitement du cancer de la prostate.....	125
4. Indications.....	129
IX. Traitement non spécifique du cancer de la prostate.....	132
1. Traitement des complications urologiques.....	132
2. Traitement de la douleur.....	132
3. Traitements adjuvants.....	133
4. Prise en charge psychologique.....	134
X. SUIVI ET EVOLUTION.....	134
1. Radiothérapie et curiethérapie.....	135
2. Prostatectomie radicale:.....	136
3. Hormonothérapie et chimiothérapie.....	136
4. Échec après traitement.....	137
XI. Perspectives.....	139
1. Tomothérapie hélicoïdale.....	139
2. Protonthérapie.....	139
3. Hadronthérapie.....	140
CONCLUSION.....	141
ANNEXE.....	144

RÉSUMÉS	150
BIBLIOGRAPHIE	158

A decorative, ornate frame with symmetrical scrollwork and floral motifs. The word "INTRODUCTION" is centered within the frame in a bold, serif, all-caps font.

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est considéré comme le cancer masculin le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. En effet plus de 1 094 916 nouveaux cas de cancer de prostate ont été diagnostiqués dans le monde, la mortalité a été estimée à 307 481(1).Au Maroc, l'incidence annuelle de cancer de prostate est estimée à 2332 cas en 2012 avec un taux de mortalité estimée à 1653 cas(1) , en absence d'un registre local, le registre de la région de grand Casablanca a enregistré 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007. (2)

L'utilisation du dosage de L'antigène spécifique de la prostate (PSA) comme test de dépistage permet de diagnostiquer les cancers de prostate à un stade plus précoce où un traitement à visée curative est possible et efficace.

La stratégie thérapeutique est bien codifiée faisant appel à plusieurs techniques, dont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et la thérapie ciblée. Ces dernières années la radiothérapie s'impose comme une arme thérapeutique incontournable que ce soit au stade localisé ou métastatique.

L'objectif de la radiothérapie impose donc un compromis entre la délivrance d'une dose maximale dans la tumeur afin d'augmenter le contrôle local et la curabilité, et d'une dose minimale dans les organes sains afin de limiter la toxicité. La radiothérapie est ainsi une technique de traitement complexe nécessitant une grande précision dans la définition de la cible tumorale, une bonne dosimétrie afin d'optimiser la distribution de dose et un contrôle rigoureux au cours du traitement. Les récentes améliorations technologiques tel que le système de traitement, d'imagerie et du calcul, ont permis d'améliorer le rapport bénéfice/risque lié à cette modalité thérapeutique.

La radiothérapie avec modulation d'intensité constitue une avancée importante permettant une amélioration de la conformation de l'irradiation.

Malgré les améliorations récentes dans les techniques de traitement par radiothérapie, il n'est pas encore possible d'épargner totalement les organes à risques environnant la tumeur. Des effets secondaires liés à la toxicité du traitement sont toujours observés, en particulier dans les contextes d'escalade de dose.

L'objectif de ce travail est de mettre en exergue les données épidémiologiques des cas ducancer de prostate suivis dans le service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, d'évaluer leurs aspects diagnostiques et thérapeutiques ainsi que de mettre en évidence l'impact de la radiothérapie dans l'amélioration de la prise en charge du cancer de la prostate sur une période de quatre ans allant de janvier 2011 à décembre 2014.

Une revue de la littérature nous a permis de mettre à jour les nouvelles données de cette pathologie.

*PATIENTS
ET
METHODES*

I. PATIENTS

Nous avons mené une étude rétrospective sur les dossiers des malades suivis pour cancer de la prostate au sein du service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech durant la période allant de janvier 2011 jusqu'à décembre 2014.

Les patients ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

1. Les critères d'inclusion:

- Cancer de prostate histologiquement confirmé.
- Les malades ayant un dossier médical complet.

2. Critère d'exclusion :

- Les malades perdus de vue.

II. METHODES

La méthode d'exploitation des dossiers a consisté en l'établissement d'une fiche d'exploitation des dossiers.

Pour aborder cette étude nous avons utilisé une fiche d'exploitation (annexe I) regroupant les éléments suivants :

- L'identité, l'âge, le sexe, le numéro d'entrée, la date d'entrée et de sortie
- Les antécédents
- Le mode de début
- Le délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation
- Le motif de consultation
- Les données de l'examen clinique

- Les données histologiques
- Stade anatomoclinique :
 - pTNM pour les patients opérés
 - cTNM pour les patients non opérés
- Le bilan radiologique (échographieprostatique, TDM, IRM)
- Le bilan biologique (PSA)
- Les traitements instaurés (médical, chirurgical, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée et hormonothérapie)
- . L'évolution à court et à long terme ainsi que le bilan de contrôle

1. Analyse statistique :

La saisie des données a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe1), l'analyse statistique des données a été effectuée sur le logiciel SPSS.

2. Considération éthique :

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

RESULTATS

I. Epidémiologie

1. Incidence du cancer de la prostate

Durant notre période d'étude, nous avons colligé 72 patients atteints du cancer de prostate. soit une moyenne de 18 cas par an et nous avons remarqué une augmentation du nombre de cas au fil des années soit respectivement 12 cas, 16 cas, 24 cas, puis 30 dans la dernière année. (Figure 1)

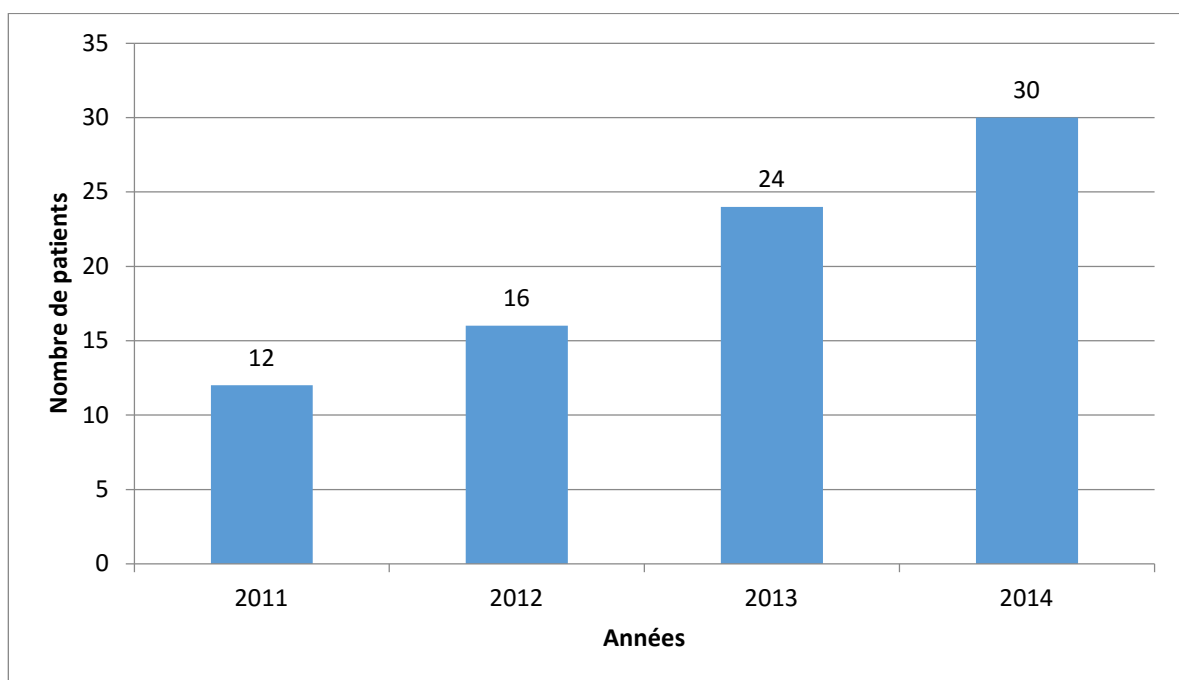


Figure 1. : Répartition des patients selon les années.

2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 68 ans avec des extrêmes allant de 54 ans à 84 ans, 18 patients étaient âgés de moins de 65 ans (soit 25%). (Figure 2)

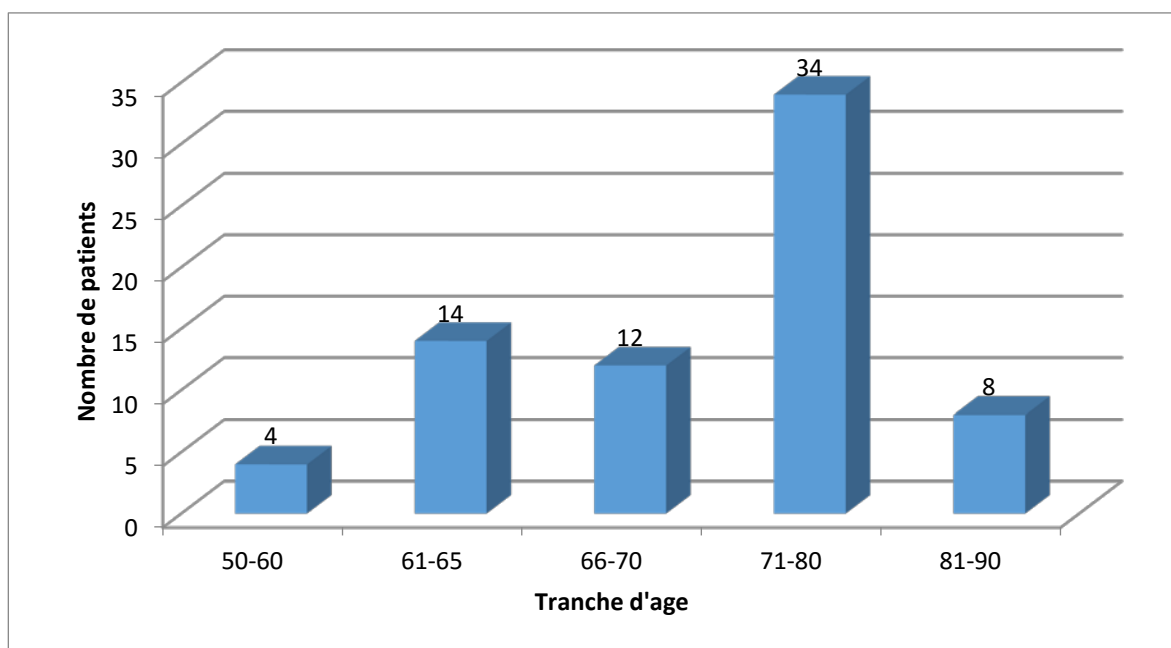


Figure 2 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.

3. Répartition selon l'origine géographique :

41 de nos patients étaient résidents dans un milieu urbain soit 56 % des cas et 31 patients étaient résidents dans un milieu rural soit 44 % (Figure 3).

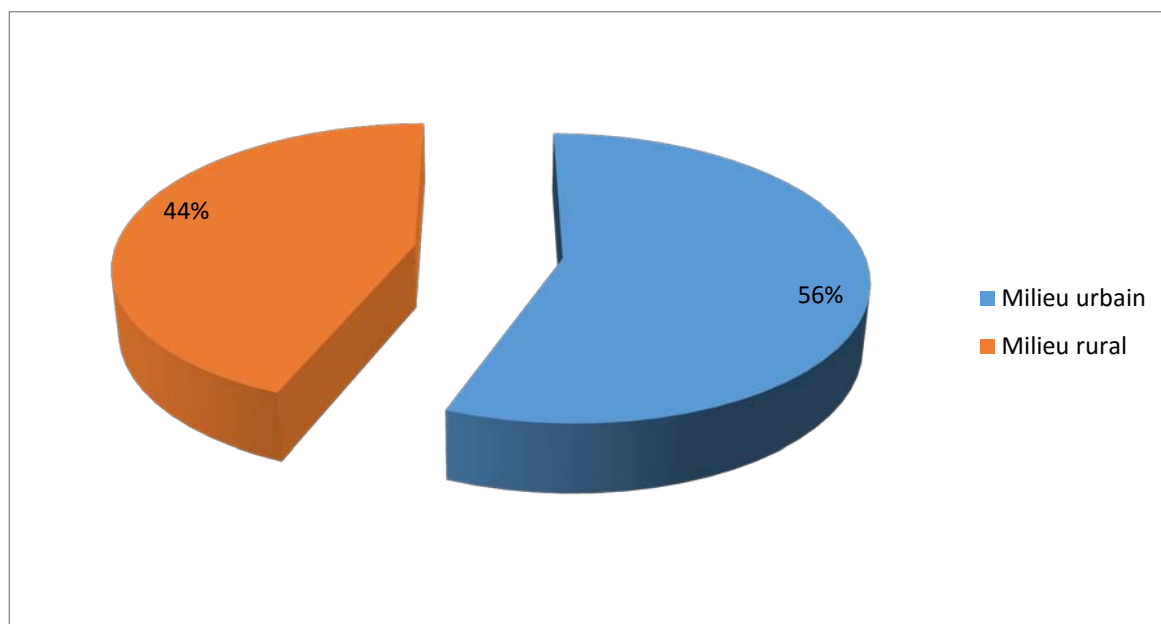


Figure 3: Répartition des patients selon leur origine géographique

4. Type du couverture sociale:

69.44 % de nos malades bénéficiaient du Régime d'Assistance Médicale aux Economiquement Démonis (RAMED) alors que 18 % avaient une assurance Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS) et 12,5 % avaient une assurance Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS). Quant aux 6,9% restants, ils adhéraient à d'autres systèmes d'assurances.

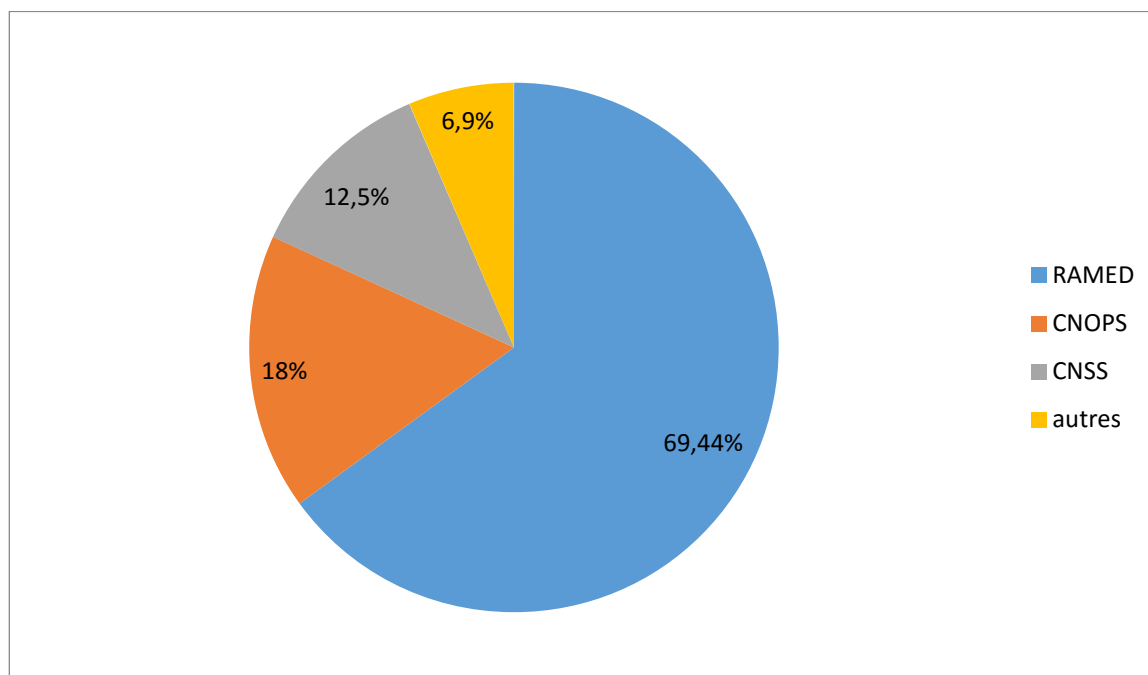


Figure 4 : Répartition selon le type d'assurance maladie.

II. Données cliniques

1. Délai de consultation

Le délai de consultation était en moyenne de 10,1 mois, avec un minimum de 1 mois et un maximum de 32 mois (3ans).

2. Signes fonctionnels

Les symptômes ayant motivé la consultation étaient majoritairement représentés par les troubles mictionnels et la rétention aigue des urines, présents respectivement chez 90 % et 70% de nos malades. Le reste des symptômes est répartis comme suite (figure 5).

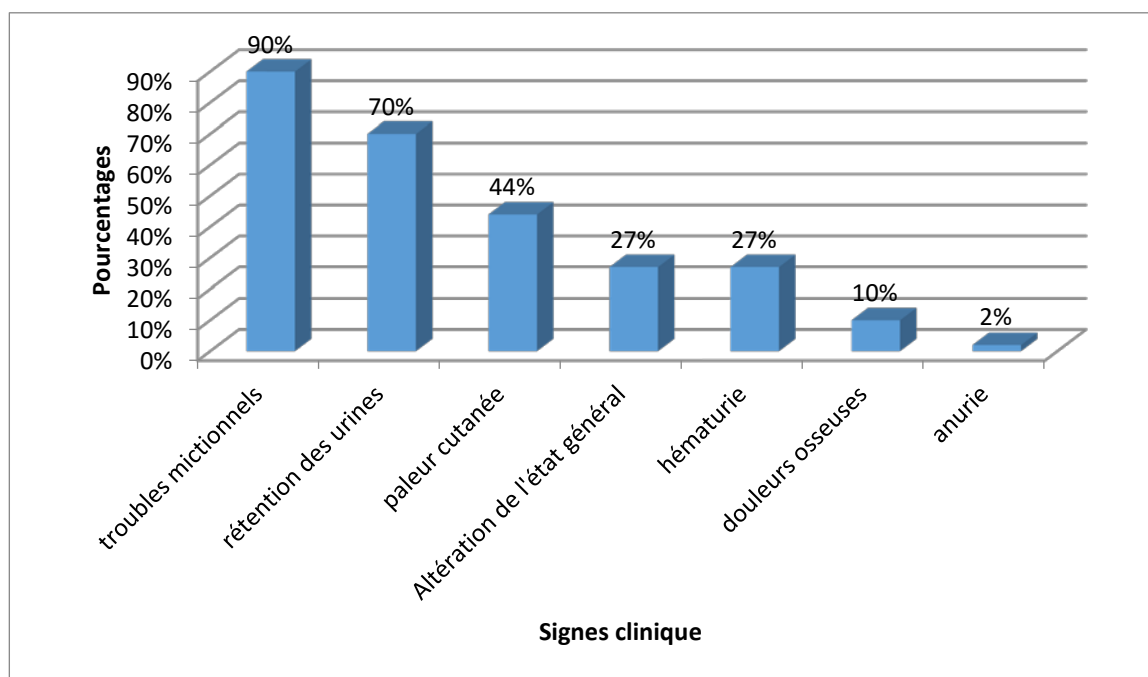


Figure 5 : Répartition des patients selon les signes cliniques

3. Données de l'examen physique

3.1. Performance status

L'échelle de performance status était évaluée chez tous les patients à leur première consultation, ainsi 45% des patients avaient un PS à 0 , 21% à 1 , 8% à 2 , 15% à 3 et 11% à 4. (Figure 6).

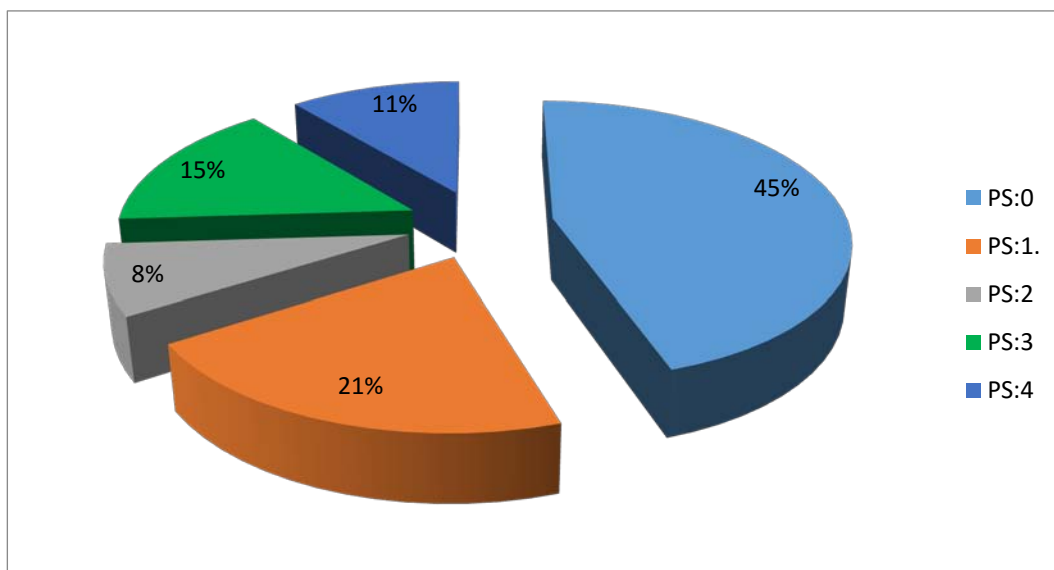


Figure 6 : Répartition des patients en fonction de leur performance status

3.2. Toucher rectal.

Le toucher rectal était normal chez 43% des patients et anormal chez les 57% restants chez qui on a retrouvé un blindage vésico-prostatique , une prostate indurée et une prostate nodulaire respectivement chez 22% , 19% et 16% des cas (figure 7).

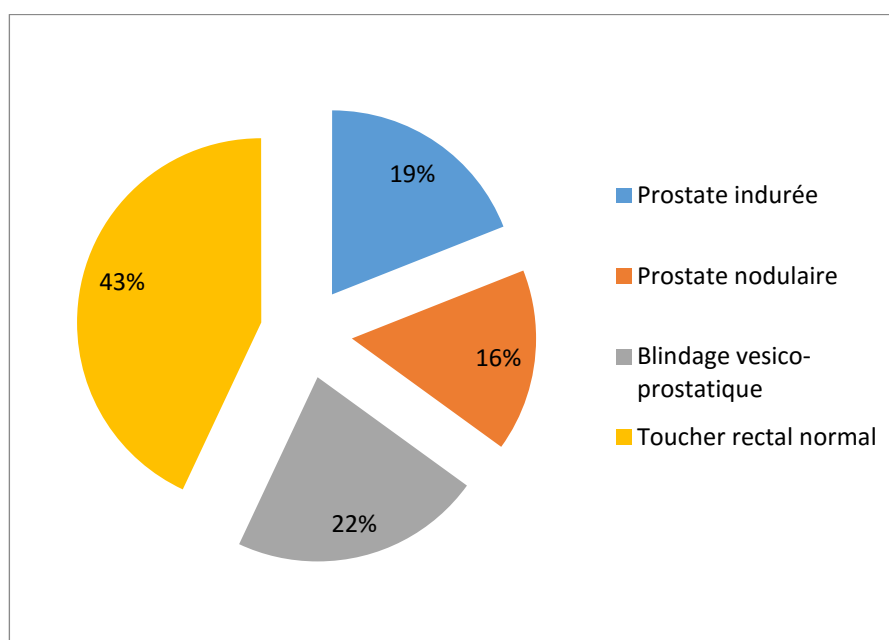


Figure 7 : Répartition des patients selon les données du toucher rectal.

III. Bilan à visée diagnostique :

1. Données biologiques : PSA initial

Nous avons retrouvé la valeur du taux de PSA initial chez tous nos patients. La valeur minimale de PSA dans notre série est de 8 ng/ml, la maximale étant supérieure à 2122 ng/ml.

Nous avons regroupé nos résultats en tranches (figure 8):

Taux de PSA inférieur à 10 ng/ml chez 9% des cas.

Taux de PSA de 10 à 20 ng/ml ($10 < \text{PSA} \leq 20$) chez 47 % des cas.

Taux de PSA supérieur à 20 ng/ml ($\text{PSA} > 20$) chez 44% des cas.

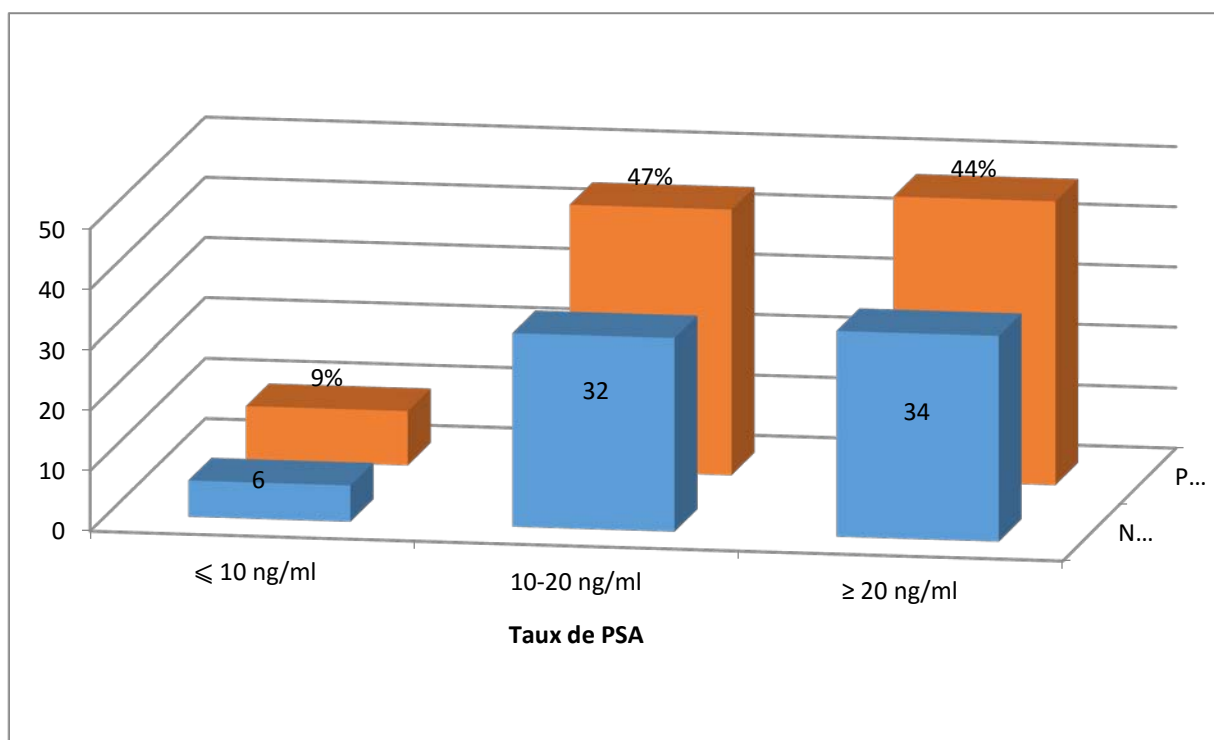


Figure 8 : Répartition des patients selon leurs taux de PSA initial

2. Données de l'imagerie

2.1. Données de l'échographie vésico-prostatique :

L'échographie sus pubienne a été réalisée chez 62 patients (83.3%). Elle a montré une prostate augmentée de volume dans 19 cas (soit 31%), la prostate était hétérogène dans 40 cas soit 65 % des cas, nodulaire dans 10 cas soit 16 %.(figure 9)

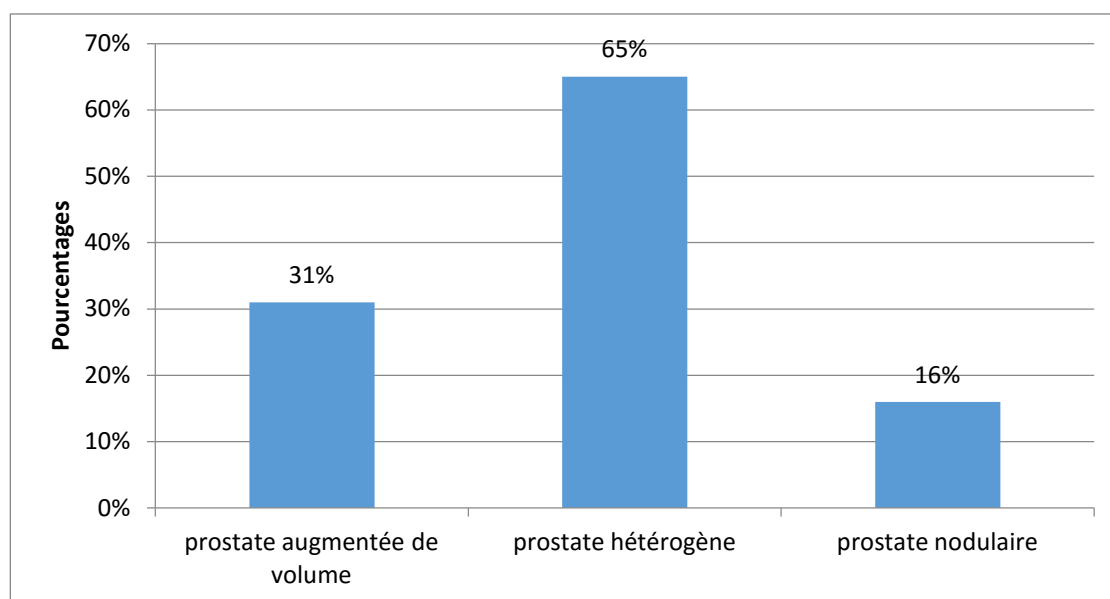


Figure 9 : Aspect échographique de la prostate.

2.2. Données de l'imagerie par résonance magnétique pelvienne :

L'imagerie par résonance magnétique pelvienne a été réalisée chez 62 patients (86,6%). Elle a permis de préciser la localisation tumorale, et son aspect .La tumeur apparait hétérogène, hypo signal en T2 .

L'imagerie par résonance magnétique a montré une atteinte de la moitié d'un lobe chez 4 cas(7%),une atteinte d'un lobe chez 18 cas(30%), un envahissement des 2 lobes chez 30 cas (48 %), une extension à la capsule chez 33 cas (54%),une atteinte des vésicules séminales chez 15 cas(24%) ,une atteinte de la graisse de voisinage chez 26 cas soit 36%, une atteinte des organes de voisinage chez 06 cas soit 10 % (figure 10).

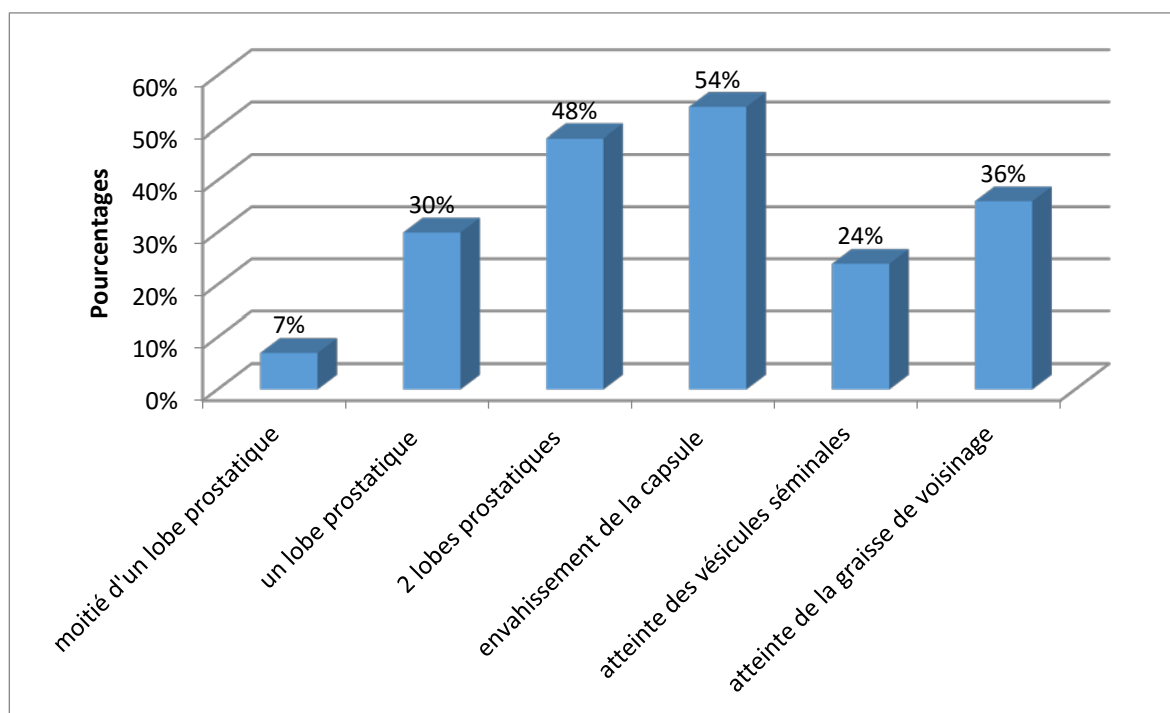


Figure 10 : Répartition des malades selon l'étendue tumorale observée à l'IRM pelvienne

2.3. Données de la tomodensitométrie pelvienne :

20 patients ont réalisé la tomodensitométrie pelvienne qui a permis de préciser le volume de la tumeur ainsi que son étendue. Ainsi, elle a mis en évidence des lésions hyperdenses avec une prostate augmentée de volume chez 40% des cas, une lésion limitée à la prostate avec atteinte d'un lobe chez 10% des malades et de deux lobes chez 15%, une atteinte des vésicules séminales a été enregistrée chez 15% des patients, l'infiltration de la graisse péri-prostatique et celle des organes de voisinage a été observée respectivement chez 15% et 5% des cas (Tableau I).

Tableau I : Répartition des patients selon l'étendue tumorale montrée au scanner pelvien

	Nombre de cas	Pourcentage %
Prostate augmentée de volume	8	40%
Limitée a un seul lobe	2	10%
Limitée a 2 lobes	3	15%
Atteinte des vésicules séminales	3	15%
Atteinte de la graisse de voisinage	3	15%
Atteinte des organes de voisinage	1	5%

3. Diagnostic histologique :

3.1. Type de prélèvement

Dans notre série l'étude histologique a été réalisée essentiellement sur les prélèvements de carottes prostatiques chez 51 cas soit 70,8 %, suivi par la pièce de résection transrectale chez 8 cas soit 11 %, sur la pièce de prostatectomie chez 6 cas soit 8,2 %, sur une biopsie trans rectale 4%, autres 5% (Figure 11).

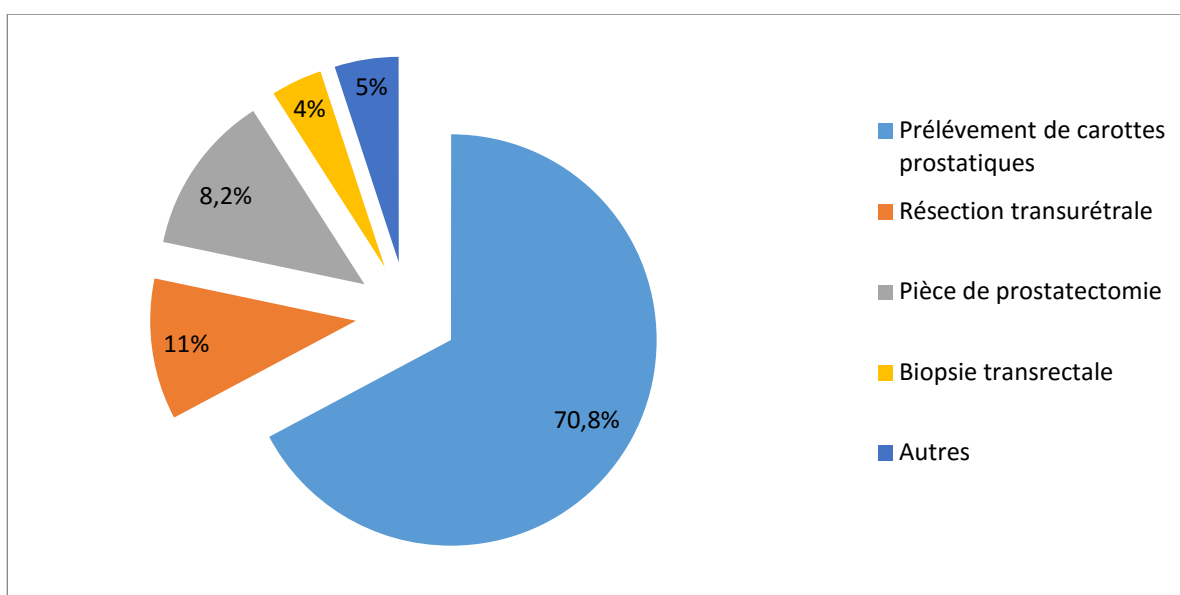


Figure 11 : Répartition des types de prélèvement

3.2. Types histologiques :

L'adénocarcinome a été retrouvé chez 98,6% des patients et a constitué le type histologique le plus fréquent. Par ailleurs , un seul cas de carcinome indifférencié a été colligé (soit 1.4% des cas).

3.3. Différenciation du cancer de la prostate:

Ce paramètre a été étudié chez tous les patients : 18 cas (25%) étaient peu différenciés, 43 cas (60%) étaient moyennement différenciés et 10 cas (13,8%) étaient bien différenciés, indifférencié chez un seul cas soit (1.2%)(Figure 12).

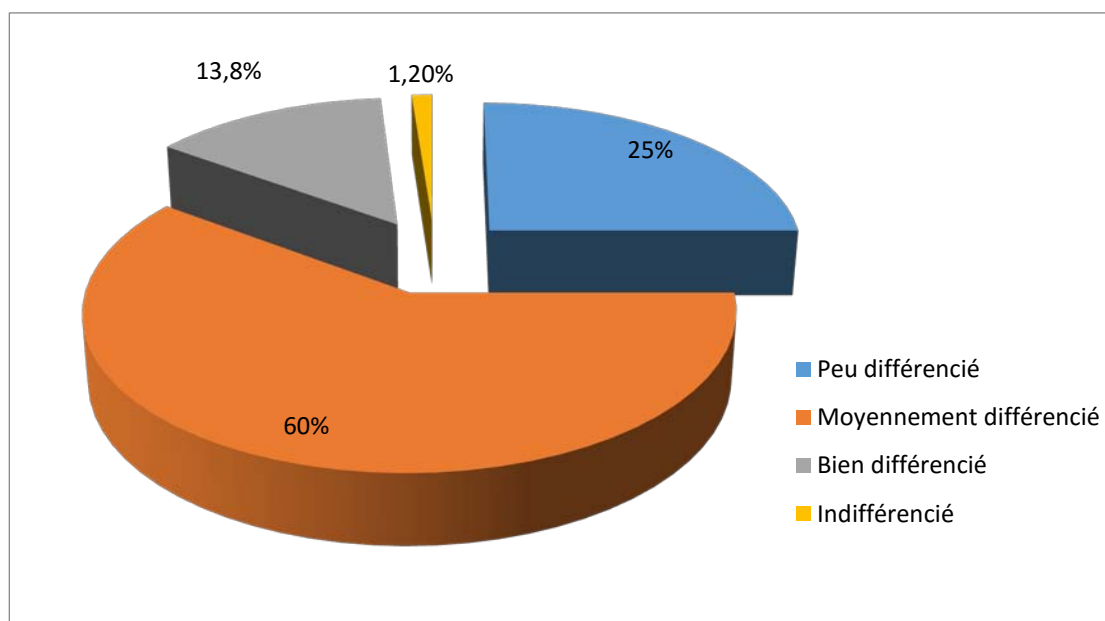


Figure 12 : Répartition selon la différenciation cellulaire

3.4. Score de Gleason :

Le score de Gleason était précisé dans tous les comptes rendus d'anatomopathologie : Il était inférieur à 7 chez 16 cas soit 22.2 % des cas, égal à 7 chez 21 cas (29%) et supérieur à 7 chez 35 cas soit 48.6% des cas (figure 13).

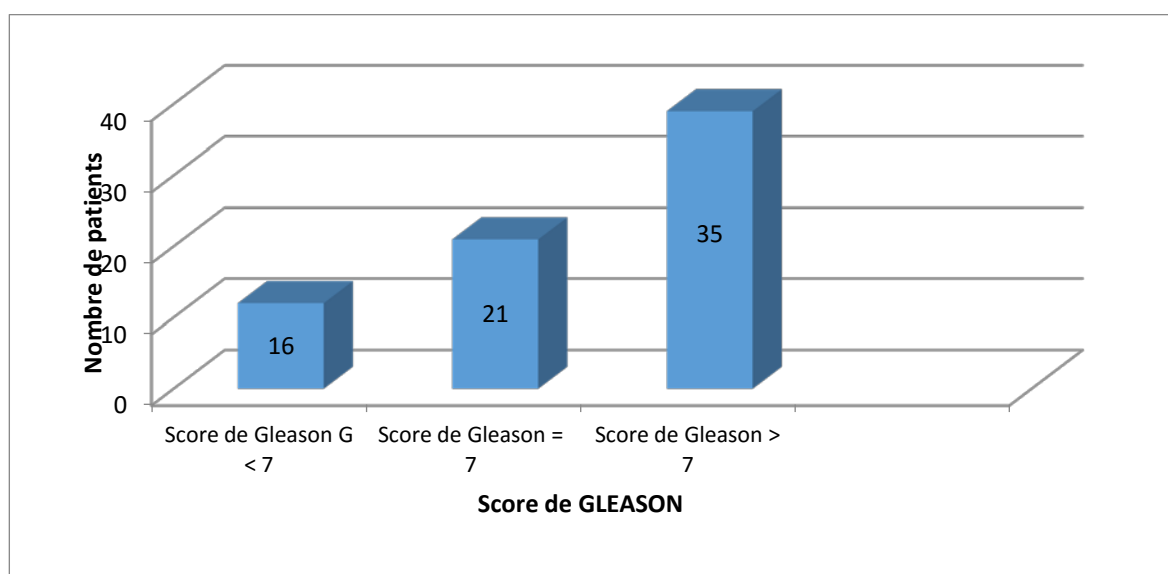


Figure 13 : Score du Gleason dans notre série

IV. Bilan d'extension et de retentissement :

1. Bilan d'extension locale :

1.1. Données de l'Imagerie par résonance magnétique nucléaire pelvienne :

Parmi 62 patients qui ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique, l'extension en périvésical a été notée chez 03 patients (4,8%), et l'atteinte vésicale a été notée dans 07 cas (11,3%).

L'existence d'adénopathies iliaques internes a été notée dans 06 cas soit 9,6% des cas, et la présence d'adénopathies iliaques communes dans 02 cas soit 3,2%.(Tableau II).

Tableau II. : Résultats de l'IRM pelvienne –présence de métastases ganglionnaires

Métastases ganglionnaires	Nombre decas	Pourcentage (%)
Adénopathies Iliques internes	06	9,6%
Adénopathies iliaques communes	02	3,2%

1.2. Données de la tomodensitométrie pelvienne

Elle est réalisée chez 20 malades, elle a montré un envahissement local chez 10 patients, et un envahissement ganglionnaire iliaque interne chez 06 patients.

2. Bilan d'extension à distance

2.1. Scintigraphie osseuse

Elle est faite chez 70 patients, 10 patients présentaient des métastases osseuses diffuses (soit 14,02 % des cas) essentiellement au niveau du rachis, bassin, fémur, côtes, clavicule (figure 14).

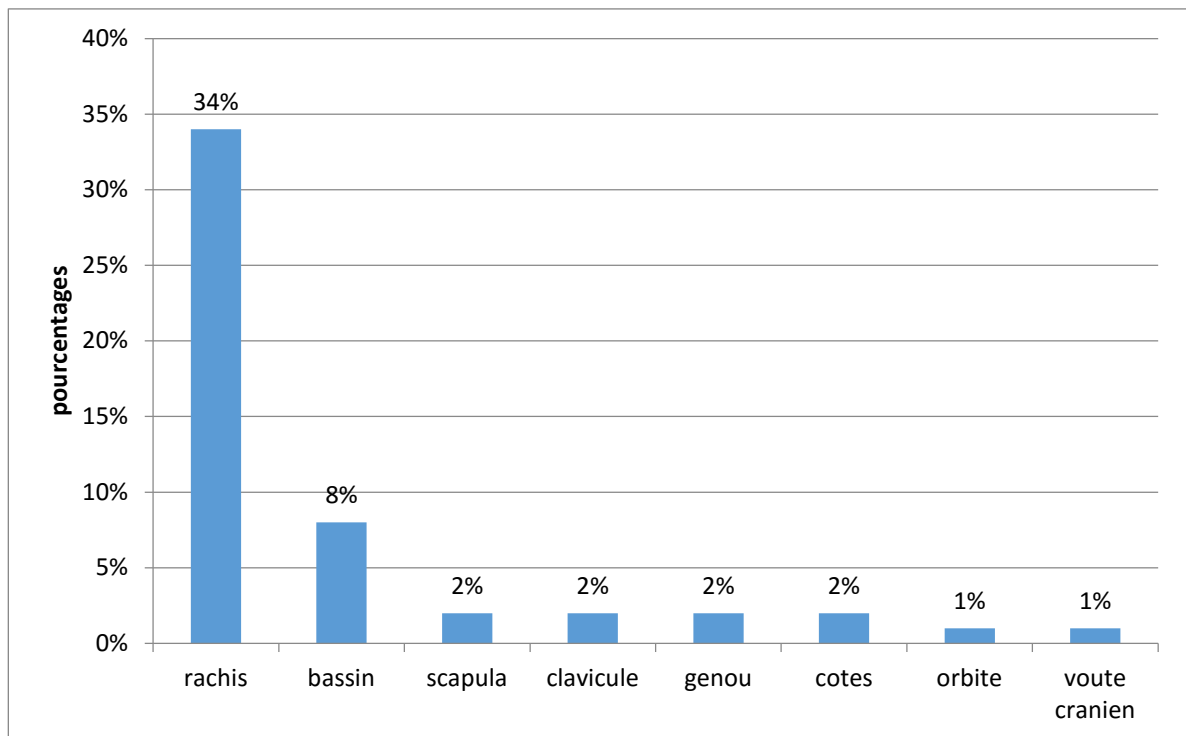


Figure 14. : Répartition de l'atteinte osseuse secondaire selon la localisation

2.2. Tomodensitométrie thoraco-abdominale :

Elle a été réalisée chez 25 patients, 2 patients ont des métastases hépatiques soit 8% et un seul malade qui a présenté des lésions pulmonaire secondaire.

2.3. Echographie rénale

Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie rénale, elle s'est avérée anormale chez 24 patients. (Figure 15)

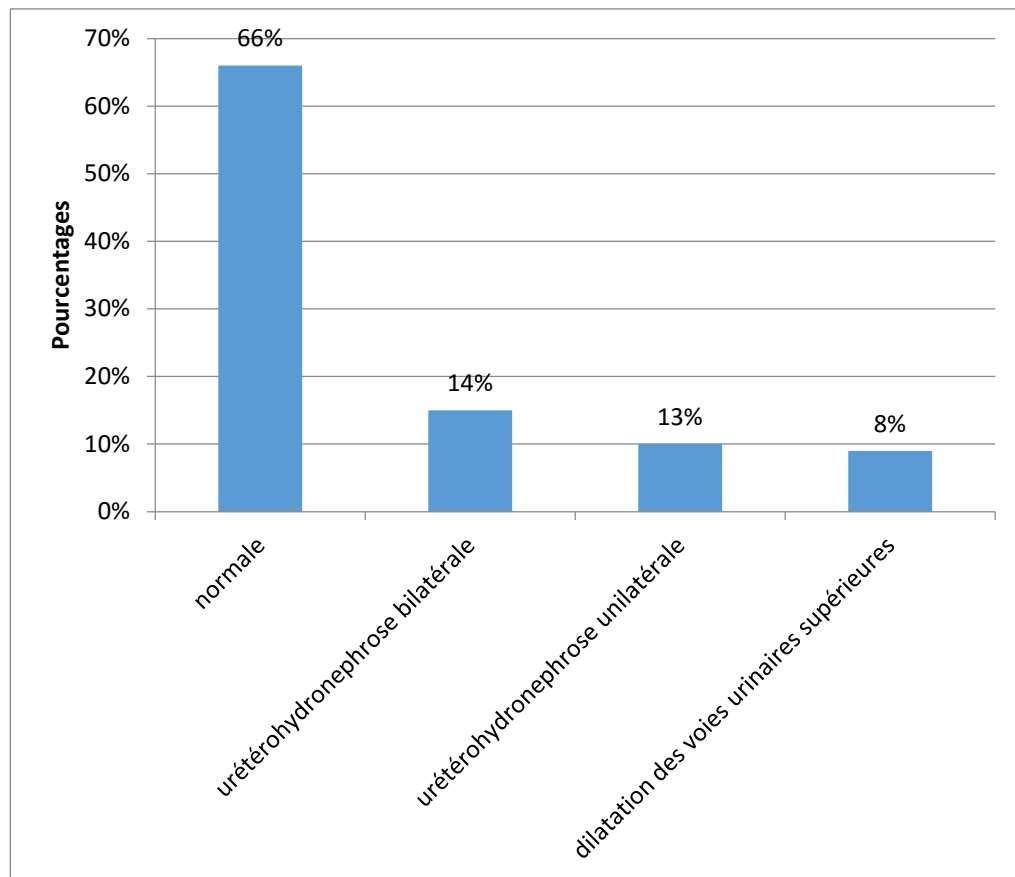


Figure 15. : Résultats de l'échographie rénale.

3. Bilan de retentissement

3.1. Examen cytbactériologique des urines

Un ECBU a été réalisé chez 22 patients. Stérile chez 12 cas et positive chez 10

3.2. Numération formule sanguine

L'hémogramme a été fait chez tous nos patients et il a permis de révéler une anémie hypochrome microcytaire dans 12 cas (15%).

3.3. Fonction rénale

Dans 12 cas (15,5%) on a noté une insuffisance rénale. Parmi ces patients, 4 cas ont bénéficié d'une dérivation urinaire, 2 cas ont eu des séances d'hémodialyse.

V. Classifications du cancer de la prostate

1. Classification TNM

Les stades TNM de nos patients sont répartis comme suite dans ce tableau :

Tableau III : Répartition des patients en fonction de leur classification TNM 2010

Stade	Effectifs	Pourcentage en %
T1N0M0	25	34,7
T1N1M0	27	37,5
T4N0M0	7	9,7
T2N1M1	4	5,5
T3N0M1	1	1,4
T3N1M1	5	6,9
T4N0M1	2	2,8
T4N1M1	1	1,4

2. Classification d'AMICO (annexe IV) :

Pour estimer le risque de progression après le traitement local chez 59 cas , on les a répartis en groupes à risque comme suivant : 22 cas appartiennent au groupe de haut risque 37,2% des cas ,31 cas avec un risque intermédiaire soit 52,5 % et 6 cas avec un faible risque de progression soit 10,3% .

Pour le reste des patients dans notre série (13 patients) soit 18,1% des cas la tumeur était déjà métastatique.

Tableau IV :Répartition des cas de notre série selon la classification d'AMICO

Groupe à faible risque	Groupe à risque intermédiaire	Groupe à haut risque	Total des cas
6	31	22	59

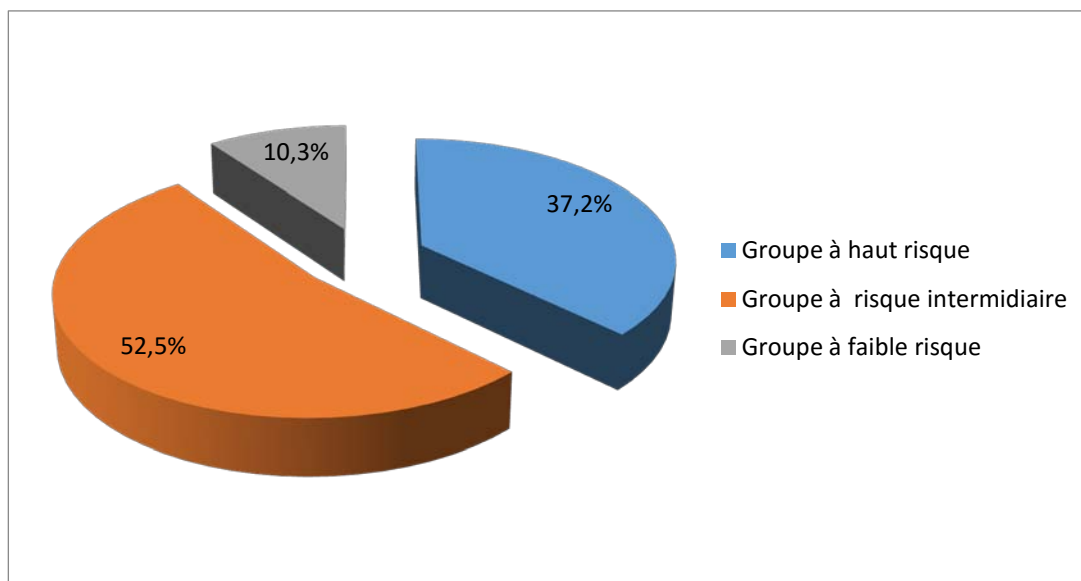


Figure 16: Répartition de nos patients selon la classification d'AMICO

VI. Prise en charge Thérapeutique

1. Stratégie thérapeutique

59 patients ont reçu un traitement curatif soit 81,9% et chez 13 patients soit 18,1%, nous avons opté pour un traitement palliatif vu qu'ils étaient métastatiques d'emblée (figure 17)

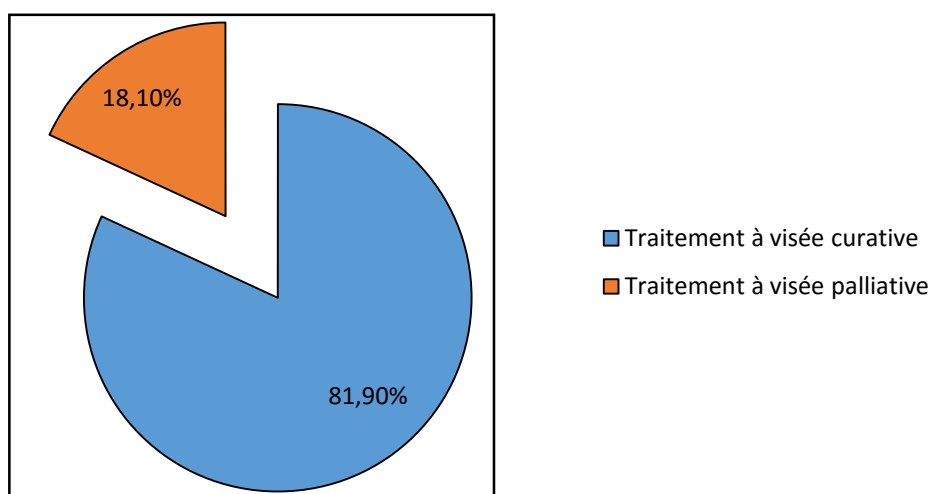


Figure 17 : Répartition des cas selon le traitement reçu

2. Moyens thérapeutiques

Dans notre série 70 patients ont eu une radiothérapie répartit comme suivants :

- 53 patients ont eu une radiothérapie curative (conformationnelle 3D) soit 75% des cas (soit une radiothérapie exclusive (31 cas) ou une association radio-hormonothérapie (22 cas)).
- 4 patients ont eu une radiothérapie de rattrapage soit 5 % des cas parmi les 6 patients opérés.
- 13 patients ont eu radiothérapie palliative soit 20% des cas.

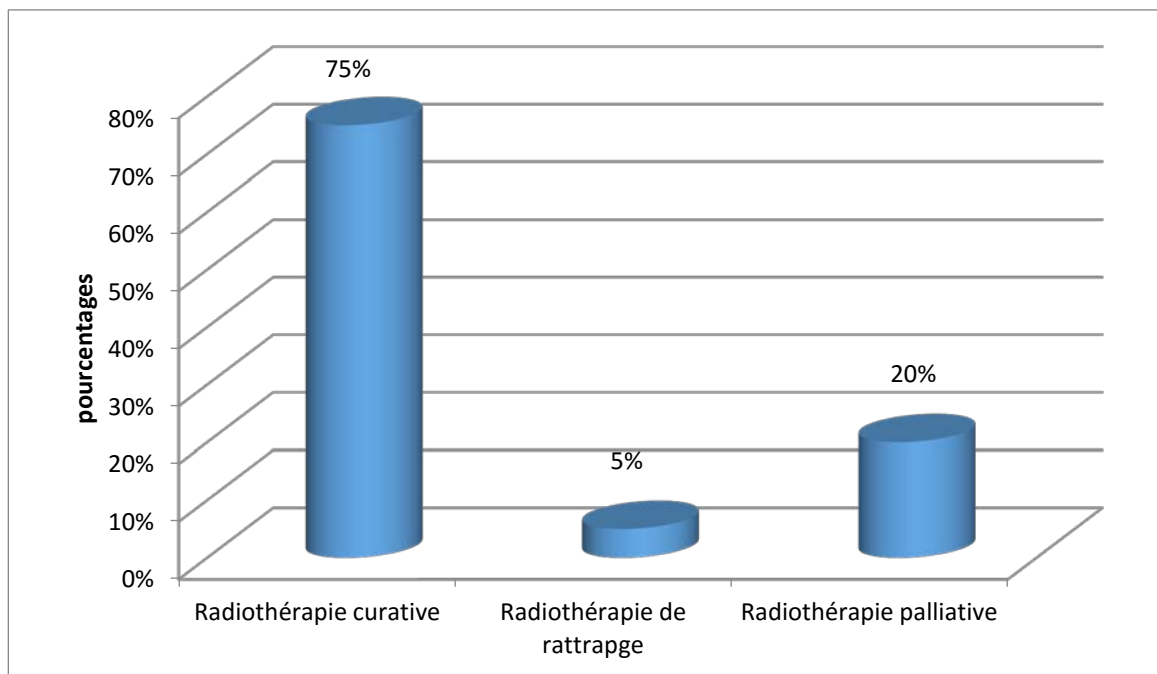


Figure 18 : répartition des patients selon le type de la radiothérapie reçue

2.1. Traitement spécifique du cancer de la prostate

a. Traitement par radiothérapie

a.1 Radiothérapie à visée curative

❖ Technique de traitement

La technique utilisée chez tous nos patients était la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

➤ Position de traitement

Le patient est positionné en décubitus dorsal, les bras croisés sur la poitrine avec une cale positionnée sous les genoux pour obtenir une meilleure reproductibilité possible entre le scanner de simulation et l'ensemble des séances de traitement.

➤ Définition des volumes cibles

Les images de scanner permettent de segmenter manuellement la tumeur en 3 dimensions et déterminer le volume cible : prostate ou la loge prostatique, les extensions tumorale aux vésicules séminales et les aires ganglionnaires (figures 19 et 20).



Figure 19: Scanner dosimétrique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI

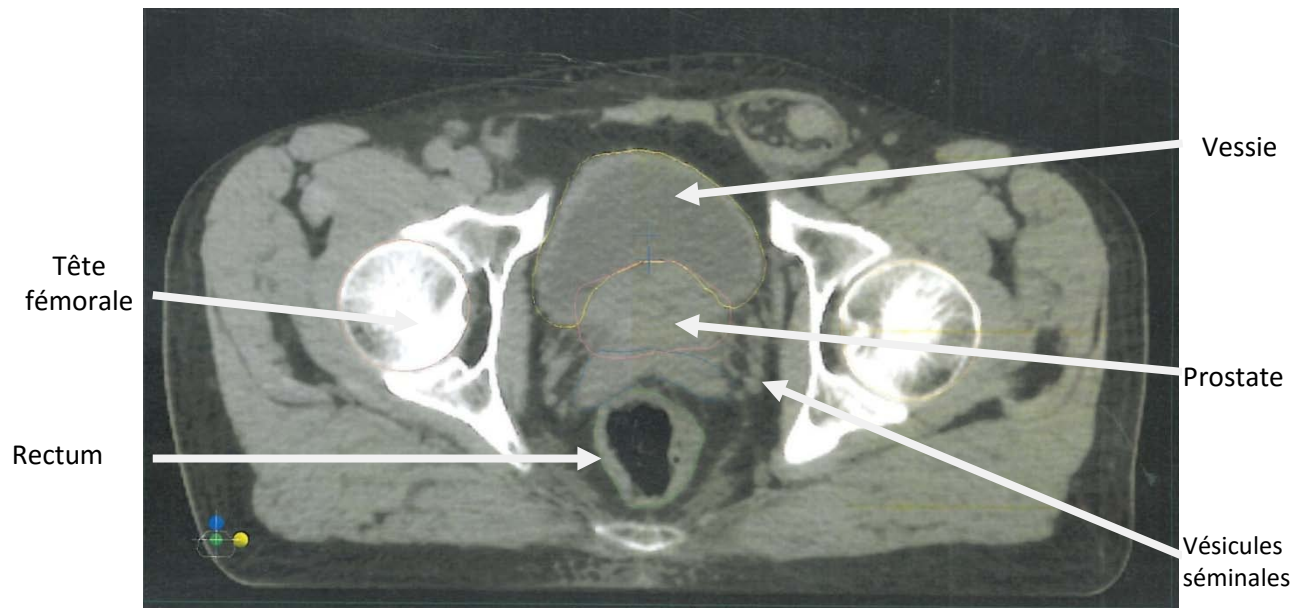


Figure 20 : Détermination des volumes cibles. Et organes à risques

➤ *Définition des organes à risques*

Lors du contourage on détermine les organes à risque qui sont : la vessie, le rectum, les têtes fémorales, l'intestin grêle, le bulbe pénien (figure 21).

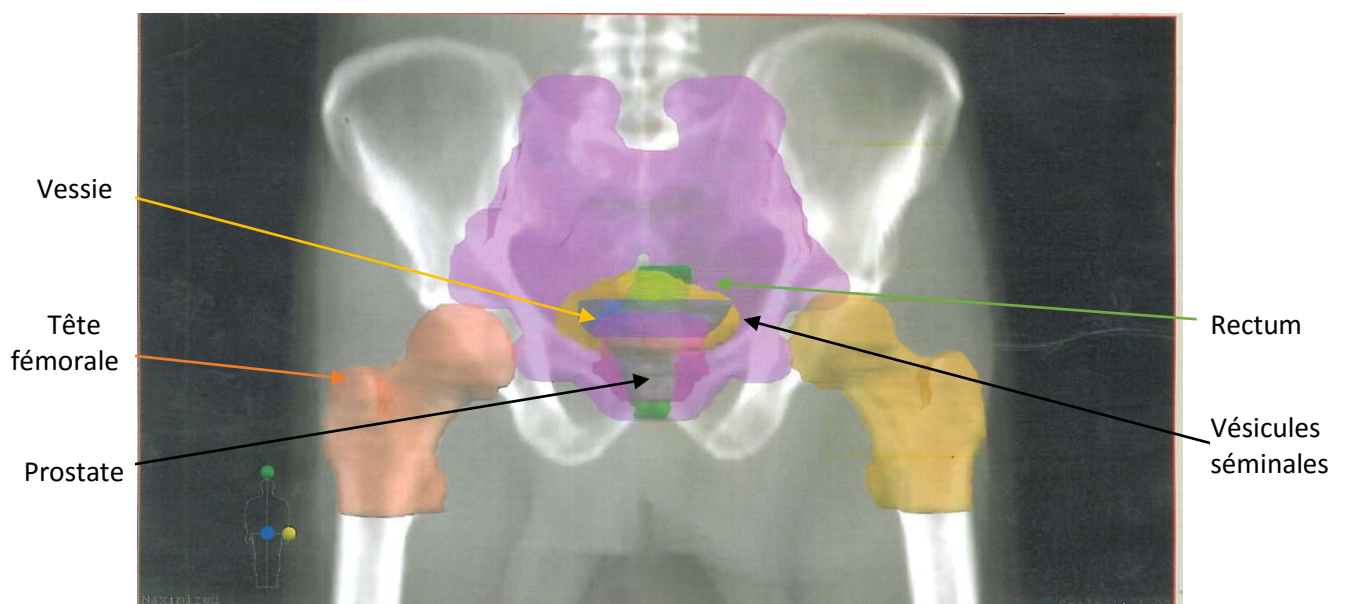


Figure 21 : Détermination des organes cibles et à risque lors d'une dosimétrie

➤ Dose de traitement

la dose délivrée à la prostate était entre 70 Gy et 74 Gy, la dose d'irradiation de la loge prostatique était 64 Gy, 54 Gy pour les vésicules séminales et pour les aires ganglionnaire nous avons opté pour 46 Gy .

Les critères de bonne couverture impose pour les organes à irradier que 95 % de la dose prescrite soit délivrée dans 95 % du volume à irradier sans dépasser 107 % de cette dose.

On utilise un histogramme dose/volume qui nous permet de savoir la dose reçue par un pourcentage du volume de l'organe irradié (figure 22).

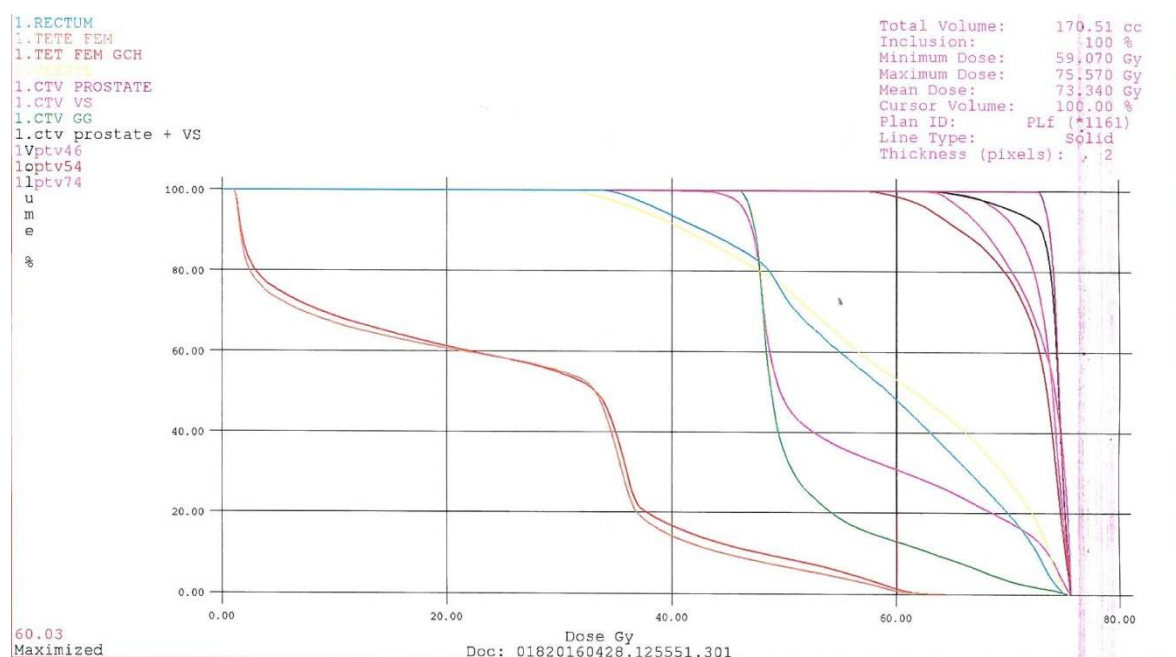


Figure 22: Histogrammes Dose/Volume

➤ Fractionnement et étalement

2 Gy par séance, 5 séances par semaine donc la dose totale est délivrée dans 35 à 36 semaines.

➤ Contrôle de la balistique par l'imagerie

Après avoir défini les structures anatomiques on place via un logiciel de dosimétrie plusieurs faisceaux d'irradiations (4 à 10) pour obtenir une répartition de dose convenable sur

les structures définies. On peut moduler de nombreuses variables comme le nombre de faisceau, leur angulation, leur pondération ou la mise en place d'un filtre plombé pour obtenir la meilleure répartition de dose possible (figure 23).

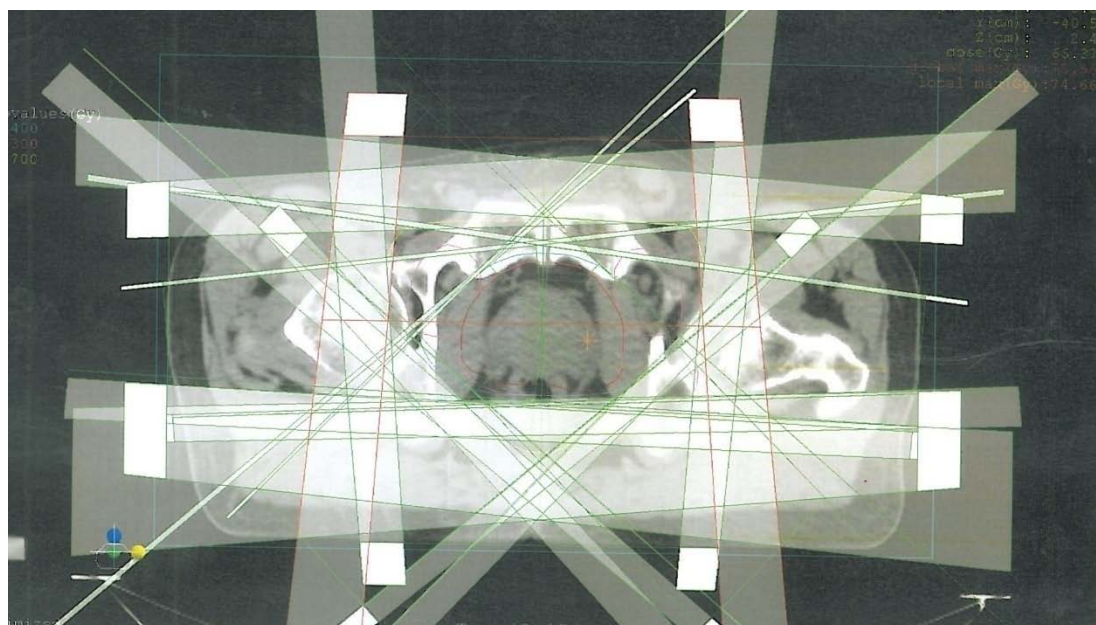


Figure 23: détermination des faisceaux d'irradiation

➤ *Délivrance du traitement*

Une surveillance permanente au cours de la séance assurée par les manipulateurs qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire.

. De façon hebdomadaire on vérifie le positionnement du patient à l'aide de radiographies réalisées sous appareil de traitement appelées images portales. Cette radiographie est comparée à l'image de référence qui est une reconstruction en trois dimensions, établie à partir du scanner dosimétrique.

Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.

Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur fiche, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

❖ *Indications de la radiothérapie*

Nous avons traité 31 patients du groupe à risque intermédiaire (soit 52,5% des patients traités par radiothérapie curative) par une radiothérapie exclusive, par ailleurs 4 cas ont reçu une radiothérapie post-opératoire soit 10,3%.

❖ *Modalités de surveillance*

La surveillance clinique, Au cours de la radiothérapie on n'a objectivé aucun incident. Par ailleurs nous avons constaté la survenue des effets secondaires notamment :

- **Urinaire** chez 63 % des cas répartis comme suite : grade 1 chez 40 % des cas, grade 2 chez 14 % des cas et grade 3 chez 9 % des cas.
- **Digestive** chez 22% des cas répartis comme suite : grade 1 chez 15 %, grade 2 chez 7 % des cas.

a.2 Association Radio-hormonothérapie

Pour les malades de haut risque soit 37 % nous avons opté pour une association radiothérapie et hormonothérapie de courte durée par les analogues de LH-RH.

a.3 Radiothérapie à visée palliative

13 patients vus à un stade avancé de cancer ont eu une radiothérapie palliative comme suite : 3 cas ont reçu une radiothérapie à but antalgique, une irradiation à visée décompressive chez 4 cas, à but hémostatique chez 1 cas, une radiothérapie cérébrale chez 4 cas, à la fois cérébrale et antalgique chez un seul cas (figure 24).

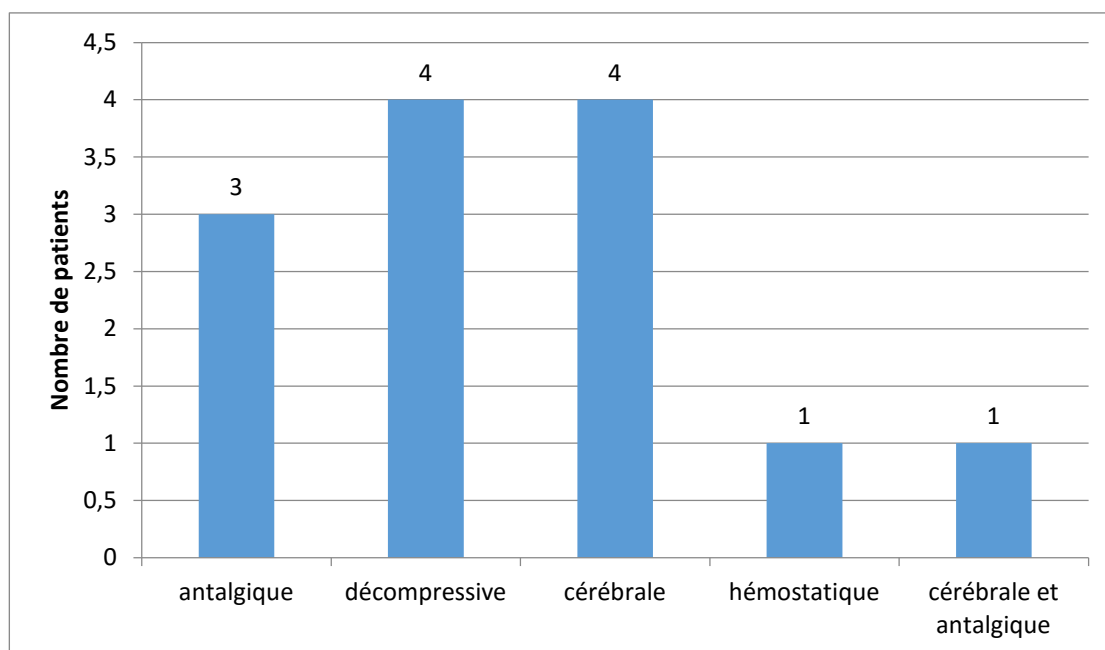


Figure 24: répartition des malades selon le type de radiothérapie palliative reçue

b. Autres traitements

b.1 Chirurgie

Parmi 72 patients, 6 cas ont subi la chirurgie de type prostatectomie radicale avec un curage ganglionnaire soit 8,3 % des cas.

b.2 Hormonothérapie

L'hormonothérapie a été prescrite chez 35 cas soit 48 % des cas. Que se soit médicale ou chirurgicale répartis comme suite.

❖ CASTRATION MEDICALE :

L'hormonothérapie a été prescrite chez 22 patients soit 62% des cas. Les molécules les plus utilisées sont les anti-androgènes et les analogues de la LH- RH.

❖ CASTRATION CHIRURGICALE :

13 patients du groupe métastatique ont eu une castration chirurgicale soit 38 % des cas.

b.3 Chimiothérapie

6 patients ont présenté une résistance à la castration et chez qui nous avons opté pour un protocole à base de DOCETAXEL à une dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/ml de prednisone.

2.2. Traitements non spécifique

Le traitement analgésique est pratiqué par palier en se basant sur palier 2 et 3 répartis comme suite :

- ✓ Palier 2 : chez 56 patients soit 77% des cas
- ✓ Le recours aux traitements de palier 3 a été noté chez 29 patients soit 40 % des cas (figure 25).

90 % des patients qui ont reçu des antalgiques appartenaient aux groupes moyen et haut risque, tandis que le reste soit 10% des cas appartenaient au groupe de faible risque.

12 patients ont été transfusés.

Le recours à l'antibiothérapie a été noté chez 22 cas soit 30%.

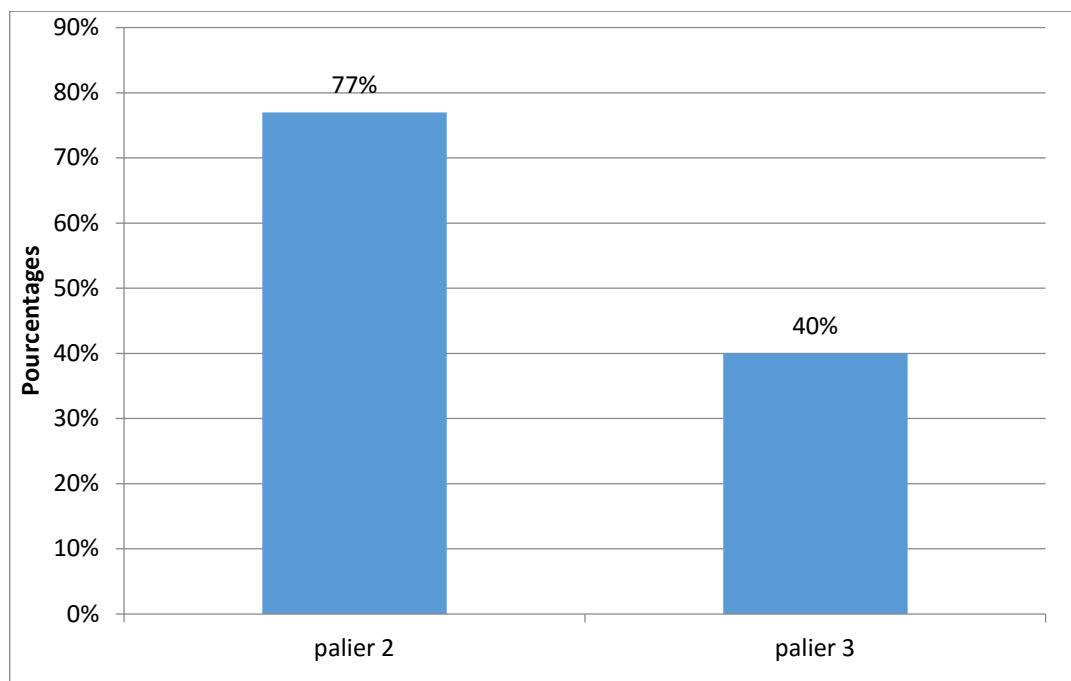


Figure 25 : Répartition des malades en fonction de traitement analgésique reçus par palier

VII. Suivi et évolution

1. Rythme de suivi:

Le rythme de consultation après fin de la radiothérapie c'est une fois chaque 3 mois pendant 2 ans et chaque 6 mois pendant 3 ans, puis un suivi annuel à vie.

2. Moyens de suivi:

Le suivi des malades dans notre formation était assuré par l'interrogatoire avec recherche de symptômes urinaires, douleurs osseuses...

- * Examen clinique avec toucher rectal
- * PSA total
- * Evaluation des séquelles (urinaires, rectales, sexuelles)

3. Résultats thérapeutiques

A la fin du traitement de la radiothérapie curative, les malades ayant reçus une radiothérapie curative (nombre =53 cas) ont été en rémission complète dans 42 cas soit 80% des cas (83 % des cas traités par radiothérapie exclusive et 72% des cas traités par l'association radio-hormonothérapie) avec un taux de PSA de contrôle allant de 0,1 ng/ml jusqu'à 0,3 ng/ml, maintenue pendant une durée moyenne de 31,23 mois, les 11 autres cas ont présenté soit récurrence biologique ou bien une rechute métastatique respectivement chez 5 cas (9%) et 6 cas (11%) (figure 26).

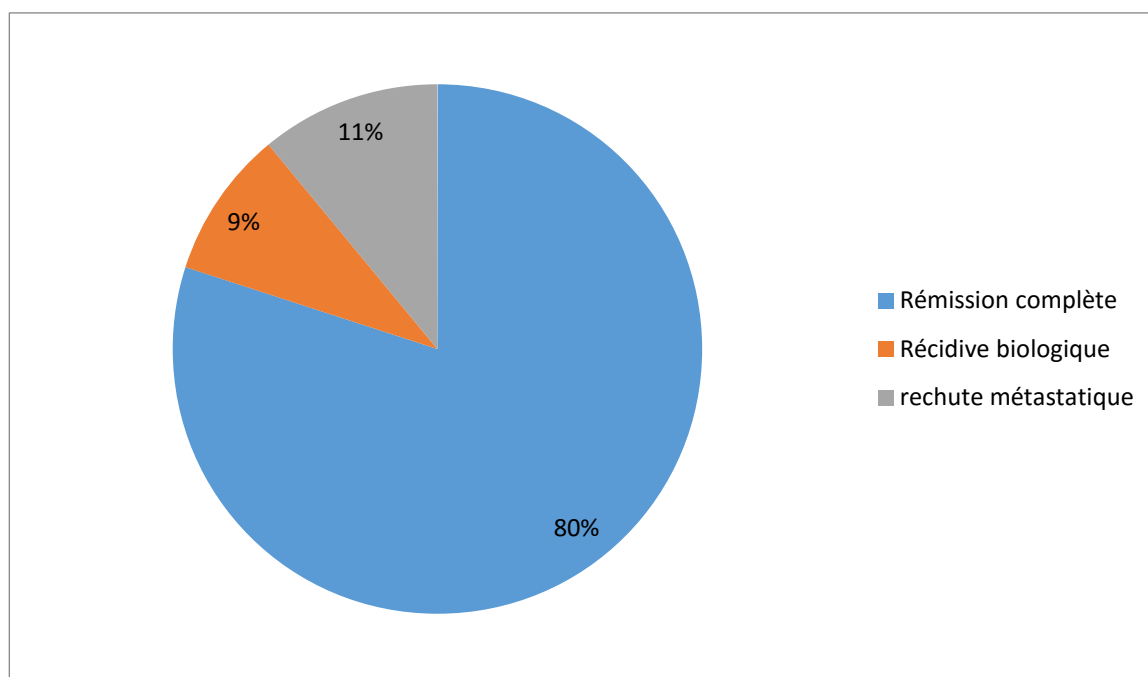


Figure 26: Résultats thérapeutiques de radiothérapie curative

Pour les malades ayant reçus une chirurgie de type prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire, On a noté 4 cas de récidive biologique.

Les patients qui ont reçu une radiothérapie palliative avaient un recul des symptômes évalué à 92 %.

3.1. Récidives

Le suivi de nos patients a marqué 9 cas de récidive biologique répartis comme suite selon le traitement antérieur, 4 cas de récidives en post opératoire et 5 cas de récidive chez des patient qui ont reçu une radiothérapie.

Le délai de survenue de ces récidives a été moins de 3 ans dans cinq cas, entre un et deux ans dans quatre cas.

Tableau V : Répartition des résultats de récidive biologique et de rechute métastatique selon le traitement reçu

	Radiothérapie	chirurgie
nombre	5	4

L'attitude thérapeutique conçu pour ces récives a été par une radiothérapie chez les 4 cas de récive post-opératoire et une hormonothérapie chez 5 cas de récive post-radiothérapie.

3.2. Métastases

Parmi les patients recevant une radiothérapie curative , on a noté 6 métastases.

a. Site métastatique

Nous avons observé Sept métastases hépatiques : quatres pulmonaires et trois osseuses

Tableau VI : Répartition des métastases selon le site.

Localisation	Foie	Os
Nombre	1	5
Pourcentage	16%	84%

b. Délai de survenue

Le délai de survenue a été inférieur à un an chez quatre patients, entre un et deux ans chez 2 patients.

c. Traitement

Tous les cas de métastases ont été traités par une chimiothérapie et trois cas ont eu une radiothérapie palliative.

3.3. Décès :

6 patients ont été décédés (ceux qui sont d'emblée métastatiques)

DISCUSSION

I. Epidémiologie du cancer de la prostate

1. Epidémiologie descriptive

1.1. Incidence du cancer de la prostate

Le Cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes âgés (> 70 ans) dans le monde, sa prévalence globale est estimée à 1 094 916 cas(1). Cette pathologie constitue un sérieux problème de santé publique notamment dans les pays développés où la proportion que représentent les sujets âgés dans la population est importante . L'incidence la plus élevée est observée en Europe occidentale (> 200 par 100 000).

Dans le monde est observée aux États-Unis, Australie et la nouvelle Zélande. Aux Etats-Unis, le cancer de prostate touche 16,15% des hommes). Aux Caraïbes, l'incidence s'élève à 28 pour 100.000 habitants. En nouvelle Zélande, elle atteint 104 pour 100.000 habitants (3) En France, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2010 était de 71.577 (4).

L'incidence croissante de ce cancer (+ 8,5% entre 2000 et 2006 en France) est rapportée au vieillissement de la population et à la diffusion du dépistage individuel (dosage du PSA et toucher rectal). Depuis l'introduction du dosage de PSA, le cancer de la prostate a connu une migration du stade au diagnostic avec actuellement une majorité de tumeurs cliniquement localisées de faible volume et de bas grade (5). l'incidence la plus basse est observée en Chine , au Japon et en Inde (<5 par 100.000/an).

Au Maroc, l'incidence a été en nette augmentation,a Casablanca sur les 3 années entre 2005 et 2007 on a enregistré 15.6/100.000 habitants avec 548 nouveaux cas durant cette période.(2).

Le registre des cancers de Rabat (7), a enregistré une incidence arrivant à 22.9/100.000 habitants, avec 192 nouveau cas entre 2006 et 2008.

A Marrakech en absence d'un registre local, M.BELKHAÏMA a rapporté à travers une thèse de 159 cas colligés au Centre Hospitalier Universitaire MOHAMMED VI (service d'urologie), ce travail a enregistré durant une période entre 2002 et 2006 une moyenne de 32 cas/an(8).

1.2. Prévalence du cancer de la prostate

La prévalence du cancer de prostate est très variable à travers le monde. On remarque des taux plus élevés chez les américains originaires d'Afrique et habitant aux des Etats-Unis d'Amérique. La chine présente le plus bas taux de prévalence suivie des autres pays d'Asie, puis d'Europe (9,10). Les taux de prévalence en Afrique sub-saharienne sont élevés mais beaucoup moins que les africains américains. Pourtant, ces deux peuples ont les mêmes origines et partagent donc un certain patrimoine génétique. Ainsi, si les facteurs de risque génétique sont évidents, les facteurs environnementaux et l'alimentation jouent également un rôle dans la survenue du cancer de prostate (11,12).

Plus spécifiquement, la Tunisie recense 90000 nouveaux cas de cancer par an dont les plus fréquents chez l'homme sont les cancers de poumon (23,6%), de vessie (10, 3%) et de la peau (6,8%). Le cancer de prostate représente 6,5%(12).

1.3. La mortalité du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate constitue la 2ème cause de mortalité par cancer dans le monde. La mortalité induite par ce cancer est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence le taux de mortalité estimé dans le monde est 307 481 cas.. Cette mortalité varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l incidence (figure28).

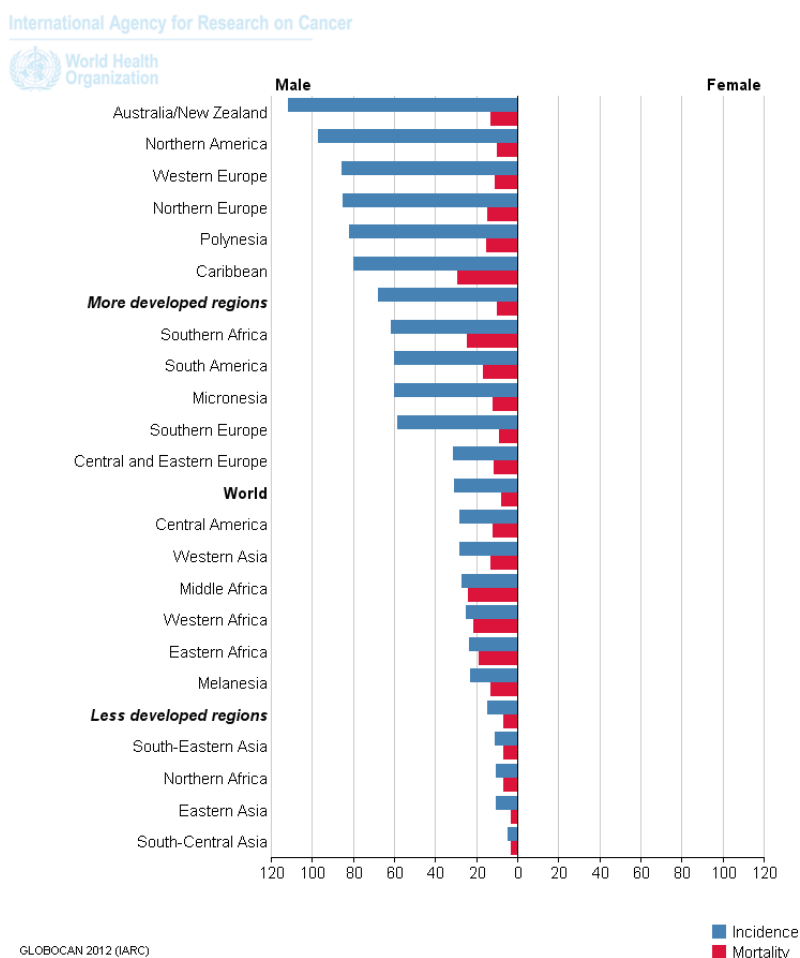


Figure 27 : L'incidence et la mortalité de la population atteinte de cancer de prostate dans le monde

Aux États-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(18).

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. (10)

1.4. Cancer de la prostate et l'âge

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans ($< 0,1$ % des cas). Son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Figure 28) (13)

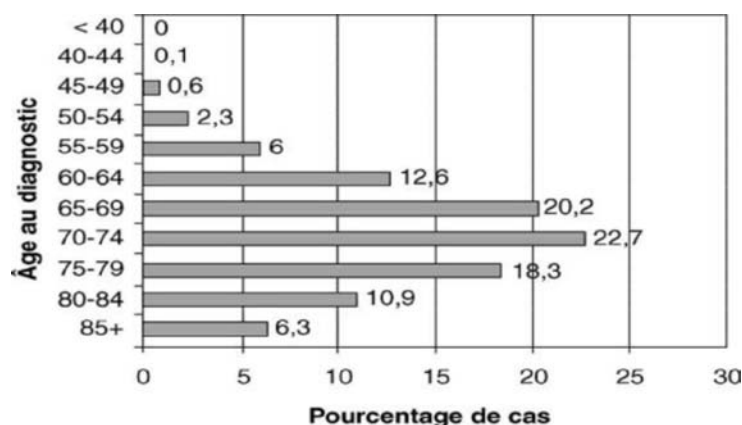


Figure 28: Incidence du cancer en fonction de l'âge

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 habitants 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 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans (6).

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue. Il représente 15% des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4 % dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre (13).

Au Maroc, la moyenne d'âge des malades atteints du cancer de la prostate a été de 70,4 ans (Figure 31). La tranche d'âge la plus touchée est celle de 75 ans et plus.

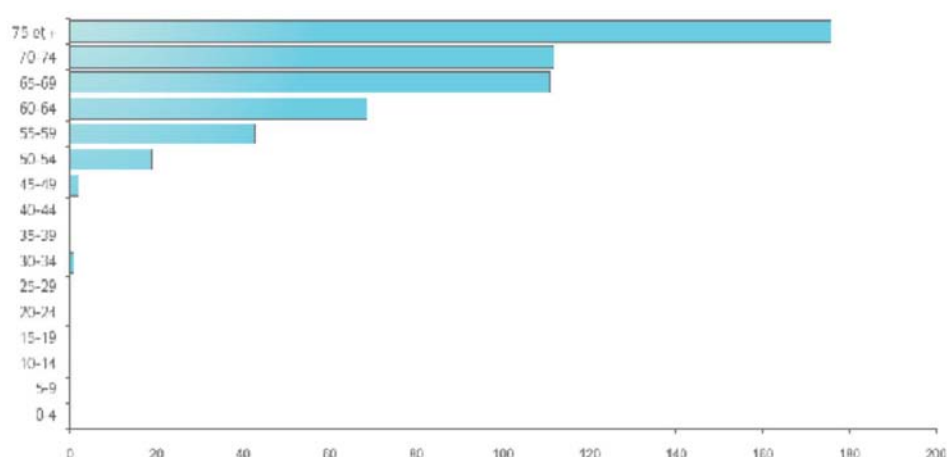


Figure 29: Répartition des cas de cancer de la prostate en fonction de l'âge (RCRC 2005-2007)

Dans notre série, cinquante-quatre patients ont 65 ans et plus, ce qui représente 75,34% des patients. Ce résultat est en concordance avec ceux de la littérature qui montrent que les patients de plus de 65 ans sont majoritaires parmi les patients porteurs du cancer de prostate.

Tableau VII : Comparaison de la moyenne d'âge selon différentes études

Auteurs	Age moyen
NDOYE(33)(14)	71 ans
KTENGUE(34)(15)	68,5 ans
BOCCON-G(16)	63,8 ans
QARRO(17)	62.8 ans
HELFRICH(18)	70 ans
NOTRE ETUDE	68 ans

2. Epidémiologie analytique

2.1. Facteurs ethniques

Si la prévalence du cancer histologique est la même sur toute la surface du globe, la prévalence du cancer clinique est extrêmement variable, passant de 6,2 pour 100 000 en Inde, 3,1 pour 100 000 au Japon ou 0,8 pour 100 000 à Shanghai à 75 pour 100 000 dans la population nord-américaine et près de 80 à 90 pour 100 000 chez les Afro-Américains (19). Cela

suggère l'existence de facteurs éventuellement raciaux favorisant le passage du cancer « latent » au cancer cliniquement actif. La prévalence marquée du cancer prostatique chez les Afro-Américains doit conduire à les considérer comme un groupe à risque et comme une cible préférentielle du diagnostic précoce.(Tableau VIII).

**Tableau VIII. : Incidence du cancer de prostate
chez l'homme en 2000 selon les ethnies, dans le monde (19)**

ETHNIE	NOUVEAUX CAS EN2000
Francemétropolitaine	56,4/100000
Etats-Unis	104.3/100000
Etats-Uniscauciens	100.8/100000
Etats-Unisafro-américains	137/100000
France Guadeloupe	130/100000
Japon	11,05/100000

2.2. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques dans la carcinogenèse prostatique apparaissent à travers les observations de cancers héréditaires mais aussi par la mise en évidence d'altérations multiples dans le génome des cellules tumorales.

Le risque familial : le risque pour un homme de développer un cancer de prostate est d'autant plus élevé que le nombre de parents ayant eu un cancer est important, et que ce ou ces cancers ont été détectés avant l'âge de 65 ans.

- * La forme héréditaire (5 à 10%) est définie par l'existence de 2 cas de cancer de prostate diagnostiqués avant 55 ans chez un parent au 1^{er} degré (père, frère) ; Le risque est alors multiplié par 10.
- * La forme familiale (15 à 25%) est définie par l'existence d'un cancer de prostate chez 3 apparentés (père, frère, oncle paternel ou maternel) ; Le risque est alors multiplié par 5. Dans les autres cas, il est dit sporadique (19).

L'identification des gènes défectueux, responsables successivement de la transformation de la cellule prostatique normale en cellule cancéreuse puis de la progression tumorale est l'objectif des études génétique en cours.

La transmission du risque, liée aux facteurs génétiques peut se définir schématiquement en deux modes différents :

- * Un mode monogénique à forte pénétrance correspondant aux formes familiales où la transmission de la prédisposition au cancer est héréditaire, et lié pour une famille et un individu, à un seul gène de prédisposition. C'est dans ces formes relativement rares (environ 5% des cancer de prostate) que différents loci de prédisposition ont été découvert notamment dans les familles françaises (étude ProGène) (19).
- * Un mode polygénique à faible pénétrance faisant intervenir plusieurs gènes conjointement chez le même individu. L'action conjuguée de ces gènes et la fréquence de leurs mutations délétères dans certaines populations ou certaines familles expliquent les variations de susceptibilité individuelle pour le cancer de prostate que l'on rencontre pour les formes sporadiques (19).

2.3. Facteurs environnementaux et alimentaires

Les facteurs environnementaux et alimentaires jouent un rôle indiscutable dans la survenue du cancer de prostate. Cette action est clairement mise en évidence chez les communautés asiatiques vivant aux Etats-Unis. On a mis en évidence une augmentation de 10 à 15% de la prévalence du cancer de prostate par rapport aux prévalences dans les pays d'origine, et notamment au Japon (20).

a. Facteurs augmentant le risque

De nombreuses études ont révélé l'existence de fortes associations positives entre l'incidence du cancer de prostate et la consommation de graisses. Une étude de cohortes de Giovannucci et coll. (21) a mis en évidence qu'un régime riche en graisses entraînerait un volume tumoral significativement plus important que dans le cas d'un régime pauvre en graisses.

a.1. Rôle de l'obésité

Les hommes qui ont un IMC (indice de masse corporelle) élevé auraient un risque de cancer de prostate plus élevé. Cela est mis en évidence par une étude prospective réalisée sur 400 000 hommes aux Etats-Unis. Le résultat de cette étude montre que les hommes qui ont un IMC entre 35 et 39,9 ont un risque de décéder d'un cancer de prostate plus élevé de 34% (22).

D'autres études notamment australiennes n'ont pas confirmé ces résultats.

b. Facteurs protecteurs

b.1. Rôle de la vitamine D

Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence le rôle protecteur des métabolites de la vitamine D vis à vis du cancer de prostate. Ainsi, certains polymorphismes du gène de protection intrinsèque de la vitamine D pourraient être liés au risque du cancer de prostate (21).

b.2. Rôle du soja

Les extraits d'isoflavanoïde du soja ont montré expérimentalement un pouvoir inhibiteur sur la croissance des lignées tumorales prostatiques (20). Cette constatation pourrait expliquer la faible incidence du cancer parmi les populations asiatiques ; des essais cliniques sont en cours notamment au Memorial Sloan Institute de New York afin de corréler la diminution du risque de cancer avec la prise d'isoflavones ainsi que de préciser la dose optimale journalière .

b.3. Rôle des antioxydants

✚ Les caroténoïdes : les antioxydants comme la bêta 65.

✚ La vitamine E : une étude randomisée double aveugle, réalisée (23). en Finlande sur une population de 30 000 personnes avait montré une diminution de l'incidence de cancer de prostate dans le groupe traité par la vitamine E (24).

✚ Le sélénium : Le sélénium est un oligo-élément ayant des propriétés anti oxydantes, ils auraient des propriétés protectrices selon un essai comparatif randomisé lors d'administration de supplément de sélénium (20,24).

✚ Pour la vitamine A et les autres caroténoïdes, leur rôle est discuté dans la protection du risque carcinogène (20,24).

Ces données restent cependant insuffisantes pour pouvoir envisager une véritable stratégie de prévention comme pour le tabac et le cancer de poumon par exemple, en sachant que des études prospectives diététiques sont en cours et qu'il est désormais établi que certains régimes sont bénéfiques avec une faible proportion de graisse (15%) dont une part importante d'insaturées, contenant des extraits de soja, des fruits et des légumes

2.4. Facteurs hormonaux

Bien que le rôle de la testostérone dans la survenue du cancer ne soit pas clair, on observe une absence de cancer chez les individus castrés avant la puberté due au déficit en testostérone, ainsi que lors d'un déficit en 5 alpha réductase (responsable de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone active qui se fixe sur la cellule prostatique) .

Les médicaments contenant un inhibiteur des 5 alpha réductase tel que le Finastéride seraient protecteur du cancer de la prostate mais par contre sélectionneraient des cancers prostatiques plus agressifs (tumeurs peu ou moyennement différenciées) (20).

Au contraire, l'administration d'hormones mâles favorise l'induction du cancer chez les animaux génétiquement prédisposés.

Enfin, la testostérone est plus élevée chez les individus d'origine noire africaine.

2.5. Autres facteurs

De très nombreux facteurs, comme le groupe sanguin (A), la consommation de drogues, l'activité sexuelle, l'âge de la puberté, la prise de tabac et d'alcool, la vasectomie, le statut marital, ont été évoqués. Aucune corrélation n'a été trouvée .

À ce moment-là aucune recommandation définitive ne peut être fournie pour des mesures préventives en raison de l'absence de données concluantes.

II. Anatomie et physiopathologie du cancer la prostate

1. Anatomie

La prostate est une glande annexe de l'appareil génital mâle, située au-dessous de la vessie et se présente sous la forme d'une châtaigne entourant la portion initiale de l'urètre chez l'homme.

Elle joue un rôle dans la sécrétion de liquide alcalin diluant le sperme.

La loge prostatique est inextensible; Constituée par :

- En avant : la lame prostatique.
- En arrière: l'aponévrose prostatopérinéale de DENONVILLIERS
- En bas : l'aponévrose périnéale moyenne.
- En haut : Le feuillet intervésico-prostatique .
- Latéralement : La lame sacro-recto-génito-pubienne.

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

❖ Etude descriptive de la prostate

➤ Forme :

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

4 faces, une base et un sommet :

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

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

➤ *Dimensions (chez l'adulte) :*

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

➤ *Situation: entre:*

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

➤ *Moyens de fixité :*

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

➤ *Structure :*

Il s'agit d'une capsule conjonctive entourant : Le stroma fibro-musculaire Formé de fibres musculaires lisses et de tissu conjonctif ; elles en partent des cloisons vers la capsule délimitant les lobes.

Le tissu glandulaire : formé de 30 à 40 glandes prostatiques.

❖ *Rapports (figure 30 et 31)*

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

- ◆ L'urètre prostatique
 - ✚ Traverse la prostate de la base au sommet en direction verticale.

- ✚ Sous forme d'une fente concave en arrière ; de 25 à 30 mm de longueur et de 12 à 15 mm de calibre ; dilaté à l'union du 1/3 supérieur. et 2/3 inférieur.

- ✚ Autour du canal :

- ◆ Sphincter lisse de l'urètre :

- ◆ Les voies génitales :

- ✚ Autour de la prostate :

- ◆ Le sphincter strié de l'urètre :

- ◆ Le plexus veineux péri prostatique :

Circulant dans l'épaisseur des parois de la loge.

➤ *A l'extérieur de la loge prostatique :*

- ✚ Face antérieure

- ◆ Elle répond à l'espace pré prostatique :

- ◆ Limité :

- ✚ En arrière par la lame pré prostatique.

- ✚ En avant par la symphyse pubienne.

- ✚ En haut par les ligaments pubo-vésicaux.

- ✚ En bas par l'aponévrose périnéale moyenne.

- ✚ Latéralement : la lames sacro-recto-génito-pubienne.

- Face postérieure

- ◆ Par intermédiaire de l'aponévrose péritonéale de DENONVILLIERS ; répond au rectum.

- ◆ Le rectum est fixé au sommet de la prostate par le muscle recto-urétral.

- Faces latérales

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

- Base :

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

- Sommet :

Entouré par le sphincter strié ; il répond :

- ✚ En avant à la symphyse pubienne (et le ligament transverse du pelvis) ;
- ✚ En bas à l'urètre membraneux et au corps spongieux ;
- ✚ En arrière au coude du rectum et au bulbe du corps spongieux.

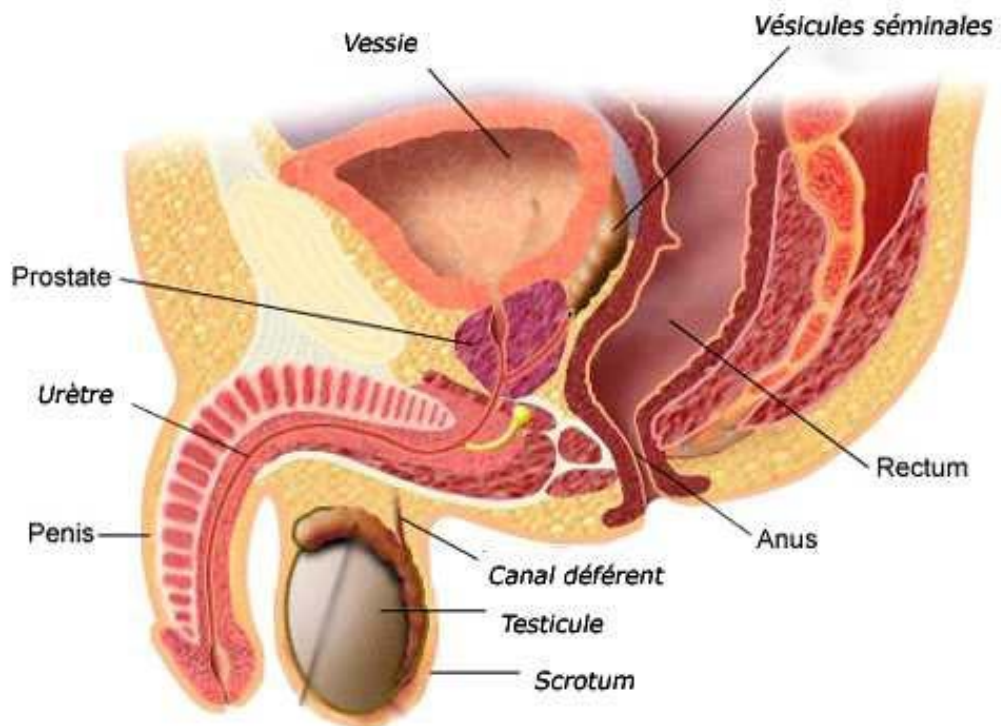


Figure 30 : Coupe anatomique sagittale médiane du pelvis chez l'homme

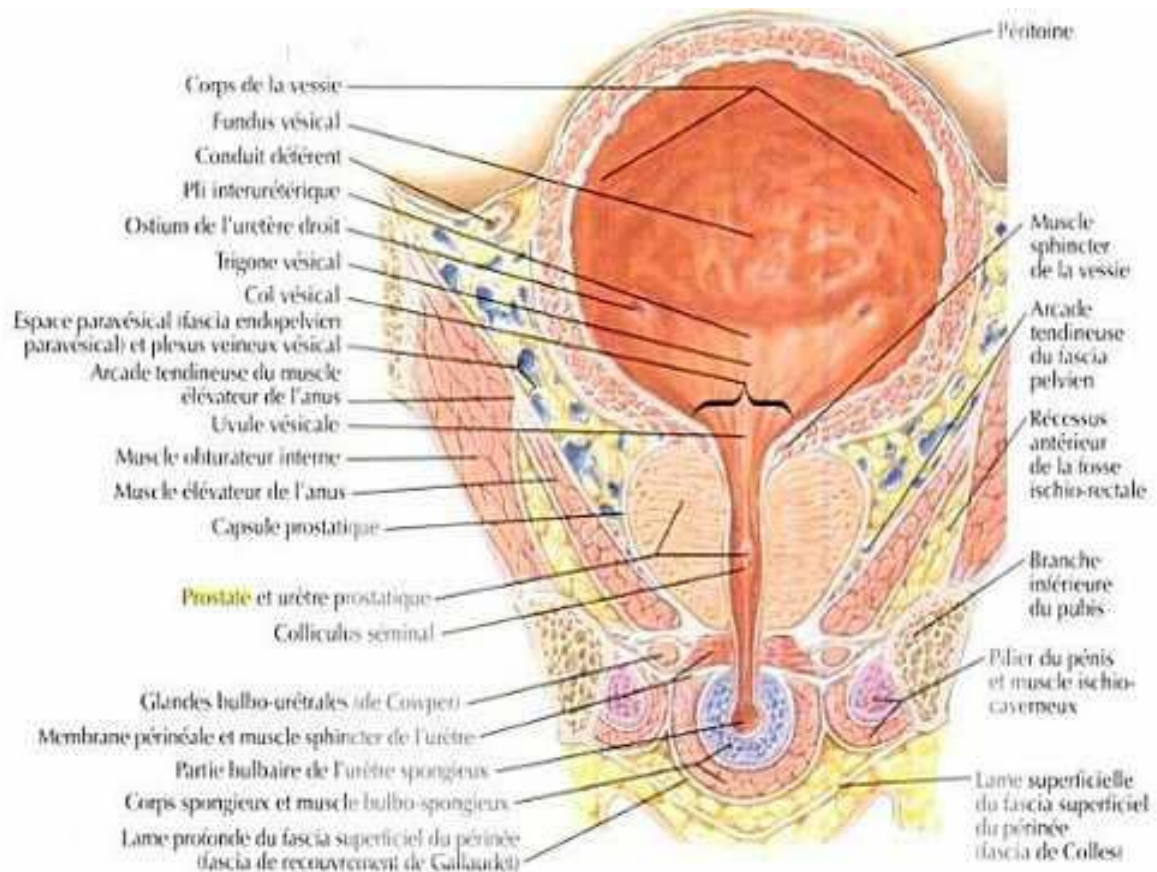


Figure 31 : Coupe frontale du bassin montrant les rapports de la prostate à l'intérieur et à l'extérieur de la loge prostatique.

1.1. Anatomie Zonale

Le concept de MC NEAL(figures 32)

Il est le modèle anatomique zonal qui fait actuellement autorité (26).

Il divise la prostate en quatre zones :

- ✚ **La zone centrale** : comprend environ 5% du tissu glandulaire prostatique. Elle englobe l'hémi circonférence postérieure de l'urètre proximal et les canaux éjaculateurs. Elle donne naissance aux processus inflammatoires. 8% des cancers y naissent.
- ✚ **La zone de transition** : formée de deux lobes latéraux elle est le siège électif de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Cependant, 24% des cancers y naissent.

✚ **La zone périphérique** : siège dans les parties postérieures, latérales et apicales de la glande. Elle représente 70% du volume de la prostate et 68% des cancers y prennent naissance.

✚ **La zone fibro-musculaire** antérieure, sans structure glandulaire.

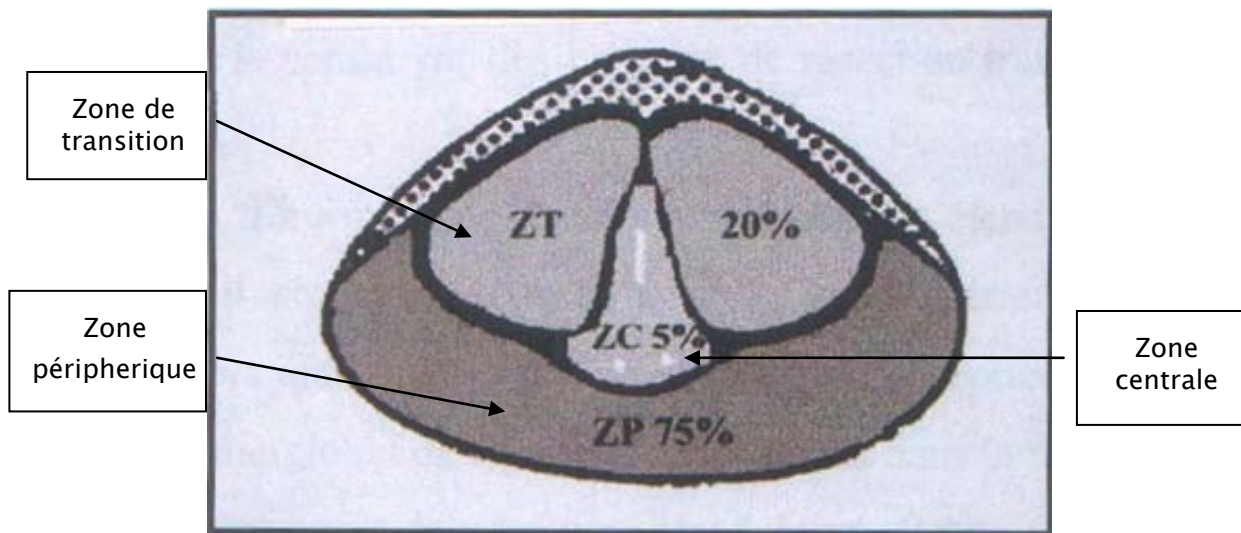


Figure 32 : Coupe axiale prostatique selon Mc NEAL

1.2. Vascularisation et innervation de la prostate

a. Vascularisation artérielle:

- La branche prostatique de l'artère vésico prostatique.
- Quelques rameaux de l'artère hémorroïdale moyenne.

b. Drainage veineux:

- Se jettent dans le plexus latéro-prostatique où aboutissent les veines de l'urètre et le plexus de SANTORINI. Ainsi 2 courants seront formés :
 - ✚ *Supérieur* : pour la base ; se draine dans la veine vésicale.
 - ✚ *Inférieur* : pour les faces latérales ; se draine dans la veine honteuse interne.
- Ces 2 veines se jettent dans la veine iliaque interne.

c. Drainage lymphatique (figure 33) :

Accompagnent les vaisseaux ; se drainent dans 4 groupes ganglionnaires :

- ✚ Ganglions pré vésicaux : face antérieure.
- ✚ Ganglions iliaques externes : pour la base et la partie haute de la face postérieure.
- ✚ Ganglions iliaques internes : faces antérieures et latérales.
- ✚ Ganglions sacrés latéraux et du promontoire : face postérieure.

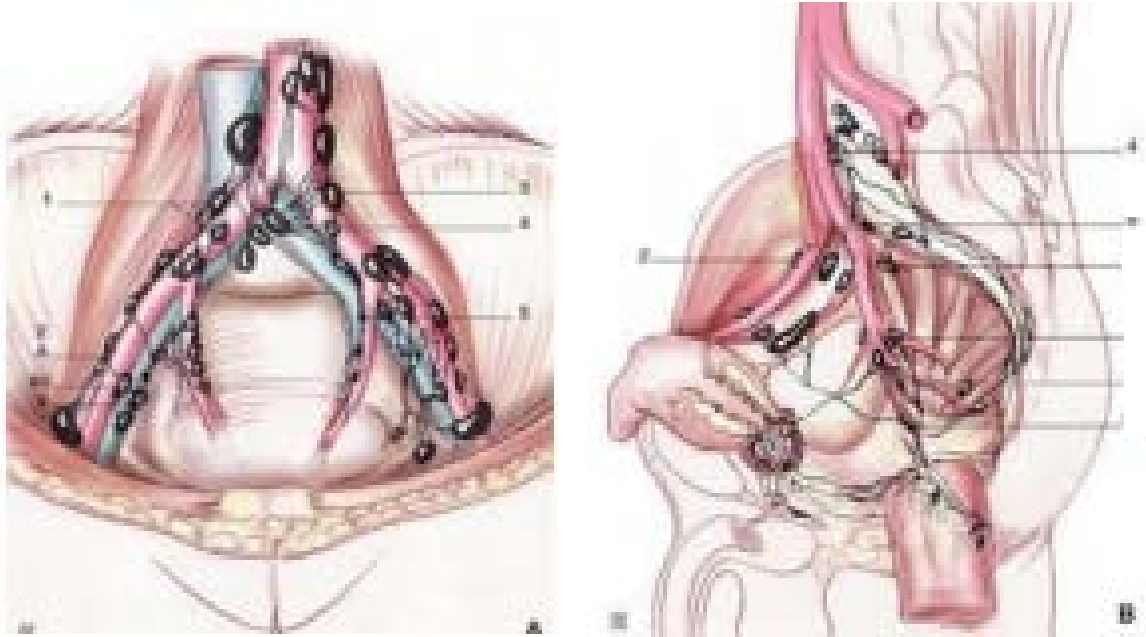


Figure 33 :drainage lymphatique de la prostate (A,B)

1. Iliaque commun ; 2. Iliaque externe (A : artériel ; AV artérioveineux; V : veineux); 3. Iliaque commun lombosacré; 4. Iliaque commun présacré; 5. Iliaque interne; 6. Iliaque interne sacré latéral; 7. Glutéal supérieur; 8. glutéal inférieur; 9. Vésicoprostatique; 10. Rectal moyen.

d. Innervation:

- Deux sources :

- ✚ Ganglions lymphatiques à l'origine du filet sympathique.
- ✚ nerfs viscéraux du plexus sacré pour l'innervation parasympathique.

- Deux rôles :

- ✚ sécrétion glandulaire (liquide alcalin diluant le sperme)
- ✚ contraction des fibres musculaires pour chasser le liquide prostatique de l'urètre.

2. Physiologie de la prostate

De part sa constitution glandulaire et fibro-musculaire, la prostate joue essentiellement deux rôles :

Sur le plan sexuel, la prostate se comporte comme une glande exocrine. Son fluide représente 30% du volume total d'un éjaculat. La sécrétion prostatique est faite d'un fluide laiteux et légèrement acide (PH=6.5) en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations. Le liquide prostatique joue un rôle complémentaire en modifiant le PH trop basique des sécrétions séminales, qui pourrait nuire à la mobilité des spermatozoïdes, en provoquant des modifications de la viscosité et en favorisant la liquéfaction du sperme par son action protéolytique sur le coagulum. Son rôle protéolytique s'exprime également au niveau de la glaire cervicale pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes (27).

Sur le plan urologique, la prostate joue un rôle actif dans la miction par la levée active de la résistance importante qu'elle constitue, facilitant ainsi la miction. Tout cela se fait dans le cadre d'une synergie vésico-sphinctérienne (27).

La prostate est considérée comme un organe androgéno-dépendant dont la croissance, le maintien en état et la fonction sont avant tout sous la dépendance des niveaux de testostérone dans le plasma. Toutefois, il est à rappeler que la prostate normale fonctionne dans un environnement multi-hormonal et répond à une variété de facteur de croissance tels que EpidermalGrowth Factor (EGF) et TransformingGrowth Factor (TGF). Ces deux facteurs constituent les facteurs de croissance les plus étudiés en pathologie prostatique. Ils sont de nature non hormonale et agissent aussi bien sur la cellule normale que néoplasique de la prostate (27).

3. Radiobiologie :

La radiobiologie présente un intérêt théorique, de nombreuses expériences utilisent

Les effets des rayonnements ionisants pour la compréhension des mécanismes de la matière vivante.

3.1. Actions des radiations ionisantes à l'échelle moléculaire

L'eau constitue environ 80 % de la masse pondérale du corps humain et cette prépondérance est encore plus marquée en nombre de molécules. On peut considérer les ordres de grandeur suivants : dans une cellule, il y a environ 10^{12} molécules d'eau, 10^9 macromolécules constituant les membranes et divers organites et une seule molécule d'ADN.

Par contre, en terme de conséquence sur la vie cellulaire, c'est l'action sur la molécule d'ADN qui sera prépondérante puisque une seule modification sur la seule molécule d'ADN pourrait avoir des conséquences sur toute la vie cellulaire.

a. Radiolyse de l'eau

Deux types de mécanismes peuvent intervenir. Les phénomènes d'excitation, d'ionisation

Lors du phénomène d'excitation, les niveaux énergétiques des électrons sont modifiés, ce qui peut entraîner la rupture d'une liaison covalente, chaque radical emportant avec lui son électron célibataire. Ces radicaux libres sont très réactifs, $\text{OH}\cdot$ étant un puissant oxydant et $\text{H}\cdot$ un puissant réducteur. Ils pourront provoquer des réactions chimiques sur des molécules voisines.

Dans le mécanisme d'ionisation, un électron est arraché à l'influence du noyau d'un des constituant de la molécule d'eau avec rupture d'une liaison covalente d'où l'apparition d'un radical libre $\text{OH}\cdot$ et d'un ion H^+ . L'électron arraché, lorsqu'il a perdu son énergie, s'associe à une molécule d'eau provoquant sa dissociation en un radical libre $\text{H}\cdot$ et un ion OH^- .

On aboutit donc, comme dans le mécanisme précédent, à l'apparition de deux radicaux libres $\text{H}\cdot$ et $\text{OH}\cdot$ (les ions H^+ et OH^- participant à la dissociation ionique de l'eau).

Ces radicaux libres vont se recombiner entre eux et au hasard puisqu'il n'y a pas d'influence de champ électrique pour redonner de l'eau (aucune conséquence) ou bien du gaz hydrogène ou de l'eau oxygénée qui sont des produits toxiques dans le milieu cellulaire.

b. Effets sur les macromolécules constituant la cellule

b.1. Les lésions membranaires

L'altération des propriétés chimiques des acides gras des membranes surtout par les phénomènes de peroxydation provoque des dysfonctionnements des récepteurs membranaires et des systèmes de transport des canaux ioniques.

b.2. Les lésions cytoplasmiques pour des fortes doses

L'altération d'un grand nombre de protéines au niveau du cytosquelette peut perturber fortement le fonctionnement cellulaire.

b.3. Les lésions de l'ADN :

L'ADN constitue la cible critique des rayonnements ionisants. En effet, une seule lésion non réparée de la molécule d'ADN pourra donner lieu soit à une mort cellulaire par apoptose (mort cellulaire programmée) soit à une mutation.

3.2. actions des radiations a l'échelle cellulaire

A l'échelle cellulaire, les conséquences des lésions moléculaires sont multiples et dépendent des doses de radiations reçues par la cellule.

La mort cellulaire immédiate : Elle est la conséquence de l'irradiation des membranes, des organismes cellulaires, à de très fortes doses (plus de 100 Sv). Cette situation est extrêmement rare en pratique.

La mort différée avec perte irréversible de la capacité de prolifération survient avec un retard variable par rapport à l'irradiation par un phénomène d'apoptose. Elle s'explique par les lésions causées au niveau de la molécule d'ADN. Elles peuvent se produire même pour des faibles doses.

3.3. RAPPORT ALPHA / BETA

Un protocole d'irradiation est caractérisé par : la dose totale en Gray (Gy), le fractionnement, la dose par fraction et l'étalement (en jours). Chaque organe est caractérisé par une radiosensibilité propre, représentée par son ratio alpha/beta (ratio de la « radiosensibilité intrinsèque » sur la « capacité de réparation » d'un tissu spécifique).

L'indice alpha rend compte de la sensibilité du tissu à la dose totale. L'indice beta représente la sensibilité du tissu à la dose par fraction. Les tissus à ratio alpha/beta élevé (l'indice alpha supérieur à l'indice beta) sont des tissus à renouvellement rapide comme les muqueuses et ils sont sensibles à une dose totale élevée.

Les tissus à ratio alpha/beta bas (l'indice alpha inférieur à l'indice beta) sont des tissus à renouvellement lent, comme le tissu conjonctif et ils sont plus sensibles à une dose d'irradiation élevée par séance, qu'à la dose totale d'irradiation.

La connaissance du ratio alpha/beta est indispensable pour déterminer le schéma optimal d'irradiation propre à chaque tissu : dose totale, dose par fraction. En utilisant un modèle linéaire-quadratique, il est possible de calculer pour deux fractionnements différents les doses totales équivalentes en termes d'effet biologique, c'est-à-dire donnant le même taux de survie cellulaire. Par exemple : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sont équivalents en termes d'effet biologique, à 36 Gy en 18 fractions de 2 Gy pour un ratio $\alpha/\beta=3$ (valeur standard pour un tissu sain à réponse tardive) et à 32 Gy en 16 fractions pour un $\alpha/\beta=10$ Gy (tissu à réponse précoce).

Le tissu prostatique cancéreux est caractérisé par un ratio alpha/beta bas, largement inférieur aux ratios alpha/beta des autres cancers (qui sont le plus souvent supérieurs à 5).

Le ratio alpha/beta du cancer de prostate est même considéré comme inférieur à 2, soit une valeur inférieure au tissu sain vésical/rectal péri prostatique. Dans le cas particulier du cancer de prostate, un protocole hypofractionné comportant moins de séances d'irradiation avec une dose d'irradiation plus élevée par séance, permet de délivrer une dose radiobiologique équivalente identique, voire plus élevée qu'un schéma standard d'irradiation (28,29).

III. Dépistage

La détection est fondée sur le toucher rectal et le dosage du PSA total chez les hommes sans polypathologie à partir de 50 ans (26), un bénéfice en termes de survie spécifique de 21 % est démontré à 11 ans chez les hommes de 55 à 69 ans avec une diminution de 41 % du risque de métastases dans le groupe dépisté au prix d'un risque de surtraitement.(30)

Le contrôle de la valeur du PSA autour de 50 ans reste un élément prédictif du risque de survenue d'un cancer de la prostate au cours de la vie. Les modalités de suivi et l'intervalle entre les dosages sont en fonction de la valeur initiale du PSA et de la cinétique d'évolution (Tableau IX).

Tableau IX : Valeur du PSA et risque de survenue du cancer de la prostate.

Age	Valeur du PSA total(ng/ml)	Risque de survenue du cancer de la prostate
Inferieur à 50 ans	PSA <0,5 0,5<PSA<1 2<PSA<3	<7,5 *2 *19,5%
50 ans	PSA<1,5 PSA >1,5	Pas d'augmentation *5
60 ans	PSA <1	<2%(et diminution du risque de décès par cancer de la prostate)

La détection précoce reste recommandée à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial de cancer de prostate (au moins 2 cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans). La détection n'est pas recommandée chez les hommes d'un âge avancé ou de polypathologies sévères (30).

L'Association européenne d'urologie (EAU) propose dans ses dernières recommandations (31):

* de faire un premier dosage à 40-45 ans. Une valeur de PSA ≥ 1 ng/ml à 45 ans et une valeur de PSA ≥ 2 ng/ml à 60 ans sont associées à une augmentation significative du risque de mortalité spécifique et du risque de diagnostic de cancer de la prostate avancé ou métastatique même 25 ans après ce premier dosage. Il a été démontré que les hommes avec une valeur de PSA ≥ 2 ng/ml à 60 ans avaient 26 fois plus de risque de mourir d'un cancer de la prostate;

* d'adapter la fréquence de ce dosage en fonction de cette valeur initiale, avec un intervalle de 2 à 4 ans pour les hommes avec un PSA ≥ 1 ng/ml à 45-59 ans et de 8 ans pour ceux avec un PSA < 1 ng/ml.

En utilisant cette approche, il serait possible de réduire les inconvénients du dépistage en ciblant une population plus restreinte d'hommes à haut risque d'avoir un cancer de la prostate. Si des intervalles de dosage plus courts sont préférables pour éviter de passer à côté d'un cancer agressif, des intervalles plus longs pourraient être préférables pour réduire le risque de surdiagnostic et les coûts du dépistage.

IV. Histoire naturelle du cancer de la prostate

L'évolution du cancer de la prostate est le plus souvent lente. La prostate comporte une zone de transition développée autour de l'urètre prostatique, et une zone périphérique qui entoure la zone de transition. Le cancer se développe surtout dans la zone périphérique de la prostate (75 % des cas), ce qui rend la tumeur le plus souvent palpable au toucher rectal, mais tardivement symptomatique. À l'inverse, l'hypertrophie bénigne de la prostate (adénome) a souvent comme origine la zone transitionnelle. Un cancer de prostate développé dans la zone de transition (25 % des cas) sera le plus souvent non palpable et diagnostiqué lors de biopsies réalisées pour PSA sérique élevé ou sur les copeaux de résection transurétrale réalisée pour une hyperplasie bénigne(32).

Progressivement, le cancer envahit par contiguïté la capsule prostatique, l'urètre et les vésicules séminales, puis le trigone vésical. L'envahissement tumoral peut aussi concerner le col vésical et être responsable de dysurie ou de rétention. De même, l'envahissement du trigone peut aboutir à une compression des méats urétraux, avec urétéro-hydronéphrose uni- ou bilatérale. Parallèlement, le cancer a une diffusion lymphatique d'autant plus fréquente que la capsule prostatique est dépassée (32)

Les premiers relais sont classiquement les ganglions ilio-obturbateurs, puis les ganglions iliaques, latéro-aortiques et latéro-caves. Les adénopathies métastatiques peuvent comprimer

les vaisseaux et entraîner une thrombophlébite d'un membre inférieur, ou un uretère et entraîner une urétéro-hydronephrose. L'extension métastatique est préférentiellement osseuse, sous forme de métastases ostéocondensantes ou mixtes dans 80 % des cas, touchant préférentiellement le squelette axial (bassin et vertèbres), mais aussi les côtes, les os longs et le crâne. Des métastases pulmonaires et hépatiques, plus rares, sont souvent plus tardives ou sont le fait des formes très indifférenciées.

1. Extension locale

Les cellules prostatiques malignes vont proliférer localement à la fois vers l'intérieur de la prostate pour atteindre l'urètre et le col vésical mais aussi vers les espaces péri-prostatique en arrière (vers le rectum) et en haut (vers la base de la vessie appelée trigone) l'extension en dedans vers l'urètre et le col vésical va être responsable de troubles mictionnels, parfois une hématurie.

L'extension en arrière vers le rectum est palpable et explique dans les cas très évolués les troubles de compressions rectales à l'émission des selles (32).

Plus fréquent, est l'envahissement de la base de la vessie où arrivent les deux uretères. L'envahissement du trigone est souvent asymétrique avec un engainement tumoral d'un bas uretère responsable d'une dilatation urétérale unilatérale (urétéro-hydronephrose) hautement évocatrice d'un processus cancéreux local. Parfois d'emblée ou avec le temps, l'envahissement des deux méats urétéraux, responsable d'une anurie par obstruction (32).

2. Extension ganglionnaire

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie du bilan d'extension du cancer de prostate avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate (32).

3. Extension hématogène

Elles se font en général de manière concomitante aux atteintes ganglionnaires en sachant qu'il n'est pas rare de rencontrer des formes à métastases ganglionnaires prépondérantes ou à l'inverse plutôt à extension vasculaire. Ces métastases par voie vasculaire ont un site préférentiel : l'os. L'atteinte métastatique osseuse est encore malheureusement trop souvent révélatrice de ce cancer à développement local sournois qui essaime à bas bruit vers les os du petit bassin, du rachis ou des côtes. Les atteintes osseuses sont caractéristiques de l'origine prostatique car elles se font sur un mode de foyers condensants intra-osseux différents des métastases lytiques d'autres cancers de l'organisme (32).

Cependant, ce n'est pas parce que les métastases sont condensantes qu'il s'agit d'un tissu osseux solide. Ces métastases sont très destructrices pour l'os normal et responsables de douleurs voir de fractures dans les formes évoluées. Les métastases viscérales (poumon, foie, cerveau) sont plus rares, survenant habituellement au stade ultime évolutif de la maladie (28).

V. Diagnostic du cancer de prostate

1. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte d'un cancer de prostate sont :

Lors d'anomalie au toucher rectal effectué chez un patient asymptomatique pour un examen systématique ou pour une autre cause.

Devant un dosage élevé de PSA et/ou d'un rapport libre/total <20% demandé à titre systématique ou lors d'un bilan de dépistage

Découverte anatomopathologique sur pièces prostatiques après une chirurgie pour hypertrophie bénigne de la prostate (résection endoscopique ou adénomectomie).

Une étude menée à l'hôpital de grand Yoff ,Dakar au Sénégal (33) montre que les circonstances du diagnostic étaient dominées par les troubles urinaires du bas appareil, notamment la dysurie (14,70 %), la pollakiurie (17,65 %) l'association dysurie et pollakiurie (41,18 %).

De même dans notre étude les circonstances diagnostiques étaient dominées par les troubles mictionnels 90% suivie par l'hématurie 27%, des douleurs du rachis lombaire 10%, paraplégie 8%.

2. Manifestations cliniques

Des symptômes urinaires peuvent exister dans 80% des cas (dysurie, rétention d'urine, pollakiurie, impériosité, hématurie initiale) qui ne sont pas spécifiques mais qui peuvent orienter vers la sphère urologique. Notons qu'une insuffisance rénale en cas d'obstruction urétérale peut aussi révéler un néoplasie déjà bien avancé.

Des manifestations métastatiques avec, en particulier, des douleurs osseuses, des signes neurologiques par compression médullaire ou radiculaire en rapport avec une atteinte vertébrale et/ou une épидурite métastatique sont parfois révélatrices et imposent une prise en charge urgente.

Une Phlébite, des œdèmes des membres inférieurs par obstacle veineux, lymphatique (adénopathies), une altération de l'état général, un amaigrissement, une anorexie peuvent être révélatrice de cancer de prostate(31,12).

Dans l'étude menée au sein de l'Hopital du grand Yoff Dakar au Sénégal par M.NDOYE (33) et qui a montré que Les symptômes extra-urinaires étaient dominés dans leur série par les manifestations osseuses chez 32% des cas , suivies des manifestations neurologiques chez 16,67 % des cas et par des manifestations pulmonaires chez 6,86% des cas , avec notion de présence d'un seul cas de métastase cutanée confirmée par la biopsie.

N.MAGOHA (35) en Nairobi a également noté que 64,5% des cas consultaient pour les douleurs rachidiennes .

L'étude faite a TOGO entre 2001 et 2014 (34) on a colligé 234 cas de cancer de prostate et les circonstances de découverte été dominées par des troubles mictionnels associés ou non à des douleurs du rachis lombaire estimés respectivement chez 89 % et 67 % des cas.

Dans notre série, 90% de nos patients présentaient des troubles mictionnels, 70% des cas avaient présenté une rétention aigue des urines , 10% présentaient des douleurs osseuses, 27 % avaient une hématurie, 29% des cas avaient une altération de l'état général, 2 % des cas présentaient une anurie obstructive (tableau X).

Tableau X: Répartition des patients selon les circonstances de découverte du cancer de la prostate.

	Notre étude	M.NDOYE(14)	K. TENGUE(15)	Qarro A (17)
Troubles mictionnels	90%	72%	89%	93%
Hématurie	27%	7,85%	22%	18,5%
Douleur osseuse	10%	31,37%	67%	20,4%
Paraplégie	8.33%	16,67%	7,8%	–
Altération de l'état général	27%	44.11%	20,4%	18,5%
Nodule sous-cutané	0%	–	0,4%	–

Toucher rectal

Le toucher rectal peut être normal, évoquant même une hyperplasie ceci n'éliminant pas pour autant le diagnostic.

Le toucher rectal reste recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du cancer de la prostate. Un toucher rectal suspect (induration) est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA, sauf chez les patients dont l'espérance de vie est limitée.

Par ailleurs, un toucher suspect peut trouver une prostate ferme, asymétrique, un nodule dur indolore voire même une extension extra-prostatique et à l'extrême une glande fixée dans le petit bassin.

La valeur prédictive positive du toucher rectal seul est de l'ordre de 5–30%.

L'étude menée par K.TENGUE (Sénégal) de 2004 à 2010 (34) on a constaté au toucher rectal que la prostate était suspecte de malignité (nodulaire et/ou indurée) dans 81,9% des cas, dans l'étude M.NDOYE le toucher rectal était anormal chez 99% des cas. par ailleurs dans notre série le toucher rectal était suspect chez 41 patients soit 57% des cas (figure 34).

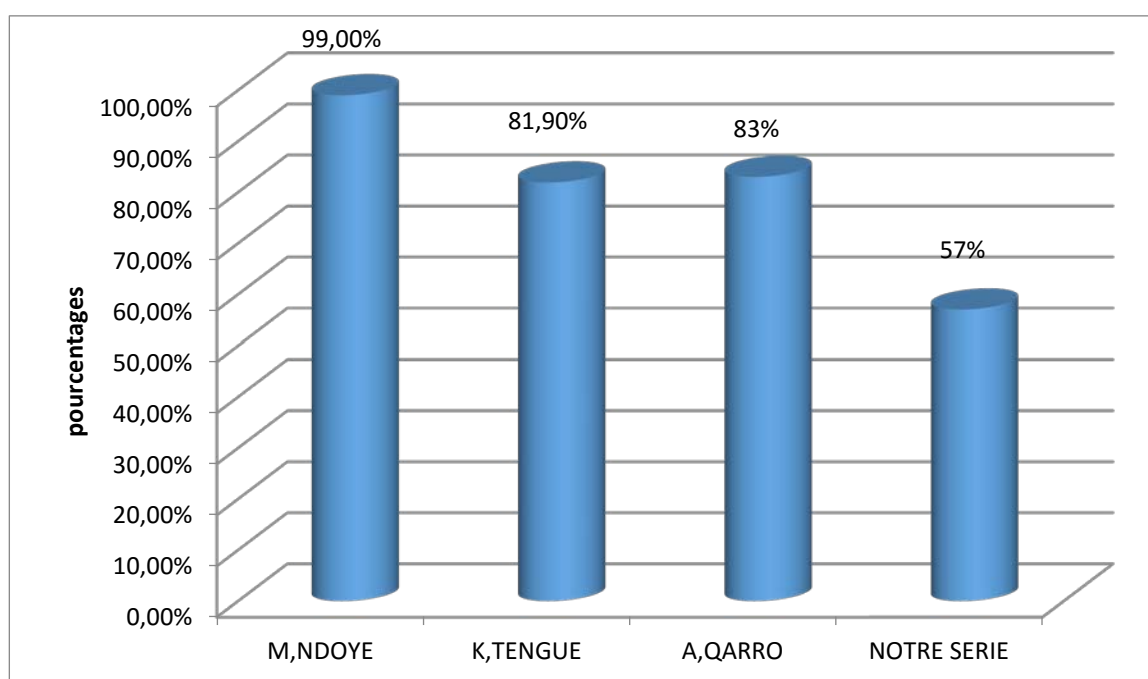


Figure 34: Comparaison des résultats des toucher rectaux selon les différentes études

3. Examens complémentaires

3.1. Marqueurs tumoraux

a. Les formes de PSA

La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4 ng/ml. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 % (36). La valeur prédictive positive du PSA total est de 25 à 35 % pour une valeur comprise entre 4 et 10 ng/ml et de 50 à 80 % pour un taux supérieur à 10 ng/ml. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés.

Catalona (37) a montré que 22% des hommes ne présentant aucun symptôme prostatique et dont le taux de PSA est entre 2,6 et 4ng/ml ont des biopsies positives et 81% de ces cancers sont limités à la prostate. Cela a poussé certains chercheurs à évoquer l'idée du simple abaissement du seuil de PSA de 4 à 2,5 ng/ml pour augmenter les chances de détection du cancer un stade curable. Cette stratégie présente le risque de surdétection de cancers qui n'auraient pas pu évoluer et nécessiter un traitement.

Le dosage sérique du PSA libre peut être utilisé en deuxième intention chez les hommes qui ont déjà eu une première série de biopsies négatives. La fraction libre du PSA est plus basse en présence de cancer que lors d'une hyperplasie bénigne. La valeur seuil du rapport PSA L/T qui fait suspecter un cancer est le plus souvent de 15 % (36)

Le PSA complexé correspond au PSA non libre. À sensibilité égale, il serait légèrement plus spécifique que le PSA total dans la détection du cancer de la prostate. Il est rarement utilisé en pratique courante car son bénéfice est limité.

a.1. *Densité du PSA*

La densité du PSA rapporte le taux de PSA total soit au volume prostatique (PSAd), soit au volume de l'hyperplasie bénigne de la prostate (PSAdtz). La densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/ml.

a.2. Cinétique du PSA : vitesse et temps de doublement

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT)(36).

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

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

Plus le PSADT est court, plus la maladie est considérée comme agressive et à risque de progression. Le calcul du PSADT se fait à partir de nomogrammes, le plus utilisé étant celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (38).

Dans l'étude menée par M.NDOYE la valeur moyenne du PSA avant tout traitement était de 1447,57 ng/mL $\pm$ 812 ng/mL avec des extrêmes de 5,88 ng/mL et de 21 660 ng/mL. Soixante-douze pour cent des patients avaient un taux de PSA > 100 ng/mL.

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

Des études menées par CHEN(39) et EISNBERGER(40) ont montré des taux de PSA respectivement de 161 ng/ml et 54 ng/ml.

Dans notre série le taux de PSA a pu être dosé chez tous les patients, le taux moyen de PSA total 24 ng/ml, 9% ont un taux de PSA inférieur à 10 ng/ml, 47% avaient un PSA entre 10 et 20 ng/ml soit 34% des cas, 44% des cas avaient des valeurs de PSA supérieures à 20 ng/ml .

Les résultats de PSA moyen sont présentés dans le tableau ci-dessous :

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

	Nombre de patients	Taux moyen de PSA en ng/ml
Eisenberger(40)	206	161
CHEN(39)	105	54
M.NDOYE(14)	102	1447
K.TENGUE (15)	234	315
Notre série	72	24

b. Phosphatases acides prostatiques

Il s'agit d'un marqueur classique du cancer de prostate qui était utilisé avant l'ère du PSA. C'est en fait un marqueur parfois spécifique mais par contre trop peu sensible pour être utilisé d'une manière fiable. Il a été récemment retiré de la nomenclature

c. Phosphatases alcalines

Il s'agit d'un marqueur non pas du cancer de prostate localisé mais des métastases osseuses du cancer de la prostate. Ce marqueur n'est donc pas utilisé en pratique quotidienne à un stade précoce de la maladie mais peut être très utile à un stade plus évolué pour suivre en particulier la réponse au traitement.

3.2. Echographie endorectale

L'échographie est réalisée à l'aide d'une sonde endorectale, cet examen permet l'analyse du tissu prostatique d'une part mais surtout de guider les biopsies prostatiques, étape indispensable pour affirmer le diagnostic de cancer de prostate . C'est un examen peu douloureux.

- ✚ Permet de visualiser la tumeur sous forme d'un nodule hypo, iso, hyperéchogène.
- ✚ D'apprécier le siège du nodule
- ✚ De guider les biopsies
- ✚ Apprécie le volume prostatique, l'envahissement capsulaire voire l'atteinte des vésicules séminales en cas de tumeur de la base.

Dans notre série à l'échographie prostatique était réalisée chez 62 patients et elle a montré une prostate hétérogène dans 40 cas soit 65%, une prostate augmentée de volume chez 19 cas soit 31% des cas ,une prostate nodulaire chez 10 cas soit 16 %.

3.3. Biopsie prostatique(41)

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes en l'absence de polypathologies qui ont une suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate réduisant la probabilité de survie. 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 rapport bénéfice/risque que l'on attendrait du traitement si un cancer était détecté.

a. Modalités techniques

L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire. Un ECBU est réalisé en cas d'antécédent ou de suspicion d'infection urinaire. Une antibioprophylaxie est recommandée par prise unique de fluoroquinolone de 2e génération (deux comprimés à 200 mg) par voie orale. La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés. Une anesthésie locale par bloc périprostatique est recommandée .Le taux des complications infectieuses sévères et de rétention aiguë d'urines rapportées après biopsies prostatiques est inférieur à 5 %. La prise en charge des complications infectieuses repose sur une bi-antibiothérapie adaptée, qui doit nécessiter une hospitalisation en cas de signes de gravité.

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

b. Schéma de la première série de biopsies

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

réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie.

c. Schéma d'une deuxième série de biopsies

En cas d'atypie (ASAP : atypicals mallacinar proliferation) ou de doute diagnostique sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois .Dans cette situation, le taux de détection du cancer par la deuxième série de biopsies est d'environ 40 %. En cas de lésions isolées de PIN (prostatic intra epithelialneoplasia) de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée, sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un schéma à 12 biopsies, s'il existe une augmentation persistante du PSA ou si une anomalie apparaît au toucher rectal. Le délai entre les séries de biopsies et le schéma de la deuxième série ne sont pas définis. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur, la deuxième série doit inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition en plus du schéma standard des 12 biopsies .

d. Biopsies dirigées par l'imagerie (figures 35, 36)

En cas d'anomalie échographique, des biopsies dirigées additionnelles sont recommandées, sauf si la zone suspecte a déjà été prélevée par une des biopsies systématisées .La réalisation d'une IRM de la prostate pour orienter la réalisation des biopsies est en cours d'étude. Certaines données préliminaires suggèrent que l'IRM pourrait augmenter la détection du cancer, tout en réduisant le nombre de prélèvements nécessaires.

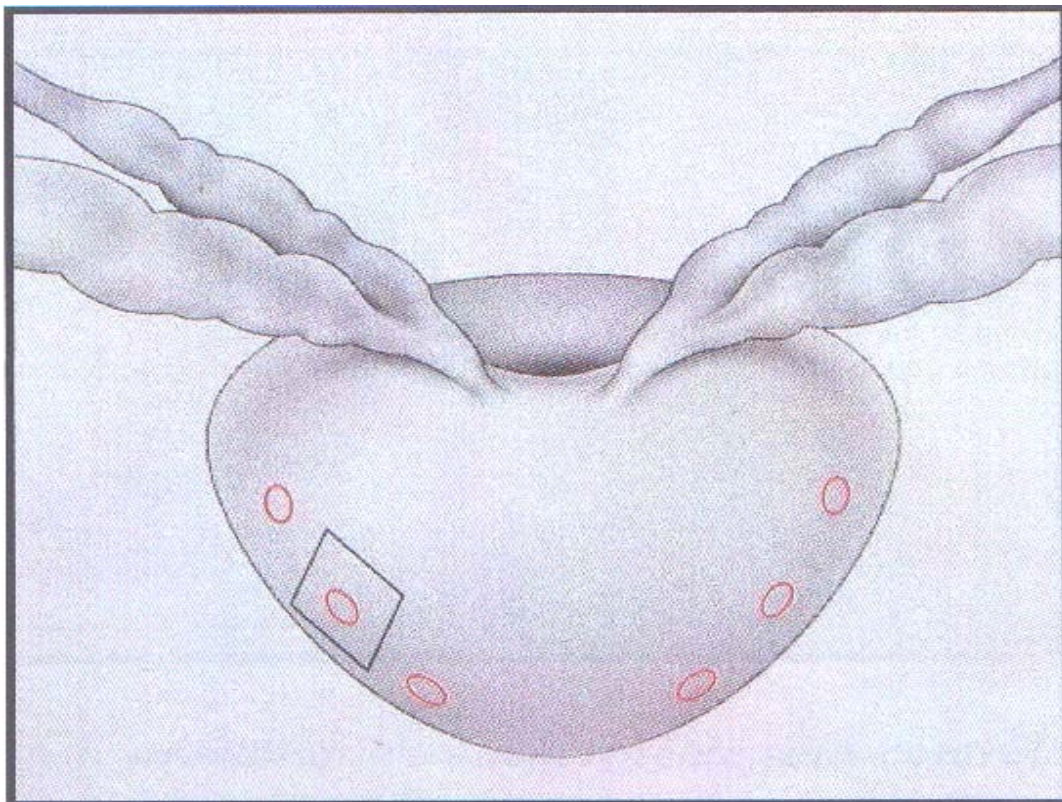


Figure 35 : Technique de biopsie prostatique en sextant (6 biopsies).

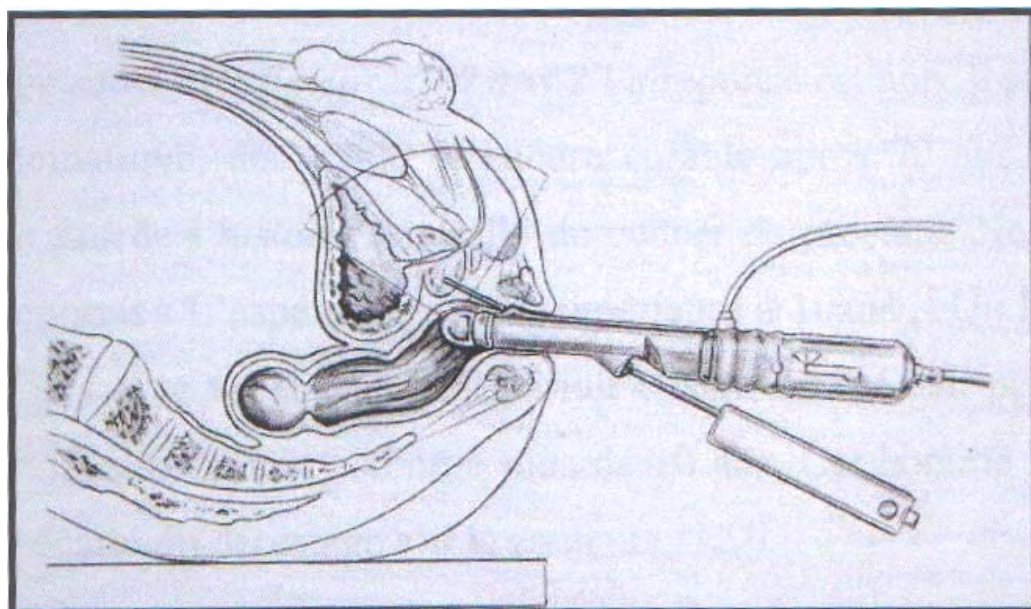


Figure 36:Biopsie prostatique par voie endorectale sous contrôle échographique.

4. Anatomopathologie

4.1. Macroscopique

La localisation tumorale siège dans 70% au niveau de la zone périphérique prostatique, accessible au toucher rectal, 10% dans la zone centrale, et 20% dans la zone de transition (siège du développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate) souvent diagnostiquée fortuitement sur les copeaux de résection endoscopique.

Des localisations néoplasiques multiples sont observées dans plus de 85% des cas au sein du même lobe ou de façon bilatérale.

Les cellules néoplasiques vont se développer en périphérie vers la capsule prostatique, le long des gaines des filets nerveux qui pénètrent la prostate. C'est donc une invasion par contiguïté vers les espaces péri-prostatiques mais aussi vers les vésicules séminales situées à la base prostatique. Puis, ce sera le départ d'une dissémination métastatique vers les ganglions ilio-obturbateurs ou vers les organes de voisinage et plus particulièrement l'os par voie hématogène touchant préférentiellement le squelette axial, le bassin, le rachis. Enfin, l'atteinte pulmonaire est rarement détectée en clinique bien que fréquente en études autopsique; les autres localisations sont rares.

4.2. Microscopique

Le cancer de la prostate est dans 95% un adénocarcinome à degrés divers de différenciation histologique selon la classification histo-pronostique de GLEASON, dont le point de départ est attribué aux cellules sécrétoires des acinus prostatiques hormonosensibles, productrices de l'antigène spécifique de la prostate (42).

Le grade de Gleason comporte cinq sous groupes de 1 à 5 de différenciation croissante allant du carcinome bien différencié de grade 1 au carcinome indifférencié de grade 5 selon l'architecture glandulaire de la tumeur.

La différenciation est exprimée par le score de Gleason calculé par la somme des grades des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur en les mettant dans l'ordre du plus représenté au moins représenté.

Ce score a une valeur pronostique bien établie et il existe généralement une corrélation entre le volume tumoral et la différenciation.

Le reste (5%) étant des cancers à cellules transitionnelles, des cancers à cellules squameuses, des sarcomes, des lymphomes, et des cancers neuroendocrines de la prostate.

Dans l'étude de K.TENGUE(30) tous les cancers de prostate sont des adénocarcinomes et dans notre étude 71 patients (98.6%)avaient un adénocarcinome et un seul patient (1.4%) avait un carcinome indifférencié de la prostate.

5. Bilan d'extension

5.1. Bilan d'extension local

a. Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM)

L'IRM est utilisée dans le cadre du bilan d'extension locorégional du cancer de prostate. L'IRM dynamique avec antenne de surface pelvienne a amélioré ses performances. Ainsi, dans une série portant sur 101 patients avec un cancer confirmé, et avec un radiologue expérimenté, la sensibilité et spécificité, pour les diagnostics d'envahissement extra-capsulaire certains, ont été respectivement de 100 % et 97 % (43). Les auteurs notaient toutefois que l'interprétation restait opérateur dépendant et que les résultats étaient moins probants lorsqu'ils étaient interprétés par un radiologue moins expérimenté, surtout en cas d'envahissement douteux. Appliquée à 23 patients ayant un cancer non palpable cliniquement, l'IRM dynamique semblait également plus fiable que de simples séquences pondérées T2, mais uniquement pour les lésions de la zone périphérique (44). Pour ces cancers, le volume estimé par l'IRM n'était pas correctement corrélé à celui défini par l'anatomopathologie pour des volumes > 0,5cc, avec une différence de volume significative ($p = 0,0006$)(44).

K.TENGUE (34) rapporte que seulement 9,1 % ont fait l'imagerie par résonnance magnétique pelvienne, dans l'étude M.NDOYE(33) 22 % ont bénéficié d'une IRM pelvienne.

Par ailleurs dans notre série L'IRM prostatique a été faite chez 62 patients (86,6%). La tumeur apparaît hétérogène et en hypo signal en T2 chez 54 cas soit 86 % ,la tumeur était limitée à un seul lobe chez 22 cas soit 37 %,elle était limitée à 2 lobes chez 30 cas soit 48%.

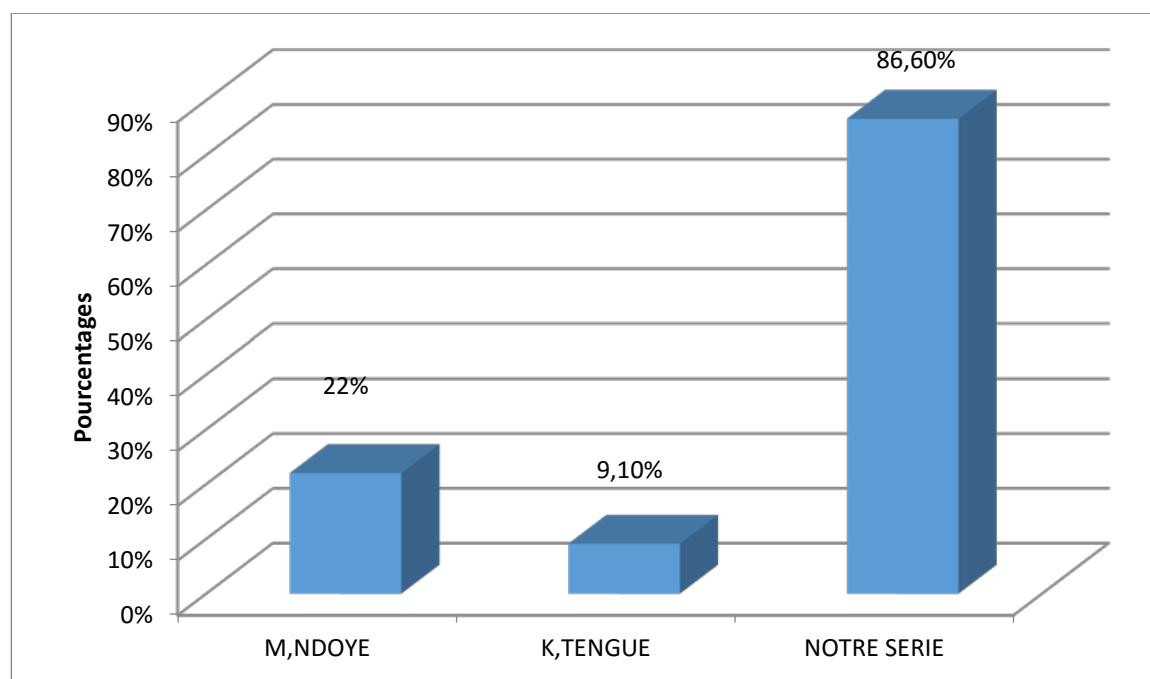


Figure 37: Comparaison de la fréquence de réalisation de l'imagerie par résonnance magnétique pelvienne selon les différentes études

b. TDM pelvienne

L'examen tomodensitométrique est recommandé pour les patients à risque intermédiaire ou élevé pour la détection d'une extension ganglionnaire. Les critères sémiologiques principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Le scanner est maintenant supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker) .(45)

Dans notre série 20 patients ont fait le scanner prostatique soit 27,7 % des cas un pourcentage plus élevé que celui marqué chez M.NDOYE, qui est estimé 4,3%, par ailleurs on a réalisé le scanner chez 95% des cas dans l'étude de K.TENGUE ce chiffre est expliqué par la non disponibilité de l'imagerie par résonnance magnétique.(figure 39)

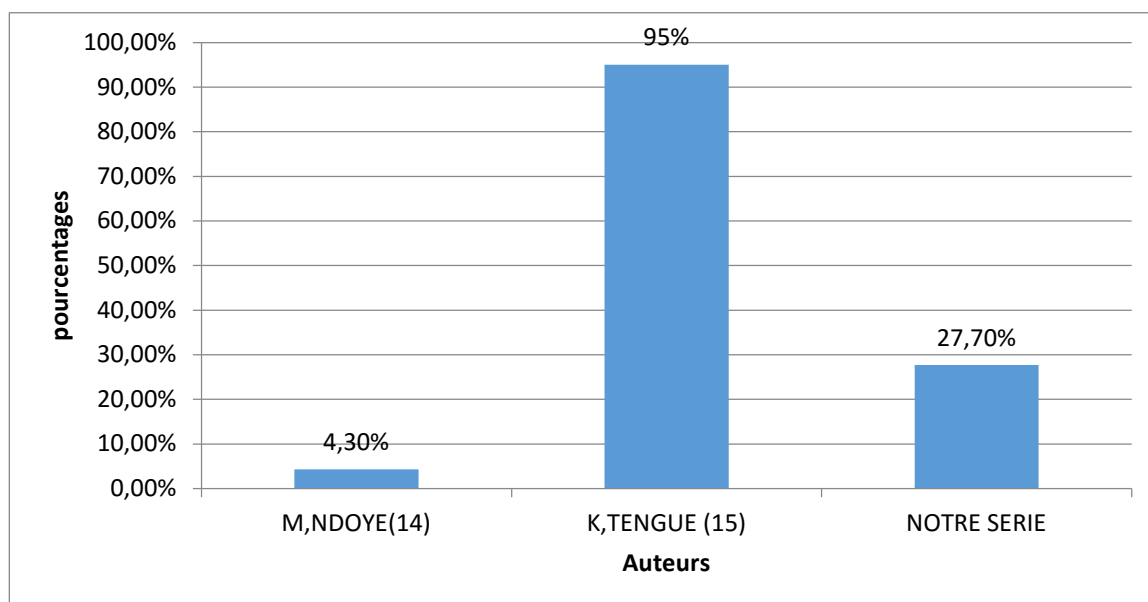


Figure 38 : Comparaison de la fréquence de réalisation de la tomodensitométrie pélvienne selon les différentes études

5.2. Bilan d'extension à distance

a. La tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne

Dans le cadre du cancer de la prostate, la TDM abdomino-pelvienne est utile pour :

- * Rechercher un envahissement métastatique ganglionnaire ilio-obturateur (un ganglion est considéré comme anormal s'il est augmenté de volume : $> 1\text{cm}$), en sachant que le caractère négatif de l'examen n'élimine pas l'envahissement microscopique des ganglions(45).
- * Analyser l'aspect local de la prostate et aussi l'envahissement des organes de voisinages ou des muscles releveurs de l'anus ainsi que le retentissement sur le haut appareil (images TDM couplées avec les clichés d'UIV en fin de procédure)

- * Rechercher des métastases hépatiques.
- * Rechercher des anomalies osseuses (petit bassin, rachis lombaire).

Dans notre série 2 cas présentaient des métastases hépatiques.

b. Imagerie par résonnance magnétique du corps entier

Depuis le développement récent du couplage d'antennes multiples à un mouvement automatique de la table d'IRM, une étude corps entier couvrant la moelle osseuse de la voûte crânienne aux orteils est possible. Les résultats montrent une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de la scintigraphie dans tous les territoires sauf sur les côtes et la voûte crânienne (46). Il a été proposé récemment de limiter le champ d'exploration au squelette axial (47). Une sensibilité de 100% est obtenue contre 46% pour la scintigraphie osseuse.

Aucun de nos patients n'a fait l'imagerie par résonnance magnétique de corps entier

c. La scintigraphie osseuse

Elle constitue l'examen de référence pour la détection de la métastase osseuse. La recherche de métastases osseuses ne devrait être idéalement réalisée qu'avec des valeurs de PSA > à 20 ng/ml. Les localisations les plus fréquentes sont le rachis lombo-sacré, le bassin, les côtes.(48)

La scintigraphie comporte un certain taux de faux positifs et les anomalies douteuses sont à explorer par IRM.

Parfois une hyperfixation douteuse orientera vers une localisation secondaire et des clichés centrés (radiographies simples et surtout scanner et IRM) voire une biopsie osseuse seront nécessaire pour affirmer le diagnostic.

Dans l'étude de CHEN(39) et EISENBERGER(40) la localisation secondaire osseuse était marquée respectivement chez 69 % et 91%, tandis que dans notre série nous avons constaté une hyperfixation osseuse chez 10 patients soit 14.02 des cas. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII : le pourcentage des métastases osseuses du cancer prostatique selon les séries.

	CHEN(39)	EISENBERGER(40)	Notre serie
Pourcentage de métastase osseuse	69%	91%	14.02%

d. Pet-scan

Le radio-traceur le plus utilisé est la fluorocholine marquée (49). Il permet :

- Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate
- Bilan d'extension régional ou à distance du cancer de la prostate si l'imagerie conventionnelle est douteuse
- Recherche de récurrence précoce du cancer de la prostate chez les patients en rechute biologique

Aucun de nos patients n'a fait PET-SCAN

e. Autres

- * Echographie abdomino-pelvienne à la recherche d'une localisation hépatique ou d'une atteinte rénale.
- * Radiographie pulmonaire à la recherche d'éventuelles métastases pulmonaires, et fait partie du bilan systématique.
- * Le reste du bilan est en fonction du contexte clinique.

VI. Classification**1. Classification TNM 2010(5)**

T – Tumeur primitive

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 des PSA

T2 : tumeur limitée à la prostate

- T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
- T2c : tumeur atteignant les 2 lobes

T3 : extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni-ou bilatéral
- T3b : extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale

T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'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 $\leq 0,2$ 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.

2. Classification d'AMICO

A.V. D'AMICO a proposé une classification simple de la gravité d'évolution du cancer de la prostate basée sur le toucher rectal, la valeur du dosage de PSA pré-opératoire et le stade de Gleason (voir Annexe III). Cette classification a été basée sur les résultats après prostatectomie, ainsi plusieurs études l'ont validé.

2.1. Validation après prostatectomie :

La classification de D'Amico a été validée de façon externe sur une série de 7591 patients traités par prostatectomie pour cancer de prostate à la Mayo Clinic avec un suivi médian de 7,7 ans. Les auteurs rapportent une survie sans récurrence biologique à cinq ans de 90 %, 78 % et 68 %, respectivement pour les groupes à risque de progression faible, intermédiaire et élevé.(59).

2.2. Validation après Radiothérapie

Une bonne séparation du pronostic peut être faite également après un traitement par radiothérapie ou par curiethérapie. Ainsi, deux études ont été publiées récemment par l'équipe de l'institut Curie sur les résultats des traitements non chirurgicaux du cancer de la prostate. Concernant la radiothérapie externe conformationnelle, celle-ci était réalisée chez 321 patients à 76 Gy avec une hormonothérapie néoadjuvante et concomitante à l'irradiation (21). Les auteurs rapportent une survie sans récurrence biologique, pour le groupe des patients à haut risque, variant de 54 à 58 % selon la définition de la récurrence. La survie sans récurrence biologique à cinq ans après curiethérapie, chez des patients porteurs d'un cancer de prostate à risque de progression faible ou intermédiaire (score de Gleason 3+4 et un PSA entre 10 et 15ng/ml), variait de 97 à 88 % (41).

VII. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate

1. Cliniques

Les données du TR, surtout pour les tumeurs localement avancées (cT3) (surtout si associées à l'obésité), sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local (41).

2. Biologiques

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement) sont des facteurs indépendants de l'évolution de la maladie.

Une hypotestostéronémie est également un facteur indépendant prédictif de récurrence. Le dosage de la testostéronémie n'est pas recommandé en routine en dehors de situations thérapeutiques particulières (manipulations hormonales en phase métastatique) et pour vérifier la bonne adhésion au traitement hormonal. Le nadir du PSA < 0,5 ng /ml après radiothérapie ou curiethérapie indépendamment d'une hormonothérapie associée est un facteur de bon pronostic.(41)

3. Anatomopathologique

La présence et le pourcentage de grade 4 ou 5 sont des facteurs prédictifs majeurs de la récurrence biologique. L'utilisation du score de Gleason modifié depuis 2005 a considérablement amélioré sa valeur prédictive. Le pourcentage de biopsies positives ainsi que la longueur de cancer ont également un intérêt pronostique. Si la mise en évidence d'embolies tumorales intra vasculaires est un signe péjoratif, il n'y a pas de consensus sur la valeur pronostique indépendante de l'invasion tumorale péri nerveuse .

L'analyse de la pièce de prostatectomie totale et des ganglions fournit des éléments pronostiques pour la gestion du risque de récurrence et la proposition d'éventuels traitements

complémentaires : score de Gleason « chirurgical », stade pTNM et statut des limites d'exérèse. À noter qu'en cas de limite d'exérèse positive, le risque de récurrence est fonction de sa taille linéaire (longueur)(41).

La différenciation des cellules cancéreuses est un facteur pronostic important, ainsi, dans notre étude 18 cas étaient peu différenciés soit 25% des cas, 43 cas étaient moyennement différenciés soit 60% des cas et 10 cas étaient bien différenciés soit 13% des cas et indifférencié chez un seul cas.

4. Imagerie par résonance magnétique prostatique

Détection des grades élevés : les séquences de diffusion permettent de donner des informations sur l'agressivité tumorale aussi bien dans la zone périphérique que dans la zone antérieure. Il existe une corrélation inversement proportionnelle entre le score ADC (coefficient apparent de diffusion) et le score de Gleason : plus l'ADC est bas, plus la lésion est agressive et le score de Gleason élevé(50).

Extension locale : en cas de tumeur à risque intermédiaire ou élevé, le siège exact de la lésion, ses contacts avec les limites de la prostate, l'existence d'une extension aux vésicules séminales ou d'une effraction capsulaire sont des éléments majeurs pour décider du type de traitement initial (chirurgie, radiothérapie) et adapter ce traitement (type de dissection chirurgicale afin d'éviter des marges positives, type de radio-hormonothérapie)(51).

Évaluation de l'extension à la graisse : l'objectif de l'imagerie est de rechercher un franchissement étendu, les extensions focales étant du domaine de l'anatomopathologie.

L'utilisation conjointe des séquences morphologiques et fonctionnelles montre une fiabilité nettement supérieure de l'IRM actuellement dans cette indication (sensibilité de 89 %, spécificité de 92 %) et une meilleure reproductibilité interobservateur par rapport à tous les autres examens (41).

Extension ganglionnaire : l'acquisition se fait dans le même temps que l'IRM prostatique avec une étude des chaînes iliaques jusqu'à la bifurcation. L'IRM supplante le scanner dans cette indication.

VIII. Traitement du cancer de la prostate

Les indications thérapeutiques du cancer de prostate ont considérablement changé ces dernières années. Alors que la prostatectomie radicale et la radiothérapie sont les modalités thérapeutiques potentiellement curatives pour les cancers limités à la glande, le traitement du cancer métastatique de la prostate reste, quant à lui, palliatif ayant pour buts essentiels de : stabiliser la maladie métastatique, améliorer la qualité de vie des patients, avoir le moins d'effets toxiques et avoir un coût thérapeutique le plus raisonnable possible.

La multiplicité des moyens thérapeutiques utilisés témoigne de la difficulté de la prise en charge de cette maladie (52).

Dans notre série la répartition des patients selon le traitement reçu était comme suivant : 59 patients ont eu un traitement curatif soit 81,9%, les métastases sont déjà présents chez 13 patients soit 18,1 % des cas et chez qui ont opté pour un traitement à visée palliatif.

L'hormonothérapie a été prescrite chez 35 cas soit 48 % des cas. Que se soit médicale ou chirurgicale répartis respectivement chez 22 patients soit 30% des cas, 13 patients soit 18 % des cas.

Dans notre série 70 patients ont eu une radiothérapie réparti comme suivants :

- 53 patients ont eu une radiothérapie curative (conformationnelle 3D) soit 75% des cas (soit exclusive (31 cas) ou une association radio-hormonothérapie (22 cas)).
- 4 patients ont eu une radiothérapie de rattrapage soit 5 % des cas parmi les 6 patients opérés.
- 13 patients ont eu radiothérapie palliative soit 20% des cas.

1. Place de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate.

1.1. Principes de la radiothérapie

a. Radiothérapie externe

La source de rayonnement est à l'extérieur du patient. Elle consiste à administrer les rayons à travers la peau et les tissus pour irradier toute la région touchée par la tumeur ainsi qu'éventuellement les ganglions lymphatiques les plus proches.

La radiothérapie externe utilise un flux de photons suffisamment énergétiques pour interagir avec les atomes et éjecter les électrons de leur orbite. Ces derniers « voyagent » dans le tissu et déposent leur énergie. L'énergie déposée par unité de masse de tissu est appelée la dose absorbée. La dose absorbée est exprimée en gray (Gy). Un gray est égal à un Joule (J) d'énergie absorbée dans un kilogramme (kg) de matière. Lors de l'irradiation, les ionisations et l'énergie absorbée provoquent des dégâts dans les cellules (au niveau de l'ADN entre autres). 2 Gy représente une dose de rayonnement quotidienne qui est généralement tolérée par les cellules saines. On exploite cette particularité pour la radiothérapie externe par fractionnement. Par exemple, une dose totale de 60 Gy peut être délivrée par fractions de 2 Gy en 30 jours de traitement. Pour chaque traitement, la dose prescrite et son fractionnement dépendent donc de la localisation et de la nature de la maladie.

a.1. Radiothérapie conventionnelle versus la radiothérapie conformationnelle :

En radiothérapie conventionnelle, en règle générale, les faisceaux sont assez larges pour irradier toute la cible à partir des angles d'irradiation. La planification de traitement se faisait « à la main » d'où l'utilisation de faisceaux présentant des profils plats et l'utilisation de 2 à 4 faisceaux positionnés sur les 4 points cardinaux afin de faciliter le calcul déjà complexe. On montre un exemple de traitement d'un cancer du foie avec deux faisceaux parallèles opposés. L'intersection des deux faisceaux crée une zone de forte dose près d'une forme rectangulaire qui englobe presque tout le volume irradié du patient.

Malheureusement, cette zone contient une structure critique – la moelle épinière. Pour que ce traitement soit viable, la dose prescrite par le médecin devra être maintenue en dessous de la dose tolérée par la moelle épinière. Mais la dose peut alors être non conforme dans la tumeur. Cette approche classique, qui utilise de 2 à 4 faisceaux pour traiter une tumeur, a été la pierre angulaire de la radiothérapie pendant des années.

Avec l'avènement de l'ordinateur et le développement du collimateur multilames (MLC), la radiothérapie conformationnelle (3D-CRT) a fait son apparition à la fin des années 1990. Les scanners permettent des reconstructions en 3D du corps et de tous les organes. Les logiciels de Beam Eye View (BEV), vue depuis la cible, permettent de réaliser de façon virtuelle des plans de traitement en 3D qui contournent plus précisément la tumeur en épargnant les tissus sains. Ceci permet de délivrer une distribution de dose ayant un très haut degré de conformité avec la forme de la tumeur.

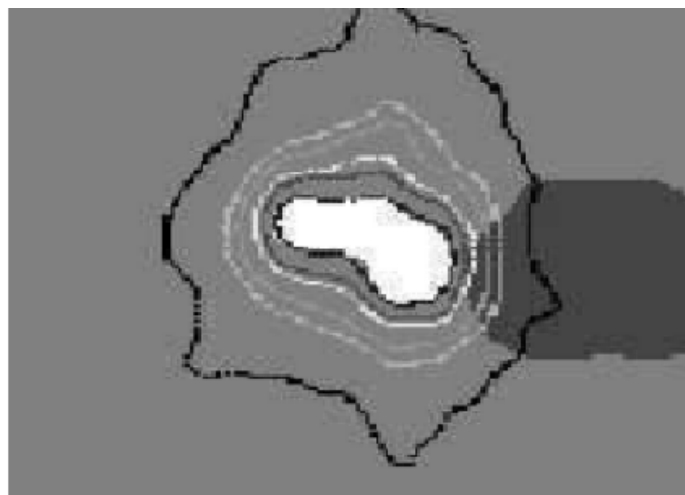


Figure 39 Exemple d'isodose en radiothérapie conformationnelle

Ces distributions de dose sont représentées par ce que l'on appelle les courbes d'isodoses. Ces dernières illustrent les iso-niveaux de la dose absorbée. Le niveau de l'isodose est définie par un pourcentage de la dose cible prescrite. La figure 39 représente une distribution de dose avec différents niveaux. La région à forte dose est représentée par la ligne

60 Gy (ligne noire), qui suit la forme de la tumeur. La courbe extérieure est l'isodose à 20%, ce qui signifie que le tissu à l'intérieur de cette courbe reçoit jusqu'à 20% de la dose prescrite. En délivrant la dose la plus élevée selon la forme exacte de la tumeur, les tissus sains et critiques à proximité sont épargnés.

a.2. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

❖ Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité par faisceaux stationnaires

Pour les techniques de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité par faisceaux stationnaires, le bras de l'accélérateur reste fixe pendant l'irradiation. En générale de cinq à douze faisceaux sont utilisés. Ces faisceaux provenant des angles différents convergent vers un même point. À chaque emplacement fixe, le patient est irradié par des faisceaux de formes spécifiques (segment) définies par le collimateur. La modulation d'intensité est réalisée par la superposition de segments. Chaque segment possède sa propre pondération en dose : un certain nombre d'unités moniteurs (UM) est associé à chaque segment. Selon le mouvement des lames pendant l'irradiation.

❖ Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité par faisceaux mobiles en rotation (arcthérapie)

L'arcthérapie avec modulation d'intensité, appelée Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT) c'est une approche dynamique qui fait varier à la fois la position des lames et l'angle de bras de l'appareil pendant l'irradiation. Pour les cas complexes, le temps de traitement pourra être réduit considérablement car l'irradiation est continue pendant la séance de traitement.

En outre, IMAT présente la flexibilité de conformer du mieux possible le dépôt de dose à la localisation de la tumeur à l'aide d'un grand nombre d'angles de faisceaux disponibles. (Burman, et al. 1997) a montré que chaque augmentation du nombre d'angles de

faisceaux conduit à une dose plus homogène dans la tumeur et une diminution de dose aux organes à risques.

b. Curiethérapie

La curiethérapie consiste à introduire des substances radioactives dans le corps en les plaçant dans un espace creux naturel, dans la tumeur elle-même ou à proximité immédiate. L'irradiation est en général isotrope. Il faut donc bien étudier la répartition des sources pour que la tumeur soit bien détruite tout en minimisant l'impact sur les tissus sains, ce qui est le principe même de l'optimisation en curiethérapie.

Mise en place des grains radioactifs sous contrôle échographique

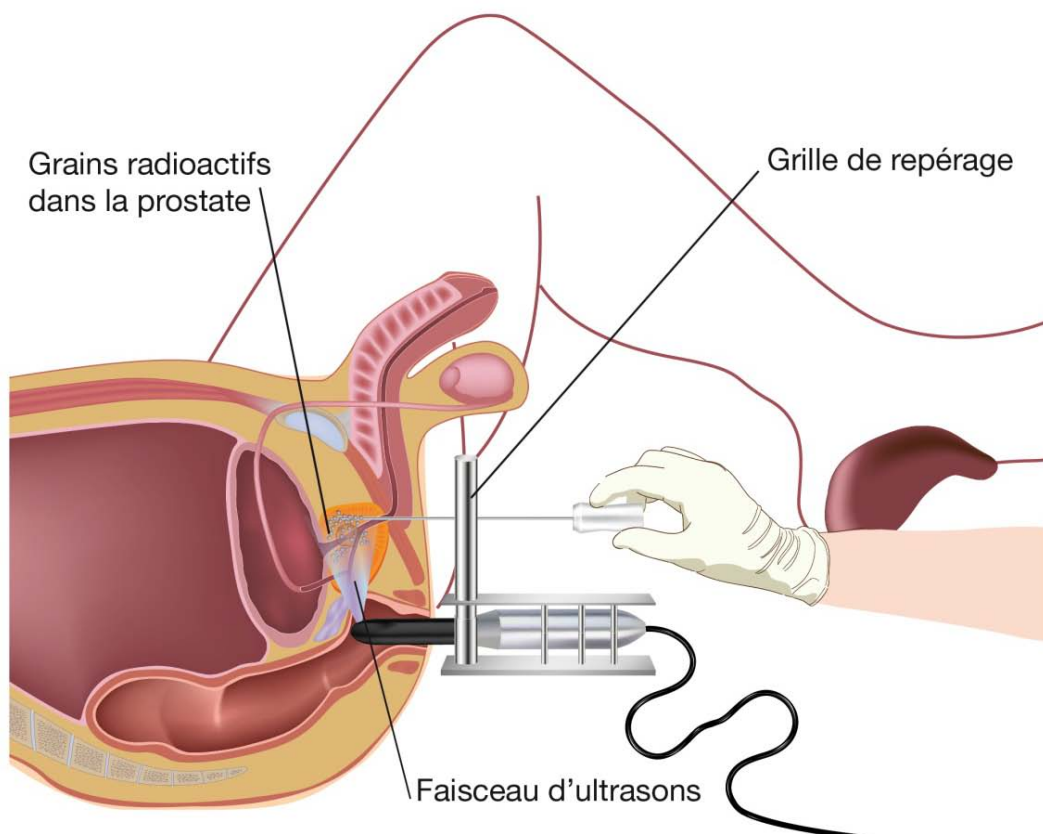


Figure 40 : Mise en place des grains radioactifs sous contrôle échographique

1.2. Techniques de radiothérapie

a. Matériel de traitement

a.1. Accélérateurs linéaire d'électrons

❖ Description et fonctionnement

L'énergie provenant d'une source électrique extérieure est stockée dans le modulateur. Le contrôle envoie un signal répétitif qui libère cette énergie à intervalles réguliers (fréquence de 50 à 200 Hz). On a des pulses d'énergie de quelques microsecondes qui sont envoyés vers la source hyperfréquence (klystron ou magnétron) et vers le canon à électrons.

Après injection, les électrons sont regroupés et accélérés à l'énergie requise.

Le contrôle automatique de fréquence (CAF) permet de maintenir celle-ci à la fréquence de résonance de la structure.

Le système de guide d'onde transporte l'onde hyperfréquence depuis la source vers la section accélératrice. Après leur accélération dans la section, les électrons sont déviés de 90° ou de 270° pour pouvoir atteindre la tête d'irradiation.

La tête de traitement contient un certain nombre de sous-éléments (Figure 41):

- Une cible de tungstène utilisée lors des traitements par rayons X. Les électrons sont alors complètement arrêtés par la cible et produisent des rayons X de freinage;
- Un collimateur primaire circulaire.
- Un filtre égalisateur pour homogénéiser le faisceau de rayons X.
- Des diffuseurs escamotables qui permettent d'obtenir un champ homogène lors des traitements par faisceaux d'électrons. Sur certains accélérateurs, ces diffuseurs sont remplacés par un balayage des électrons à partir de champs magnétiques variables.
- Un ensemble de deux chambres d'ionisation à transmission indépendante qui autorise une double mesure de la dose délivrée ainsi que la vérification de la symétrie du faisceau.
- Un collimateur secondaire variable qui délimite la taille des champs de traitement. Il

est constitué de mâchoires mobiles. Ces mâchoires peuvent être indépendantes et autorisent la réalisation de champs asymétriques. Les dernières générations intègrent des collimateurs multilames, qui permettent la réalisation directe de champs de formes quelconque.

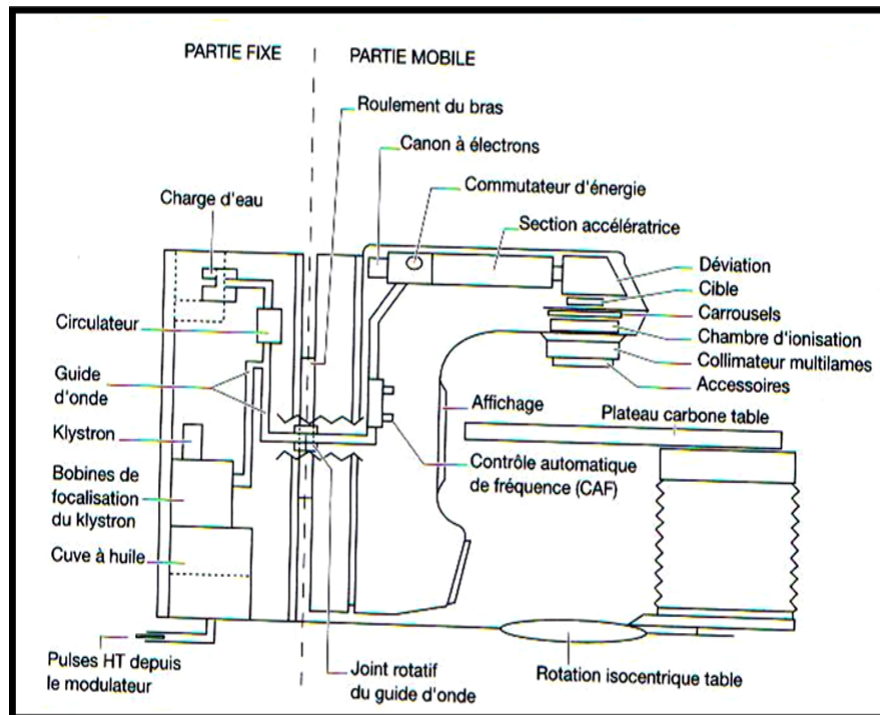


Figure 41 : Coupe d'un accélérateur d'électrons

a.2. Dernières évolutions

❖ Multilames

Jusqu'à l'avènement des collimateurs multilames, les accélérateurs ne pouvaient produire que des champs de forme rectangulaire. Les champs de traitement nécessitant des formes complexes et adaptées à la morphologie des volumes cibles et des organes à protéger devaient utiliser des caches focalisés personnalisés. Un collimateur multilame est constitué de lames parallèles dont chacune est commandée par un moteur et peut se déplacer de manière indépendante. Les lames se chevauchent de manière à réduire le rayonnement de fuite.

La technologie évolue rapidement et le nombre de lames peut aller aujourd'hui jusqu'à 120 avec une résolution des lames de 5 mm dans la partie centrale du champ.

Intérêts du collimateur multilame :

- Il remplace les caches personnalisés avec pour avantage:
- Une meilleure définition des champs traités en éliminant les imprécisions manuelles produites lors de la fabrication des caches;
- Une meilleure protection des parties cachées (transmission inférieure à 5 %)

❖ Imagerie portale

L'arrivée des collimateurs multilame équipant les accélérateurs linéaires et l'importation des images (scanographies et IRM) sur les consoles informatiques dédiées à la planification et à l'optimisation des traitements, constitue les dernières évolutions technologiques en radiothérapie. Ces améliorations ont abouti à des modifications dans la conception du traitement de radiothérapie, imposant notamment la technique conformationnelle et la précision qu'elle implique.

Les systèmes d'imagerie portale sont constitués d'un détecteur qui vient se placer à la sortie du faisceau de traitement et d'un système informatique qui permet de numériser puis de transférer les images ainsi acquises.

Les premiers systèmes utilisent un écran fluorescent constitué d'oxysulfite de gadolinium (Gd_2O_2S). Les photons de fluorescence produits sont dirigés à l'aide d'un miroir vers une caméra située en dehors du champ d'irradiation.

Un dispositif moins volumineux a été utilisé par la suite: le système de détection est alors formé d'une matrice de chambres d'ionisation remplie d'un liquide organique qui constitue un détecteur très efficace de rayons X.

Enfin, actuellement, les systèmes d'imagerie portale dits de «Silicium amorphe » associent une détection classique des rayons X de type scintillateur ou de type conducteur avec une matrice de lecture de grande taille constituée de silicium. La matrice de lecture est formée

généralement de photodiodes et permet après récupération des charges par des amplificateurs et multiplexage, la création d'une image de qualité pour une dose faible au patient.

Avantages de l'imagerie portale sur le contrôle classique par film radiologique:

- Pas de développement consommateur de temps.
- Images en temps réel et intégration directe dans les réseaux d'images, alors qu'un film nécessite d'être développé puis numérisé par des dispositifs annexes. Cette intégration facilite la comparaison avec les images fluoroscopiques en provenance du simulateur ou les DRR (Digitally Reconstructed Radiograph) en provenance des consoles de dosimétrie.

L'imagerie portale est ainsi un outil indispensable à la multiplication des contrôles de positionnement du patient en radiothérapie conformationnelle et en radiothérapie par modulation d'intensité.

a.3. Appareils desimulation

❖ Simulateur classique

La préparation d'une radiothérapie est une opération complexe comportant une étape de simulation qui peut être effectuée, soit sur une console de simulation virtuelle à partir d'images scanner, soit sur un simulateur.

Le simulateur est un appareil qui possède toutes les caractéristiques mécaniques et géométriques d'un appareil de radiothérapie, le faisceau étant remplacé par un faisceau de radiodiagnostic. Cet appareil permet de déterminer:

- La position du patient telle qu'elle sera lors du traitement. Elle doit être la plus confortable possible afin d'éviter tout mouvement du malade, les mêmes accessoires de contention sont utilisés afin d'obtenir un positionnement précis et reproductible.
- Les faisceaux de traitement à l'aide de la radioscopie, le médecin peut visualiser la

région à traiter et ainsi déterminer l'incidence et les autres caractéristiques géométriques des faisceaux d'irradiation. Ceci n'est réalisable que pour les traitements les plus simples;

- Le marquage à la peau de l'isocentre du traitement et des points d'entrée des faisceaux d'irradiation.

Lors de la simulation, des clichés radiographiques matérialisant les champs de traitement sont réalisés. Ces clichés font référence et sont comparés aux images de contrôle effectuées avant la première séance afin de valider le traitement. Enfin, le simulateur est souvent utilisé pour contrôler, avant le traitement, les faisceaux d'irradiation déterminés à partir d'une simulation virtuelle.

Déscription et fonctionnement:

Un simulateur possède les équipements suivants:

- Un tube à rayons X ayant des caractéristiques adaptées à son utilisation en radiothérapie.
- Un équipement de fluoroscopie.
- Un système de radiographie par film argentique.
- Un bras isocentrique et un collimateur dont les caractéristiques mécaniques et géométriques sont identiques à celles des appareils de traitement utilisés dans le service.
- Une table dont les caractéristiques sont proches de la table utilisée en traitement.

De plus, la salle de simulation doit être équipée:

- d'un conformateur manuel ou informatisé.
- des accessoires de contention utilisés à chaque poste de traitement;
- d'un système de centrage par lasers.

Les simulateurs les plus récents sont entièrement informatisés. Grâce à un système de recopie très performant, les mouvements de tous les éléments du simulateur se font avec une précision millimétrique. Ils intègrent souvent un système de numérisation des images fluoroscopiques. Le transfert de ces images est assuré par une liaison simple au format DICOM vers les appareils de traitement ou tout autre périphérique utilisant le même standard.

Les simulateurs peuvent également être équipés d'un dispositif de tomographie numérique.

Ils permettent l'acquisition de coupes tomographiques en position réelle de traitement. Le diamètre utilisable est plus important que celui des scanners.

Ils peuvent aider à simuler certains traitements difficiles à mettre en place dans un tunnel de scanner, cependant, le nombre de coupes tomographiques limité (quelques coupes) fait que l'utilisation de cet appareil est réservée à certaines localisations.

❖ Scanneur-simulateur

Avec l'avènement des appareils d'imagerie médicale (scanners, IRM) et grâce à l'évolution considérable de la puissance des systèmes informatiques, la plupart des traitements de radiothérapie sont réalisés à partir de simulations virtuelles. Il s'agit de simulations effectuées sans présence du patient. Les données anatomiques sont acquises à partir d'un examen scanographique réalisé en position de traitement. Les images sont transférées via un réseau informatique vers la console de dosimétrie. Le radiothérapeute dessine les contours du volume cible et des organes à risque directement sur coupes scanographiques transverses.

Grâce aux évolutions des systèmes de planification dosimétrique, nous pouvons réaliser des dosimétries en trois dimensions et travailler sur des DRR qui sont des images radiographiques reconstruites à partir d'images scanographiques. La visualisation des structures internes sur les DRR et BEV (Beam's Eye View) permet d'optimiser le plan de traitement en délivrant le maximum de la dose à la tumeur tout en minimisant la dose aux tissus sains et organes à risque environnants. Lors des simulations virtuelles, les DRR remplacent les clichés radiographiques obtenus lors d'une simulation classique.

Le contrôle des faisceaux d'irradiation est ensuite réalisé soit avec un simulateur soit avec un appareil de traitement équipé d'un système d'imagerie portale. Les DRR sont comparées aux clichés radiographiques ou aux images fluoroscopiques.

Les scanners peuvent être installés dans les services de radiothérapie ou dans les services de radiologie. Dans les deux cas le transfert des images se fait par le réseau informatique.

Des scanners permettant à la fois l'acquisition des images, la détermination virtuelle des faisceaux d'irradiation et le marquage à la peau avant traitement commencent à faire leur apparition dans les unités de radiothérapie; ce sont des scanners-simulateur.

Ces derniers possèdent des caractéristiques et équipements spécifiques:

- Le tunnel du scanner est souvent plus large et permet ainsi la réalisation d'examens en position de traitement quelquefois impossible à effectuer avec des scanners classiques;
- Un système de repérage par lasers permet le marquage à la peau de l'isocentre et des points d'entrée des faisceaux.
- Une console de simulation virtuelle intégrée permet la simulation directe du traitement grâce aux DRR.
- Le simulateur-scanner permet de générer des DRR et BEV pour des géométries impossibles à réaliser avec un simulateur classique comme par exemple certains faisceaux obliques ou avec rotation de table.

Les scanners-simulateurs associent ainsi dans un même appareil tous les équipements nécessaires à la réalisation de simulations virtuelles.



Figure 42. Scanner simulateur du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI

b. Plan du traitement

La mise en œuvre de la radiothérapie conformationnelle est une opération complexe, dont les principales étapes comporte:

- L'acquisition des données anatomiques
- Définition des volumes cibles et des organes arisque
- La définition des faisceaux
- Le calcul et l'optimisation de la distribution de dose
- L'exécution et le contrôle du traitement

b.1. Acquisition des données anatomiques

C'est la première étape de la réalisation de l'irradiation. Elle exige une contention pour que la position du patient soit maintenue pendant toute la durée du traitement.

Cette reproductibilité de la position de traitement est de mieux en mieux réalisée grâce à une avancée notable des moyens de contention et ses systèmes d'immobilisation, qui ne cessent de s'améliorer tant sur le plan du matériaux utilisés que sur le plan de l'esthétique et du confort.

❖ Préparation du malade

Le patient et éventuellement ses proches sont informés des différents temps de préparation et de réalisation du traitement.

Une information adaptée est fournie concernant la justification du traitement et ses effets secondaires attendus immédiats et différés.

❖ Position de traitement et contention

La position doit être confortable et reproductible, ainsi il est recommandé:

- Position en décubitus dorsal, bras croisés sur la poitrine.
- Contention: cales sous les genoux et sous les pieds.

b.2. Définition des volumes cibles et des organes à risques

❖ Prostate en place

Le volume macroscopique (GTV): le volume tumoral macroscopique correspond dans ce cas à la prostate considérée comme un «GTV» adapté aux données de l'examen clinique et aux données de l'imagerie.

Le volume anatomo-clinique (CTV): Les volumes cibles anatomo-cliniques tiennent compte, suivant les tables de risque en vigueur, de la probabilité: d'extension extra capsulaire, d'infiltration des vésicules séminales, d'envahissement des ganglions pelviens, en tenant compte de l'histoire naturelle de la maladie.

CTV Tumeur ou CTV T:

- Selon le Consensus de l'EORTC, il est défini en fonction des groupes pronostiques:
- Faible risque : prostate seule

- Risque intermédiaire : prostate +1 cm proximal desVS
- Haut risque : prostate +2 cm proximal desVS

CTV ganglionnaire ou CTVN:

- Obturatrices
- Iliquesinternes
- Iliquesexternes

L'inclusion des ganglions dans le CTV tient compte du risque de leur atteinte. Ce risque est calculé selon la formule de Mac Roach;

Formule de Mac Roach: $(2/3 \text{ PSA}) [(Gleason - 6) \times 10]$

Si le score <15%, le risque est faible.

Si le score est compris entre 15%–35% le risque est intermédiaire.

Le haut risque correspond à un score >35%.

Volume cible planifié (PTV): les marges de sécurité intègrent les données précédentes et l'incertitude de positionnement du patient et de la prostate dont l'estimation tient compte des moyens mis en place pour les réduire.

Selon Le Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Genitales (GETUG) les marges sont de 10 mm en avant, latéralement, vers le haut et vers le bas, 5 mm en arrière autour du CTV T et 10mm autour du CTVN.

❖ Après prostatectomie radicale

CTV loge prostatique:

En avant: 5–10 mm en avant apex vésical, suit symphyse pubienne

En arrière: au contact du rectum (aponévrose de Denonvilliers)

En haut: le col vésical

En bas: doit prendre l'anastomose ++ mais épargne le bulbe

Latéralement: jusqu' aux lames sacro-recto-génito-pubiennes (ne doit pas les dépasser ni prendre muscles Obturateurs), mais inclut les bandelettesvasculonerveuses.

Les vésicules séminales seront incluses dans leCTV

- Au moins les deux premiers centimètres sienvahies.
- Si non envahies après examen anatomopathologique, à inclure si facteurs pronostic péjoratifs (nombre de biopsies positives, Gleason > 7, PSA élevé > 10)

Le CTV ganglionnaire comprenant les ganglions ilio- obturateurs et jusqu' à la bifurcation des iliaques internes – externes sera inclut:

- Si curage non fait ouincomplet
- Pour les patients hauts risques dans certains groupe de travail.

Ces niveaux de dose doivent être appliqués en intégrant les comorbidités présentées par le patient et les traitements associés qui peuvent majorer le risque decomplications.

❖ Rectum

Segment d'intestin qui part du canal anal (exclu) à la jonction rectosigmoïdienne située à la verticale du promontoire, mesurant en moyenne 15 cm de long. Par convention, c'est la paroi rectale, mesurant 5 mm d'épaisseur, qui est contourée et son volume qui est pris en compte pour déterminer les contraintes dedoses.

- La dose de 74 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 5% du volume rectal: $V_{74} \leq 5\%$.
- La dose de 70 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume rectal: $V_{70} \leq 25\%$.
- La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume rectal: $V_{60} \leq 50\%$.
- Dose maximale de 60 Gy au niveau de la totalité de la circonférence rectal.

❖ Vessie

Par convention c'est la paroi vésicale qui estcontourée, mesurant 7mm d'épaisseur:

- La dose de 70 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume vésical: $V_{70} \leq 25\%$.

- La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume vésical: $V_{60} \leq 50\%$.

❖ Intestin grêle

C'est un organe extrêmement mobile d'un jour sur l'autre et souvent difficile à visualiser et contourner sur les scanographies de dosimétrie.

- Dose maximale de 50 Gy dans quelques dizaines de cm^3 .
- Sur un grand volume, il est recommandé de ne pas dépasser 40Gy.

❖ Canal anal

- Il risque de recevoir une contribution de dose importante
- C'est un organe à contourner et dose reçue doit être documentée.

❖ Têtes, cols fémoraux et grands trochanters

La dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10% d'un volume osseux contourné par convention du sommet des têtes fémorales au petit trochanter exclu ($V_{50} \leq 10\%$).

b.3. Planification du traitement

- ❖ Radiothérapie conformationnelle 3 dimensions
- ❖ Acquisition des données anatomiques (figure 44) :

Scanner en position de traitement, vessie pleine, réalisant des coupes jointives de 3 mm étendue de L3-L4 au tiers supérieur de la diaphyse fémorale.

Injection de produit de contraste, avec réalisation d'un temps artériel, et d'un temps tardif pour l'opacification de la vessie.

Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient ou sur la contention, qui a pu être établi préalablement au simulateur.

Fusion éventuelle avec d'autres imageries diagnostiques comme l'imagerie par resonance magnétique qui permet de repérer l'apexprostatique.

- Transfert des données sur une console de contourage.
- Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, Organes à risque) et des marges de sécurité.
- Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation.
 - Choix de l'énergie des photons: $\geq 10\text{MV}$
 - Choix des faisceaux: 4 – 5 ou 6 faisceaux.
 - Protection des organes à risque par caches personnalisés et/ou collimateur multilame: utilisation de la fonction BeamEyeView (BEV) du TPS.
 - Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
 - Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux organes à risque.
- Étude dosimétrique et représentation graphique des doses
- Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS, au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.
- Calcul des histogrammes dose-volume.
- Calcul des unités moniteurs. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.
- Validation et visa du plan de traitement, conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.
- Transfert des paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification.

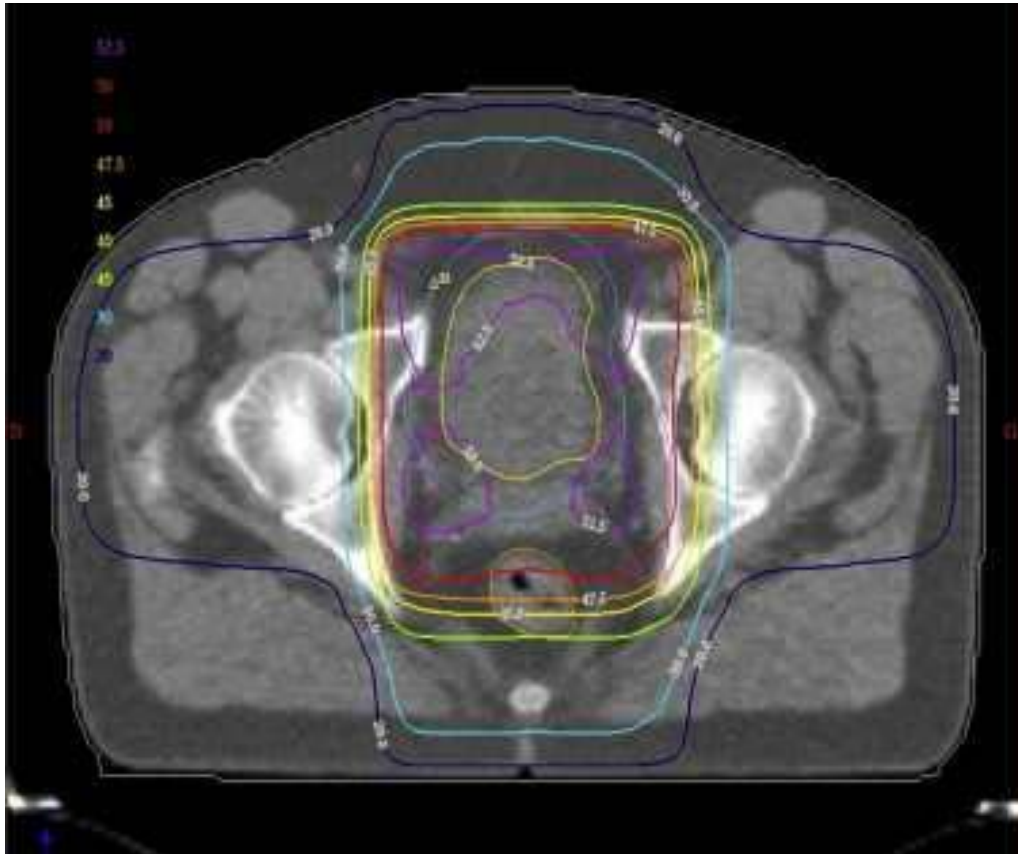


Figure 43: Représentation graphique des doses

❖ Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Les étapes de la conduite du traitement sont superposables à celles de la radiothérapie conformationnelle 3D avec comme particularités spécifiques:

- Radiothérapie dynamique
- Faisceaux variables avec le temps
- Collimation multilames statique ou dynamique mais surtout elle comporte un système logiciel de dosimétrie inverse, avec la définition de contraintes:
 - Dose minimale reçue par le PTV = 78Gy
 - Dose maximale reçue par le rectum = 76Gy

b.4. Dose (TableauXIV)

❖ Radiothérapie exclusive

PTV 1 (pelvis)	: 46Gy
PTV 2 (prostate+vésicules séminales+marges)	: 54Gy
PTV3 (prostate+marges)	: 66Gy
PTV 4 (prostate sans marges sur le rectum)	: 72 à 76Gy

❖ Radiothérapie post-opératoire

PTV1 (la loge prostatique): 66Gy

Tableau XIV: Récapitulatif des doses prescrites aux différents volumes cibles

Volumes cibles Radiothérapie	PTV1 (pelvis ou loge prostatique)	PTV2 (prostate+ vésicules séminales+marges)	PTV3 (prostate + marges)	PTV4 (prostate sans marge sur le rectum)
Radiothérapie exclusive	46Gy	54Gy	66Gy	72-76Gy
Radiothérapie post-opératoire	66Gy	-	-	-

b.5. Fractionnement-étalement

1.8Gy-2Gy/séance, 5 séances/semaine

b.6. Déroulement et contrôle du traitement

❖ Mise en place sous l'appareil de traitement

Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement

- Installation en salle de traitement: mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation du traitement.
- Utilisation du système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/Y/Z, distance source/axe/peau).
- Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.

❖ Contrôle de la balistique parimagerie

- Les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, de façon hebdomadaire par la suite, et à chaque modification du traitement.
- La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou modification de faisceau.
- Le contrôle du positionnement du patient et de l'isocentre se fait habituellement grâce à deux clichés orthogonaux.
- Des structures de référence sont identifiées pour calculer la déviation par rapport au plan de référence, et la corriger en fonction de la marge d'incertitude tolérée, qui est de 5 mm.
- La dose résultante des imageries de contrôle doit être prise en compte dans la prescription et le compte rendu de l'irradiation.

b.7. Délivrance du traitement

- Surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs(trices) (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire).
- Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.

Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur fiche, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin:

- Enregistrement des toxicités aiguës, selon une échelle internationale validée et datée, modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la toxicité et la réponse tumorale, traitement médical des effets secondaires.

b.8. Compte rendu de fin de traitement

Consultation de fin de traitement par l'oncologue radiothérapeute comprenant:

- Contrôle de la fiche technique et archivage des éléments permettant de reconstituer les doses délivrées au cours du traitement, y compris aux organes à risque concernés par l'irradiation.
- Ajustement et enregistrement des prises médicamenteuses.
- Prévision des consultations post-thérapeutiques et des examens complémentaires.

c. Curithérapie

Mise en place de sources radioactives dans le parenchyme prostatique (en périphérie) par voie transpérinéale sous contrôle échographique. Les implants utilisés sont de l'iode 125 ou du palladium 103 avec une demi-vie respective de 50 et 17 jours. Le traitement est pratiqué sous anesthésie générale chez un patient sondé. Ce traitement doit être réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant : urologues, radiothérapeute et physiciens (125).

L'ablation de la sonde urinaire se fait à j1 et la sortie après la première miction, en ayant pris soin de donner au patient les recommandations d'usage concernant la radio-protection et après l'avoir informé des effets secondaires éventuels (125).

L'objectif dosimétrique est de délivrer au volume cible anatomoclinique (CTV) une dose supérieure à 145 Gy en six à huit mois (équivalent biologique d'une dose de 70 Gy délivrée par radiothérapie externe en 35 fractions et sept semaines). Les contraintes aux organes sensibles varient selon les équipes, mais reposent sur la dose à l'urètre (30% de l'urètre doit recevoir moins de 240 Gy) et la dose à la paroi rectale (moins de 1,6 cc recevant moins de 160 à 180 Gy).

2. Données de la littérature

2.1. Radiothérapie externe

a. Radiothérapie exclusive du cancer de la prostate

La radiothérapie exclusive constitue une arme thérapeutique majeure dans le traitement

des formes localisées du cancer de la prostate. Cependant l'apparition des complications tardives est un facteur limitant de la dose délivrée au volume cible et est sans doute lié au volume des tissus sain irradiés. La radiothérapie conformationnelle permet de délivrer une dose importante au volume cible tout en diminuant le volume rectale et vésical irradié. Ainsi DEARNALEY a comparé dans une étude randomisée une technique conformationnelle avec une technique conventionnelle à la dose de 64 Gy:

L'objectif de l'essai a été de comparer la toxicité tardive des 2 techniques, ainsi 114 patients ont reçu une radiothérapie conformationnelle et 111 ont reçu une radiothérapie conventionnelle.

Il n'y a pas de différence significative concernant la toxicité vésicale, cependant la toxicité rectale a été un facteur déterminant et limitant ainsi 56% des patients dans le bras radiothérapie conventionnelle ont présenté une rectite grade 1 par contre 37% dans le bras radiothérapie conformationnelle ($p=0,004$) et 12% vs 3% pour le grade ≥ 2 . (Figure 44)

Aucune différence significative n'est observée concernant le control local ou la survie globale. (Figure.46)(58).

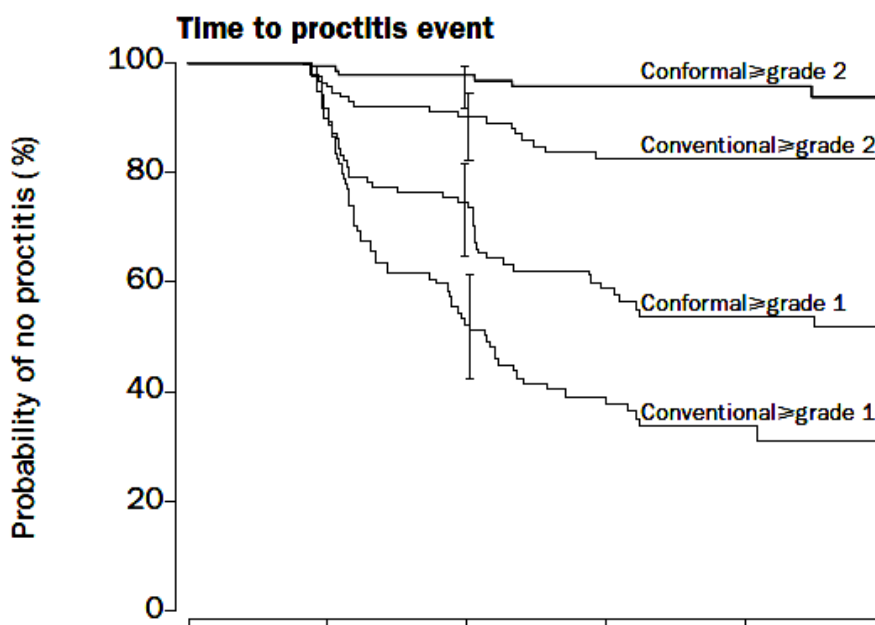


Figure 44: Courbe montrant une différence significative entre les deux techniques en terme de toxicité rectal tardive(58).

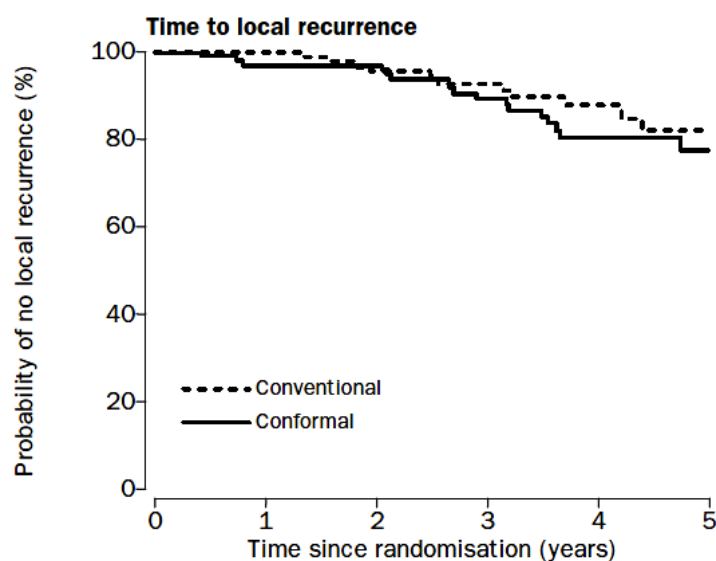


Figure 45: Courbe de survie sans progression (DFS) montrant qu'il n'existe pas de différence significative entre radiothérapie conventionnelle en 2D et radiothérapie conformationnelle 3D (58).

b. Radiothérapie de la loge prostatique

La prostatectomie radicale reste actuellement un des traitements standard du cancer de la prostate localisé. Cependant, 30% environ des cancers de stade pT1 ou pT2 rechuteront dans les cinq ans, soit sous forme purement biochimique, soit dans un tiers des cas sous forme métastatique(70,71,72,73).

Le risque de récurrence après chirurgie est lié au stade clinique, au degré de différenciation histologique, à la concentration sérique préopératoire de PSA, et bien entendu à l'atteinte des tranches de section. Des algorithmes ont été proposés pour définir des groupes à risque plus ou moins élevé de récurrence.

De nombreuses études non randomisées suggèrent une efficacité de la radiothérapie, soit en situation de rattrapage, c'est-à-dire intervenant au moment de la réascension du PSA, soit en situation adjuvante, c'est-à-dire immédiatement après la chirurgie radicale(71,74) . En revanche, la radiothérapie délivrée au stade de la récurrence clinique ne permet un contrôle de la maladie que dans 20 à 30% des cas, même si le contrôle local est obtenu dans 90 % des cas.

b.1 Radiothérapie adjuvante

KUPELIAN et al.(75) ont isolé un sous-groupe de cancers à risque élevé de rechute locale à partir d'une cohorte de 423cas.

Les facteurs prédictifs retenus sont une concentration sérique préopératoire de PSA de plus de 10 ng/ml ($p = 0,005$), un score de Gleason supérieur à 6 ($p = 0,002$) et une atteinte des tranches de section ($p = 0,001$). Ces facteurs sont ceux retrouvés par Walsh ou Gonzalez et al en 2004 (76,77). Globalement, 60% des cancers classés pT3 rechuteront dans les cinq ans après la prostatectomie sans traitement complémentaire

ZIETMAN et al rapportent un taux de survie sans maladie à cinq ans de 73% lorsque le cancer est classé T3 et n'envahissant pas les vésicules séminales, 43% dans le cas contraire (78). L'essai 22911 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a inclus 1005 patients de 1992 à 2001 porteurs de cancer classé pT3 avec stratification sur l'état de la capsule et/ou envahissement des vésicules séminales (79). Les patients étaient randomisés entre une radiothérapie adjuvante de 60 Gy et la surveillance avec une radiothérapie aux mêmes doses au moment de la rechute biochimique.

Avec un recul médian de cinq ans, le taux de survie sans rechute biochimique était significativement meilleur dans le groupe irradié (respectivement 52,6% [intervalle de confiance à 98%: 46,6–58,5] et 74,0% [68,7–79,3], $p < 0,0001$). Le taux de survie sans rechute clinique était aussi significativement amélioré ($p < 0,0009$). La toxicité tardive de grade 2 ou 3 était significativement plus fréquente dans le groupe irradié ($p = 0,0005$), mais la toxicité sévère (grades 3–4) s'est avérée rare, avec un taux de risque à cinq ans de 2,6% dans le groupe surveillance et de 4,2% dans le groupe irradié ($p = 0,07$).

Enfin, comme dans l'étude de Morris et al (80), qui a randomisé 88 patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale en 2 bras, radiothérapie immédiate versus radiothérapie différée, la toxicité observée dans le bras radiothérapie immédiate a été minime (moins de 5% d'effets de grade 3)(tableau XV).

Tableau XV : Comparaison des différentes toxicités induites par la radiothérapie adjuvante versus radiothérapie de rattrapage selon l'étude de Morris et Al (80)

complications		Patients traités par radiothérapie adjuvante		Patients traités par radiothérapie de	
		Pre-radiothérapie %	Post-radiothérapie %	Pre-radiothérapie %	Post-radiothérapie %
Continence	Total	28	65	65	71
	Grade 1-2	37	15	17	20
	Grade 3	28	15	12	6
	Non spécifié	7	5	6	6
Impuissance	Total	0	0	6	2
	Erections	8	8	10	17
	Impuissance	62	62	56	56
	Non spécifié	30	30	27	25
Rectorragie	Non	90	90	94	92
	Grade 1-2	5	5	4	8
	Non spécifié	5	5	2	0
Hématurie	Non	98	98	98	90
	Microscopique	0	0	0	2
	Macroscopique	0	0	0	6
	Non spécifié	2	2	2	2
Sténose uréthrale	Non	93	93	98	90
	Oui	5	5	0	6
	Non spécifié	2	2	2	4

Le risque de récurrence après prostatectomie radicale est directement lié au stade clinique, au score de Gleason et à la qualité de l'exérèse.

Il y a de forts arguments en faveur d'une radiothérapie adjuvante dans les cancers à haut risque. L'essai 22 911 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer est le seul à ce jour à avoir démontré un bénéfice sur la survie sans récurrence biochimique et clinique à 5 ans.

b.2 Radiothérapie différée ou de rattrapage

Cette radiothérapie de rattrapage a fait l'objet d'une conférence de consensus organisée par l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (81) , elle doit débiter avec une concentration sérique de PSA inférieure ou égale à 1,5mg/ml.

ANSCHER et al. ont pour leur part recommandé jusqu'à 2,5 mg/ml (82). La dose recommandée est de 66 Gy, des résultats inférieurs ont été rapportés par la même équipe avec une dose de l'ordre de 60 Gy. Globalement, la radiothérapie de rattrapage permet une réponse biochimique complète dans 60% des cas avec des doses supérieures ou égales à 65Gy.

La toxicité est toujours restée mineure dans ces series (81,82,83,84,85,86).

Enfin, l'Association française des urologues et le groupe d'étude des tumeurs urogénitales ont lancé une étude randomisée fin 2005 testant l'apport d'un androgène périphérique ajouté à une radiothérapie de rattrapage, il s'agit d'une étude à deux bras (radiothérapie de 66 Gy contre radiothérapie de 66 Gy et hormonothérapie courte).

Les patients ont été stratifiés en fonction des facteurs de risque habituels (concentration sérique de PSA, score de Gleason, atteinte des vésicules séminales) plus sur le temps de doublement de la concentration sérique de PSA.

Au total, si l'essai 22991 de l'EORTC a confirmé l'intérêt de la radiothérapie adjuvante pour les cancers de stade pT3 N0 (ou pT2 N0R1), la radiothérapie de rattrapage garde son intérêt pour les récives biochimiques précoces ou à temps de doublement lent (en général inférieur à six mois). Le cas de figure représente tout de même environ 20% des cancers classés pT2 N0R0 et la moitié de ceux classés pT3 jusqu'à ce que la radiothérapie adjuvante devienne un standard.(figure 47).

Cette situation répond à des critères précis (87):

- Rémission après la chirurgie : le critère retenu par l'Association française des urologues (AFU) est un PSA indétectable trois mois après l'intervention ou une concentration sérique inférieure à 0,06 µg/ml avec les tests hypersensibles;
- Augmentation de la concentration sérique de PSA sur trois dosages successifs (critère

de l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO) à un mois d'intervalle;

- Le bilan d'extension comprend une scanographie pelvienne.

La scintigraphie osseuse et la TEP ne sont pas nécessaires si la concentration sérique de PSA est inférieure à 1 ng/ml (critère de l'AFU).

Après une récurrence biochimique, le taux de risque de dissémination métastatique à distance est de 60% et celui de décéder du cancer dans les dix ans de 20%. Lorsqu'il y a des facteurs de risque (score de Gleason ≥ 8 et/ou temps de doublement ≤ 10 mois), la durée médiane de survie sans récurrence métastatique est de trois ans, celle de survie globale de cinq ans (88).

STEPHENSON et al. ont récemment proposé un nomogramme permettant d'évaluer les chances de réussite de la radiothérapie de rattrapage. La concentration sérique de PSA avant la radiothérapie est le facteur prédictif le plus puissant : 50% des patients ayant une concentration sérique de PSA inférieure ou égale à 0,5 ng/ml seront en vie sans progression clinique ou biochimique à six ans contre 26% lorsque la concentration sérique de PSA est supérieure (89).

Ces taux sont ceux rapportés par ANSCHER et al. et STEPHENSON et al. (82,90) ayant abouti à la conférence de consensus de l'ASTRO (91). La recommandation est de débiter la radiothérapie avant une concentration de 1,5 ng/ml, Anscher et al. augmentent la limite jusqu'à 2,5ng/ml.

Parmi les autres facteurs de réussite d'une radiothérapie de rattrapage, on retrouve les facteurs habituels de temps de doublement de la concentration sérique de PSA supérieur à 12 mois, une atteinte des tranches de section chirurgicales, l'absence d'envahissement des vésicules séminales, un score de Gleason inférieur à 7 et l'absence d'envahissement ganglionnaire lors de la prostatectomie radicale (92).

Tableau XVI : Les principaux essais ayant comparé radiothérapie adjuvante et radiothérapie de rattrapage (79)

Auteurs	Nombres	Suivi	Taux de Survie sans récurrence biologique	Facteurs pronostiques favorables
EORTC 229	1005	60	74%(adjuvante) à 5 ans . 53%(rattrapage) à 5 ans.	PSA post-opératoire $\leq 0,2$ ng/ml pas de atteinte des tranches de section chirurgicales
Catton et al	113	44	74%(adjuvante) à 5 ans . 53%(rattrapage) à 5 ans.	Pre-radiothérapie PSA <7 ,score de Gleason <7
Kalapurakal et al	76	36	86%(adjuvante) à 5 ans . 57%(rattrapage) à 5 ans.	Pas d'envahissement des vésicules séminales (adjuvante),S.Gleason <4(rattrapage)
Morris et al	88	31	81%(adjuvante) à 3 ans . 48%(rattrapage) à 3 ans.	Radiothérapie adjuvante
Pacholke et al	163	70	80%(adjuvante) à 5 ans . 66%(rattrapage) à 5 ans.	Radiothérapie adjuvante, pas d'envahissement des vésicules séminales. Pas d'hormonothérapie
Taylor et al	146	68	88%(adjuvante) à 5 ans . 33%(rattrapage) à 5 ans.	Radiothérapie adjuvante, pas d'envahissement des vésicules séminales
Hagan et al	157	53	82%(adjuvante) à 5 ans . 50%(rattrapage) à 5 ans.	PSA pre-radiothérapie <1 ng/ml

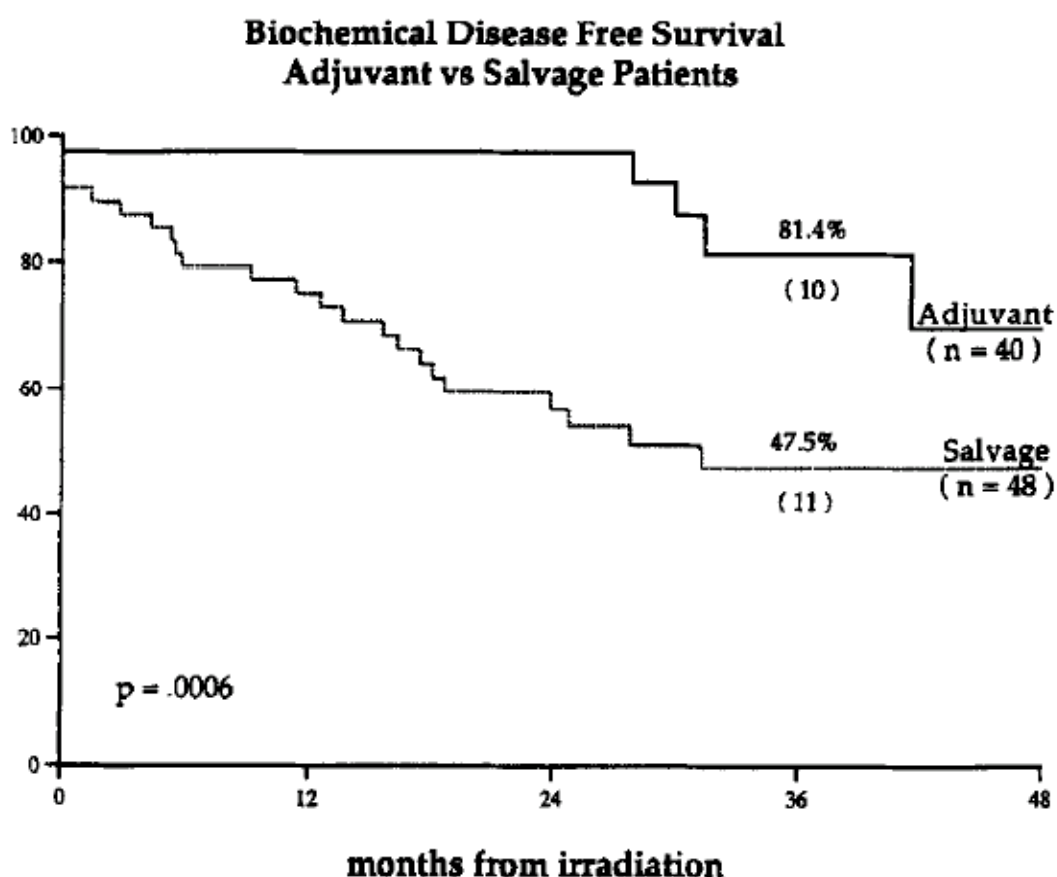


Figure 46: Taux de survie sans rechute biochimique montrant la supériorité de la radiothérapie adjuvante immédiate versus la radiothérapie de rattrapage.(80)

L'indication de la radiothérapie de rattrapage reposait sur les craintes de complication digestives ou urinaire. Ces craintes ont été balayées par des essais randomisés, comme l'essai de l'EORTC 22911.

Dans ces études, il n'a pas été observé de toxicité de grade 3 dans plus de 5% des cas (79). La dose recommandée est d'au minimum 64Gy.

Cependant, l'analyse de ces résultats regroupés montre qu'environ 50% des patients traités en situation de rattrapage vont avoir une réaugmentation secondaire de la concentration sérique de PSA signant l'échec du traitement local.

Il se pose donc actuellement la question d'une association hormonothérapie-radiothérapie.

c. Radiothérapie des aires ganglionnaires

Deux essais randomisés ont tenté de répondre à cette question. L'essai 01 du Gétug n'a pas permis de mettre en évidence le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire, mais il a inclus plus de 50 % de patients atteints de cancer avec un faible risque ganglionnaire. Dans l'essai du RTOG, le bénéfice de survie sans récurrence biochimique de l'irradiation ganglionnaire n'a été retrouvé que pour les patients ayant reçu une hormonothérapie néoadjuvante. Il faut cependant se rappeler que les deux essais randomisés mettant en évidence un bénéfice de survie de l'hormonothérapie comportaient une irradiation ganglionnaire. Au vu de ces deux essais, elle peut être proposée chez les patients atteints de cancer de pronostic défavorable, qui sont à haut risque d'atteinte ganglionnaire.

2.2. Association radiothérapie et hormonothérapie

La nature du traitement hormonal a été déterminée par différentes études menées en comparant les traitements disponibles :

- Oestrogènes seuls : ils ne sont pas utilisés en première intention et restent une option de seconde ligne.
- Castration chirurgicale : elle est un standard, efficace et économique mais irréversible et mal tolérée par les maladies.
- Analogues de la LHRH : il s'agit aujourd'hui du traitement « de référence » malgré l'absence d'avantage théorique vis-à-vis de la castration chirurgicale. En pratique, les analogues sont mieux supportés et leurs effets restent potentiellement réversibles.
- Anti-androgènes seuls : ils sont déconseillés en monothérapie chez les malades métastatiques, mais restent une option dans certains cas particuliers. Les anti-androgènes non stéroïdiens sont envisageables chez le sujet jeune avec un faible volume tumoral (PSA < 100).

a. Groupe à risque intermédiaire

La plupart des essais associant radiothérapie et hormonothérapie portent sur des patients à haut risque. Un essai randomisé dont la majorité de la population faisait partie du groupe intermédiaire a été publié (93).

En effet, les patients ont tous une lésion classée T1 ou T2, dont 15% seulement ont un score de Gleason élevé et 13% une valeur initiale de PSA entre 20 et 40 ng/ml. La radiothérapie était conformationnelle et délivrait 70 Gy sur le volume prostatique seul. La durée de l'hormonothérapie était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation). Malgré les faibles effectifs et le bon pronostic des patients, une différence significative ($p=0,04$) en termes de mortalité à 5 ans a été observée.

L'essai conclut donc qu'une hormonothérapie courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy peut améliorer la survie des patients du groupe intermédiaire.

Tableau XVII : Essai d'Hormonothérapie courte dans les groupes intermédiaires

	Radiothérapie conformationnelle 3D	Radiothérapie conformationnelle 3D + Hormonothérapie	P
Nombre de Patients	104	102	
PSA moyen (ng/ml)	11 (0.9–40)	11 (13–36)	
PSA 20–40 ng/ml	13%	12%	
Score Gleason 8–10	15%	14%	
Résultats à 5 ans			
DC par cancer de la prostate	6	0	0.02
Survie sans HTH. de	57%	82%	0.002
Survie brute	78%	88%	0.04

b. Groupe à haut risque

C'est le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Dans les études de phase III avec radiothérapie conformationnelle, le rôle favorable d'une hormonothérapie adjuvante est maintenu avec une

augmentation de la survie spécifique, de la survie sans métastase, de la survie sans progression, du contrôle local et de la survie globale (Niveau de preuve II) (94,95).

L'étude EORTC 22863, étudie l'effet d'une radiothérapie de 70 Gy contre celle de la même dose associée à un traitement hormono- supprimeur de 3 ans, montre après un suivi médian de 66 mois chez les patients T1-T2 ou les patients T3-T4 un avantage en survie sans récurrence clinique, en survie sans récurrence biologique et en survie sans métastase pour le bras avec traitement adjuvant. L'association ne semble bénéfique que chez les patients ayant les critères pronostiques les plus sévères : stade $\geq$ T2b, PSA $\geq$ 20 ng/ml et score de Gleason 3 à 8 (Niveau de preuve II). Pour la première fois, un avantage en survie globale a ainsi été observé (95).

Dans l'essai RTOG 85-31, il est intéressant de noter qu'une différence significative en termes de survie globale n'a été observée qu'au bout de 10 ans de suivi : à 5 ans, les survies globales des patients traités par radiothérapie exclusive ou par traitement combiné sont respectivement de 71% et de 76%, et à 10 ans de 38% et de 47% ($p=0,0043$) (96). En revanche, pour les patients avec un score de Les modalités de l'hormonothérapie et de la radiothérapie sont encore discutées.

La durée de l'hormonothérapie : deux essais randomisés ont comparé une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) ou longue (2 ou 3 ans). L'essai du RTOG 92-02 incluait les patients présentant un adénocarcinome prostatique T2c à T4, sans atteinte ganglionnaire clinique, avec un taux de PSA initial compris entre 2 à 150 ng/ml (97). Tous les patients recevaient une irradiation conventionnelle (pelvis : 45Gy ; prostate : 65 à 70 Gy). Les résultats à 5 ans montraient une amélioration significative, en faveur de l'hormonothérapie longue, de la survie sans récurrence (46,4% vs 28, 2%), de la survie spécifique (94,6% vs 91%) et du taux de métastases (11,5% vs 17%) sans bénéfice sur la survie globale (Figure 47). Pour les patients présentant un score de Gleason 8-10, le bénéfice de l'hormonothérapie prolongée est majeur, avec pour ce sous groupe, une survie statistiquement améliorée (à 5 ans : 81% vs 70,7% ; $p = 0,044$) .

L'essai EORTC 22863 inclut les patients présentant une lésion T2c-T4 ou N1-2, traités par une radiothérapie conventionnelle à la dose de 70 Gy (95); 970 patients ont été randomisés : les survies à 5 ans sont respectivement de 85,3% et 80,6% ($p=0,02$), en faveur de

l'hormonothérapie longue (Figure 48).

Une hormonothérapie adjuvante prolongée est bénéfique au patient à haut risque (stade > à T2, PSA > à 20 ng/ml, score de Gleason > à 7) (Niveau de preuve II). Ceci est particulièrement vrai pour les patients présentant un score de Gleason 3 à 8 (Niveau de preuve I).

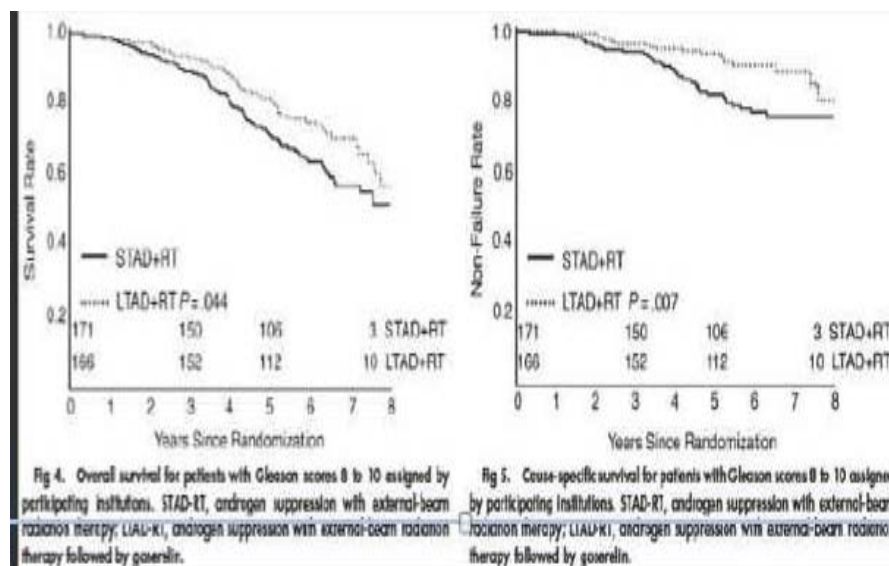


Figure 47: Essai RTOG 92.02 : bénéfice en terme de survie globale à 5ans (97)

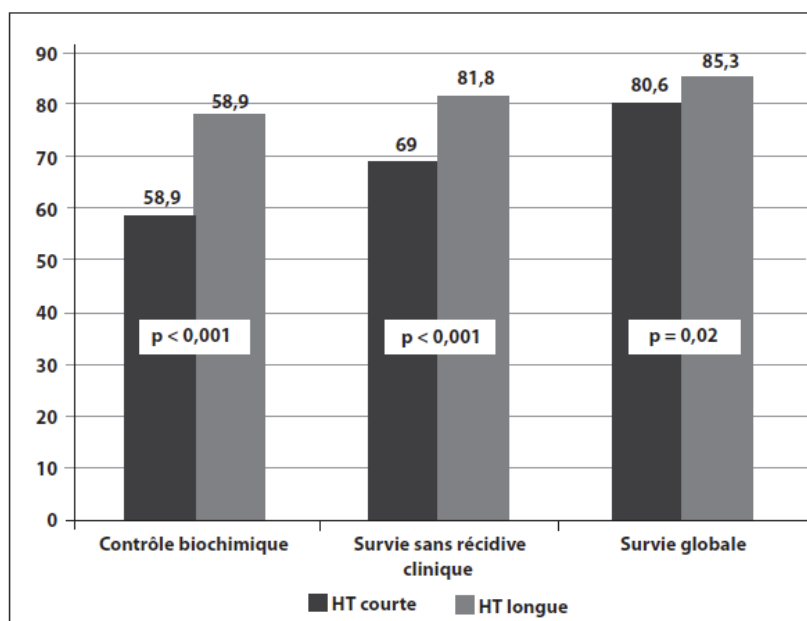


Figure 48 : Résultats de l'essai EORTC 22961 comparant une hormonothérapie courte (6 mois) à une hormonothérapie longue dans les cancers de prostate du groupe défavorable(98).

2.3. Radiothérapie conformationnelle avec escalade de dose

Plusieurs essais randomisés démontrent que des doses supérieures à 70 Gy améliorent le taux de contrôle biochimique.

Le MD Anderson Cancer center a publié l'évaluation à 10 ans de son essai randomisé comparant les doses de 70 et 78 Gy. Le bénéfice de l'escalade de dose a non seulement été confirmé mais s'est accentué avec le recul. Les différences de survie sans récurrence (DFS) étaient en effet de 7% à 5 ans, 19% à 8 ans et 23% à 10 ans (figure 49)(58).

Ce sont essentiellement les patients dont la concentration sérique initiale de PSA était supérieure à 10 ng/ml qui bénéficient le plus de l'escalade de dose (survie sans progression à 8 ans: 78% et 39%, respectivement pour 78 Gy et 70 Gy (figure 50). Pour les patients dont la concentration sérique initiale de PSA était inférieure à 10 ng/ml ou dont la tumeur appartenait au groupe pronostique favorable, il n'y avait pas de différence significative, bien que les résultats soient meilleurs dans le bras 78 Gy (figure 51). Dans le groupe de pronostic intermédiaire, la différence entre les deux niveaux de dose n'est pas significative, mais elle le redevient quand on individualise au sein de ce groupe les patients dont la concentration sérique initiale de PSA dépassait 10ng/ml.(figure 53)

Les cancers du groupe à haut risque sont également mieux contrôlés par les doses élevées (DFS : 63% contre 26% ; $p = 0,04$) (figure 54).

Ces différences portent essentiellement sur le taux de contrôle biochimique; le taux de contrôle clinique local est également meilleur avec la dose de 78 Gy (93% contre 85% ; $p = 0,014$).

Seuls 10 patients ont été atteints de métastases et le taux de survie sans métastase était meilleur avec les doses élevées (95% contre 99% , $p = 0,06$) ; cette différence devient significative dans le groupe défavorable (83% contre 96% ; $p = 0,035$).

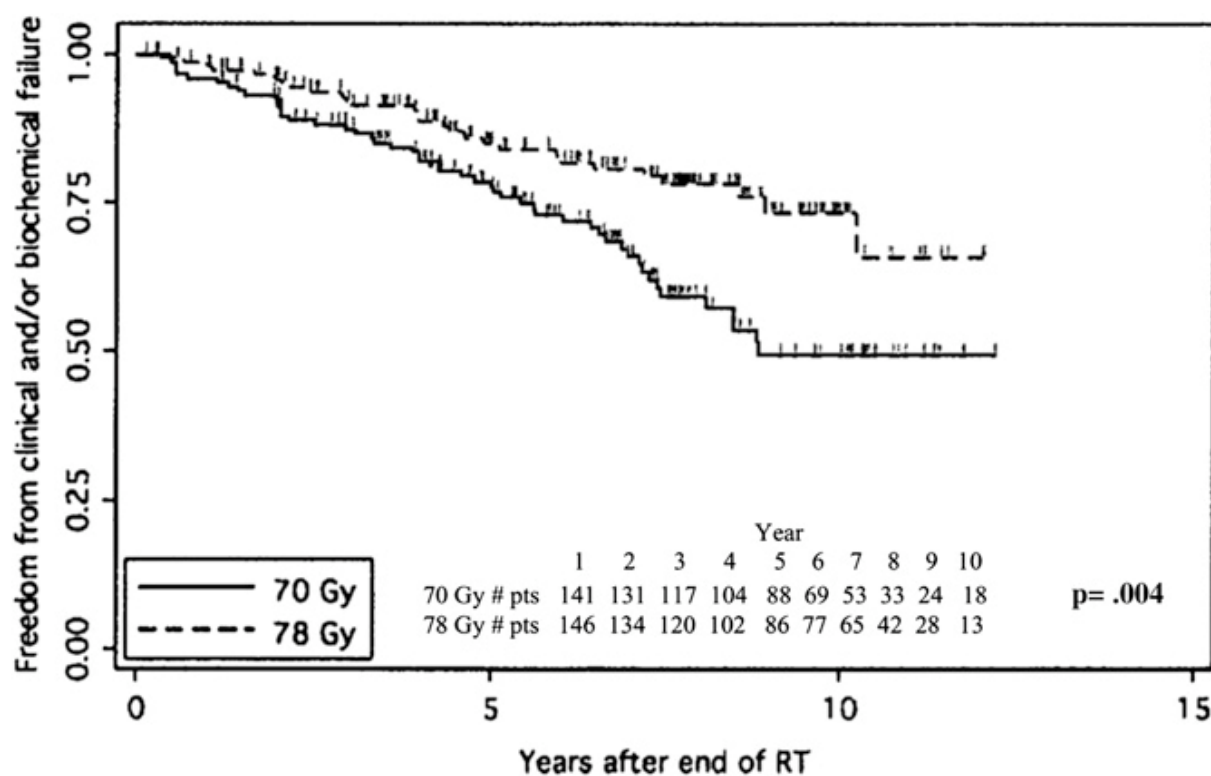


Figure 49: Survie sans récurrence biochimique et/ou Clinique pour tout les groupe de patient 78 Gy versus 70 Gy(59).

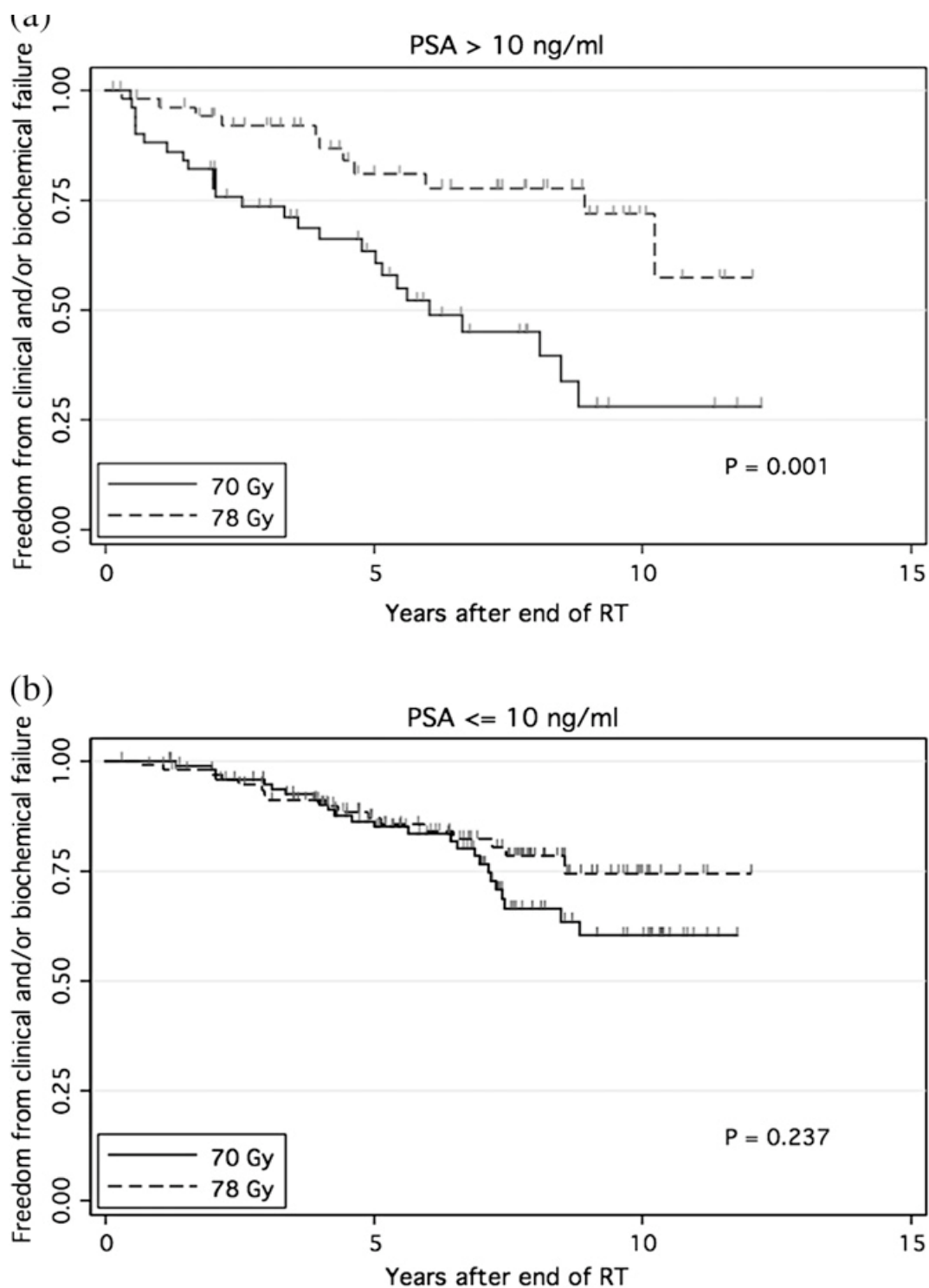


Figure 50 : Survie sans récive biochimique et/ou clinique selon le taux de PSA initial 78 Gy versus 70 Gy (59)

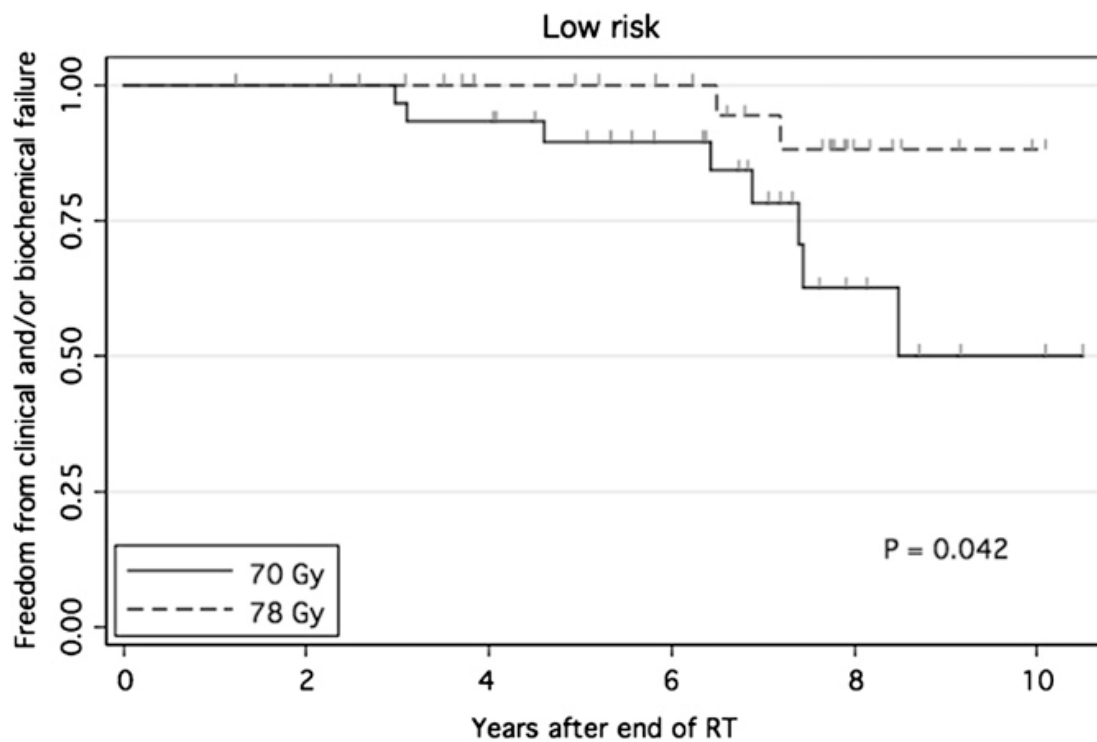


Figure 51 : Survie sans récidence biochimique et/ou clinique des patients du groupe faible risque, il ne bénéficie pas de l'escalade de dose de façon significative(59)

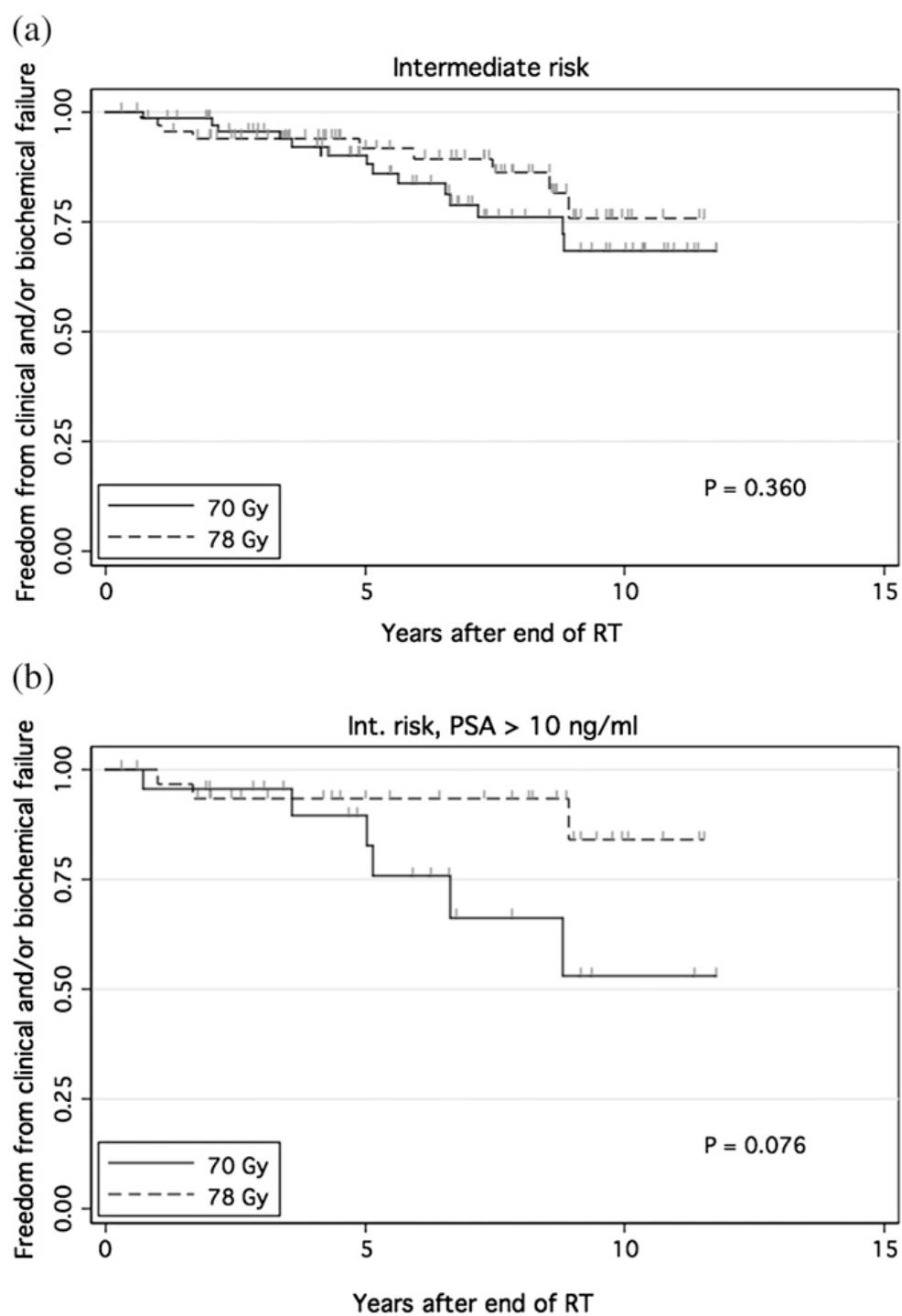


Figure 52 : Survie sans récurrence biochimique et/ou clinique des patients du groupe intermédiaire. le sous groupe de patient avec PSA > 10 ng/ml bénéficie de l'escalade de dose(59)

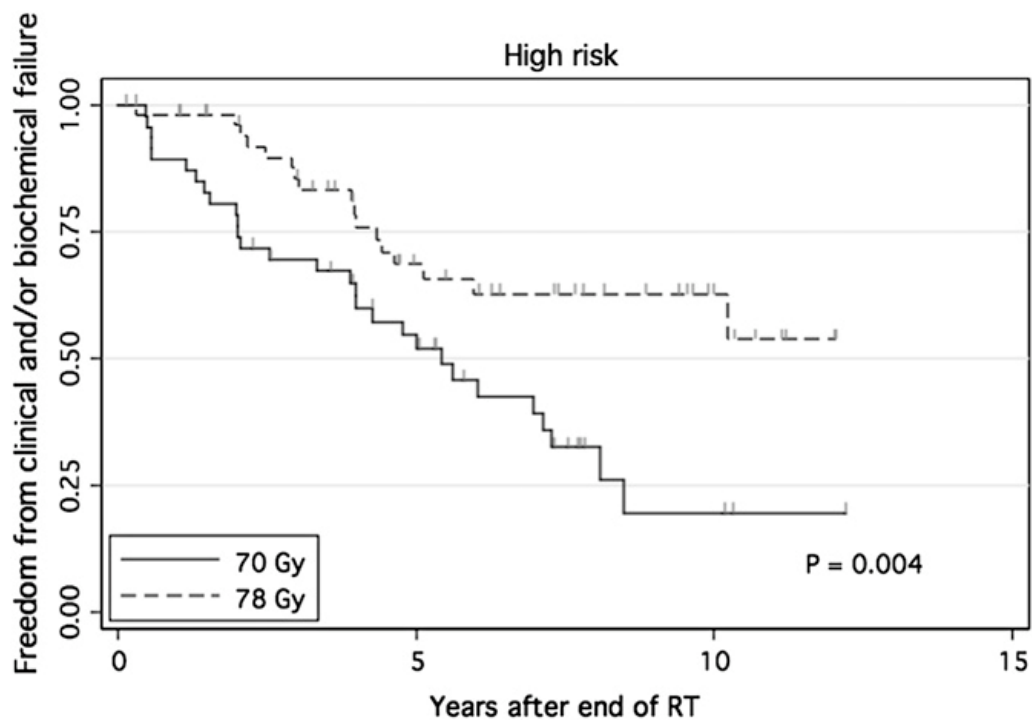


Figure 53 : Survie sans récive biochimique et/ou clinique des patients du groupe haut risque, la différence est très significative entre les 2 bras(59)

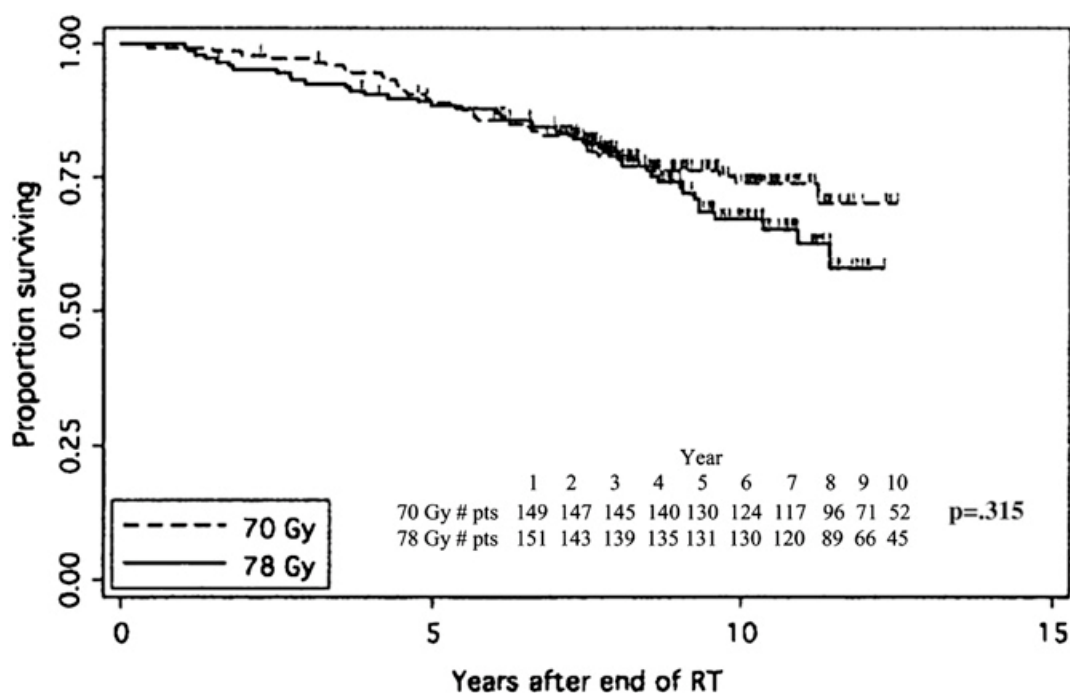


Figure 54 : Courbe de survie globale montrant qu'il n'existe pas de difference entre les bras(59)

Un essai hollandais confirme aussi le bénéfice des fortes doses délivrées: avec un suivi en médiane de 69 mois, la probabilité de survie sans récurrence à 7 ans était de 57% pour 78 Gy contre 45% pour 68 Gy, sans différence de survie globale ou de survie sans récurrence Clinique(60) (Figure. 56 et Tableau XVIII).

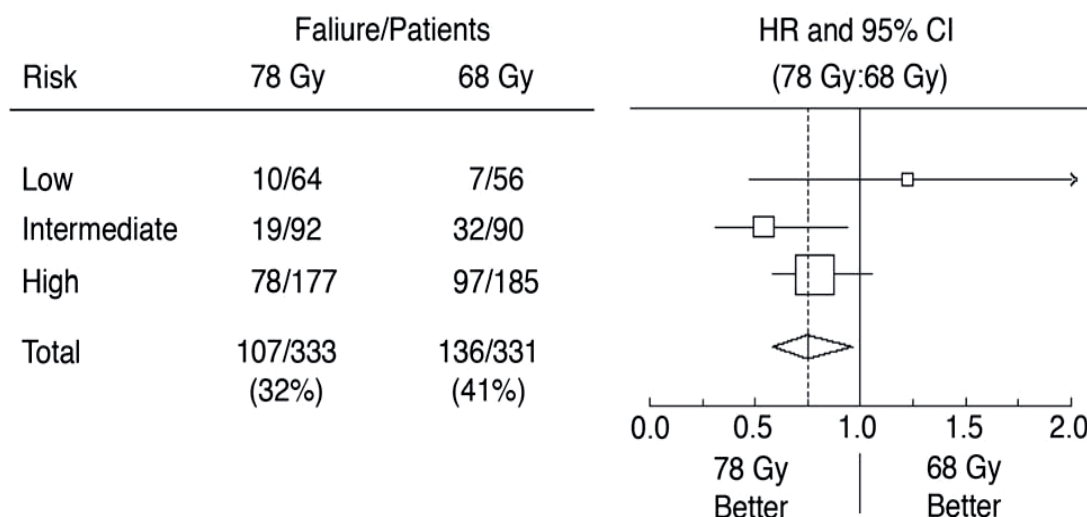


Figure 55: Taux de récurrence (biochimique/clinique) et hasard ratio avec indice de confiance 95% montrant l'effet thérapeutique des 2 bras sur la survie sans récurrence dans les différents groupes de patients

Tableau XIX: Etudes randomisées sur l'escalade de dose : impact sur le control local.

Institution	Nombre de patients	Recul (années)	Technique	Contrôle biochimique	
				Dose faible	Doses élevées
MD Anderson(59)	301	10	Radiothérapie conformationnelle	20Gy :50%	78Gy :73%
MRC(61)	843	5	Radiothérapie conformationnelle	64Gy :59%	74Gy :71%
Groupe hollandaise(60)	664	5	Radiothérapie conformationnelle	68Gy :61%	78Gy :80%
MGH, Roston(62)	393	5	Protons	70Gy :54%	79Gy :64%
Ontario(63)	104	8	Implant	66Gy :39%	75Gy :71%

Pour l'instant aucun essai n'a démontré de bénéfice de survie globale (TableauXX).

L'analyse de la toxicité a mis en évidence une augmentation de la toxicité rectale dans le bras 78 Gy, les auteurs ont bien démontré qu'il existait une relation hautement significative entre le volume irradié et la toxicité la fréquence des rectites radiques a augmenté dès que plus de 25% du rectum a reçu une dose de plus de 70 Gy. Il est intéressant de mettre en parallèle la toxicité observée par le MD Anderson Cancer Center et celles issues du GETUG 06 ou des contraintes de dose assez strictes étaient proposées dans l'étude française, ce qui se traduit par une moindre fréquence de la toxicité (59, 60)

Tableau XX : Toxicité rectal et urinaire observés dans les deux études

	MDanderson	70Gy	78Gy
Toxicité rectale(%)	Grade >2	13	20
	Grade3	1	7
Toxicité urinaire(%)	Grade >2	18	13
	Grade3	5	4

	GETUG06	70Gy	78Gy
Toxicité rectale(%)	Grade2	12	16
	Grade3	2	6
Toxicité urinaire(%)	Grade2	8	16
	Grade3	2	1

Dans l'essai hollandais, le taux de complications urinaires de grade ≥ 2 est identique entre les deux bras (40% à 7 ans) alors que les complications digestives de grade ≥ 2 sont plus fréquentes dans le bras 78 Gy (36% contre 25% à 7 ans ; $p = 0,04$).

2.4. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

Dans une étude menée au centre Val-d'Aurelle à Montpellier, il a été comparé les résultats dosimétriques obtenus chez 50 patients traités à une dose de 80 Gy par six faisceaux de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité à ceux d'une radiothérapie de conformation théorique réalisée au moyen de 16 faisceaux. La radiothérapie conformationnelle

par modulation d'intensité a permis toutefois d'améliorer l'homogénéité de la dose reçue par le PTV2 ($H = (D_{max} - D_{min})/D_{moy}$), qui était de 7,5% avec la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité au lieu de 9% avec la radiothérapie de conformation. En ce qui concerne le PTV1, la dose minimale reçue par ce volume est de 46 Gy avec la radiothérapie de conformation et de 52 Gy avec la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. De même, la dose reçue par 95% du PTV1 est supérieure de plus de 5Gy avec la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité par rapport à la radiothérapie deconformation.

Le bénéfice devient non négligeable en dessous de 75 Gy pour la paroi vésicale. Ainsi, 10% de cette paroi reçoit 72 Gy avec la la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité au lieu de 74 Gy avec la radiothérapie de conformation et 25% de ce même volume reçoit 58 Gy avec la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité au lieu de 64 Gy avec la radiothérapie de conformation. Quinze pour cent de la muqueuse rectale reçoit 57 Gy avec la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et 62 Gy avec la radiothérapie de conformation. Les doses reçues par 25% et 50% de ce volume sont respectivement de 46 Gy et 25 Gy avec la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité au lieu de 54 Gy et 40 Gy avec la radiothérapie de conformation, soit un gain de 15 Gy pour 50% de la paroi rectal(100).

Dans l'étude de Zelefsky, 232 patients ont été traités à la dose de 81Gy, la toxicité rectale est plus faible dans le bras radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité avec une toxicité de grade 3 négligeable (0.5% vs 2%), de même la toxicité urinaire de grade 3 est nulle dans le bras de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité vs 1% dans le bras radiothérapie conformationnelle (101).

En conclusion, La radiothérapie de conformation montre sa supériorité par rapport à la radiothérapie classique et doit faire référence dans nos attitudes cliniques quotidiennes. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité montre un avantage non négligeable de diminution de la toxicité aiguë et tardive, essentiellement digestive (101). Dans le peu d'études publiées, il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre la

radiothérapie de conformation et la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité pour le PTV2 en termes de doses et d'histogrammedose-volume.(figure 56)

En revanche, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet d'améliorer l'homogénéité de la dose reçue par le PTV2.

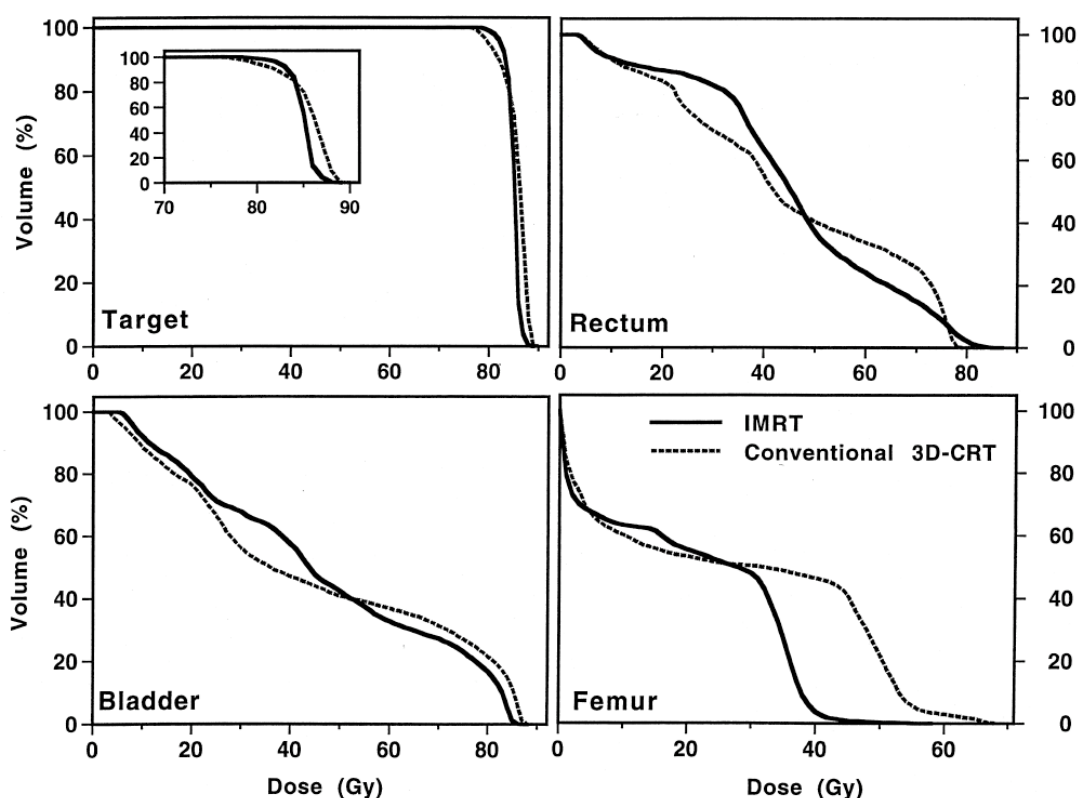


Figure 56: Histogramme dose volume de la radiothérapie conformationnelle 3 D et de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité du CTV, rectum, vessie et têtesfémorales

2.5. Curiethérapie :

La curiethérapie par implants permanents d'iode 125 du cancer de la prostate est une option thérapeutique validée pour les cancers de la prostate localisés de pronostic favorable.

Elle est devenue un standard thérapeutique aux États-Unis avec plus de 40 000 patients traités annuellement.

Aucun essai randomisé n'a comparé la curiethérapie à la chirurgie, ni à la radiothérapie. Les résultats sont issus d'essais de phase II mono-ou pluri-institutionnels de séries rétrospectives ou d'observations de cohorte. L'analyse des résultats des principales séries montre l'obtention d'un taux de survie sans rechute biochimique de 75 à 87% à plus de dix ans pour des patients traités pour un cancer de pronostic favorable ($PSA \leq 10$, T1c, score de Gleason ≤ 6) (Tableau XXI).

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans les séries les plus récentes de chirurgie ou de radiothérapie externe.

Tableau XXI Contrôle biochimique pour les patients traités par curiethérapie pour cancers de pronostic favorable(110,111,112,113,114,115,116,117,118,119)

Auteurs	Patients de pronostic favorable	Isotope	Taux de contrôle biochimique(%)	Années de suivi (médiane)
Sylvester et al.	223	I-P	86	12
Potters et al	733	I-P	81	12
Brachman et al.	695	I-P	71	6
Stone et al.	171	I-127	78	10
Blasko et al.	230	Pd-103	83.5	9(93)
Grimm et al.	97	I-125	87	10
Ragde et al.	441	I-125	76	13
Beyer et al.	551	I-125	75	10
Bottomley et al.	667			
Zelevsky et al.	2693	I-Pd	96	63
Martin et al.	396	I	88.5	12

Pd-103 : palladium 103.

2.6. Radiothérapie hypofractionnée

Les ressources sont limitées en termes d'offre de radiothérapie,. La disponibilité des appareils de radiothérapie permet difficilement de couvrir les besoins des populations. Un des moyens de lutter contre cette « pénurie » de matériels lourds a été d'envisager, grâce au gain en précision permis par les progrès technologiques, des traitements plus courts. Certains pays comme le Canada ou la Grande Bretagne ont ainsi été pionniers dans le développement des schémas hypofractionnés en radiothérapie.

En matière d'hypofractionnement, et donc de « radiothérapie courte », il conviendra de différencier les schémas modérément hypofractionnés, de 2,4 à 4 Gy par séance, des schémas grandement hypofractionnés, de 5 à 10 Gy par séance ; ces derniers sont moins connus, et nécessitent souvent une haute technicité particulière : la radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie.

Bien avant les travaux connus sur la définition du rapport alpha/bêta des cancers de la prostate, les Canadiens et les Australiens avaient mené leurs propres études randomisées de phase III, comparant deux schémas de fractionnement différents de radiothérapie prostatique.

L'essai canadien (102) était une étude de non-infériorité, randomisant 936 patients atteints d'un cancer de prostate localisé, entre 66 Gy en 33 fractions de 2 Gy (bras long, normofractionné), et 52,5 Gy en 20 fractions de 2,625 Gy (bras expérimental, hypofractionné), soit sept contre quatre semaines de radiothérapie. À cinq ans, il existait une tendance à l'augmentation du taux d'évolution tumorale clinique dans le bras hypofractionné suggérant une possible insuffisance de la dose totale délivrée dans cette étude.

L'essai australien (103) avait un effectif plus réduit (217 patients), et comme objectif principal l'évaluation comparative des toxicités urinaires et gastro-intestinales. Les patients étaient randomisés entre 64 Gy en 32 fractions de 2 Gy (bras long, normofractionné), et 55 Gy en 20 fractions de 2,75 Gy (bras expérimental, hypofractionné), soit six vs quatre semaines de radiothérapie. La dernière communication des résultats ne retrouvait pas de différence statistiquement significative de rechute biochimique selon les critères de l'Astro (trois élévations

successives du PSA à trois mois d'intervalle), et des résultats meilleurs en faveur du bras court hypofractionné si on choisissait les critères de Phoenix (rechute biochimique = nadir PSA + 2 ng/mL). Il est important de préciser que les schémas d'irradiation de ces deux études n'étaient pas dessinés en prenant en compte le fait que le rapport alpha/bêta des cancers de la prostate est bas, en plus d'avoir utilisé des techniques de radiothérapie qui se sont améliorées depuis.

L'essai randomisé italien (104,105) récemment publié, comparait chez 1068 patients atteints d'un cancer de prostate localisé à haut risque, une radiothérapie de 80 Gy en 40 séances de 2 Gy à 62 Gy en 20 fractions de 3,1 Gy, soit huit vs quatre semaines de radiothérapie ; chaque patient recevait neuf mois d'hormonothérapie par analogues de la LHRH et antiandrogènes ; l'hypothèse était que le bras hypofractionné (3,1 Gy/séance) donnerait moins de toxicité rectale et une efficacité équivalente. Les résultats étaient strictement opposés à ceux attendus, avec une toxicité rectale équivalente, et une amélioration du contrôle biochimique en faveur du bras hypofractionné.

Un second essai, du Fox Chase Center de Philadelphie (106) , a été présenté au congrès de l'Astro 2011. Il randomisait plus de 300 patients entre 76 Gy en 38 fractions de 2 Gy et 70,2 Gy en 26 fractions de 2,7 Gy, soit huit vs cinq semaines de radiothérapie ; l'objectif était d'améliorer le taux de rechute biochimique par l'hypofractionnement, 45 % des patients ont reçu une hormonothérapie. À cinq ans, on n'observait pas de différence significative d'efficacité, en revanche, plus de toxicité génito-urinaire de grade II dans le bras hypofractionné (18 % vs 8 %, $p = 0,028$).

Les investigateurs du MD Anderson au Texas (107) ont rapporté à l'Astro en 2010, les résultats d'un essai randomisé comparant 75,6 Gy en 42 fractions de 1,8 Gy à 72 Gy en 30 fractions de 2,4 Gy, soit huit vs six semaines d'irradiation prostatique. Sur les 200 patients randomisés, 20 % ont reçu une hormonothérapie de quatre mois ou moins. L'hypothèse initiale était une réduction de risque de 20 % en faveur du bras hypofractionné. Avec 4,7 ans de recul, les résultats n'objectivent pas de différence significative en termes d'efficacité ou de tolérance entre les deux bras.

Au regard de ces trois essais, aucune conclusion solide n'émerge quant à la radiothérapie hypofractionnée.

Trois nouvelles études randomisées, canadiennes, anglaises, et américaines, démarrent, étudiant chez les patients à bas risque, risque intermédiaire et haut risque, des schémas d'hypofractionnement différents. La recherche du rapport alpha/bêta des adénocarcinomes de prostate reste un objectif de ces études.

3. Place des autres modalités thérapeutiques dans le traitement du cancer de la prostate

3.1. Prostatectomie radicale

a. Groupe à faible risque

La prostatectomie totale est le traitement de référence des tumeurs localisées de la prostate chez l'homme avec une espérance de vie supérieure à 10 ans et habituellement d'un âge ≤ 70 ans.

Sur le plan technique, la prostatectomie totale est associée à l'exérèse bilatérale des vésicules séminales. Elle assure le contrôle local de la maladie et représente le seul traitement ayant montré une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance dans un essai prospectif, randomisé. Elle peut être réalisée par voie chirurgicale ouverte rétro-pubienne, périnéale ou par voie laparoscopique trans- ou extra-péritonéale. Il n'y a pas de voie d'abord ayant démontré une supériorité tranchante sur la qualité des résultats carcinologiques ou fonctionnels.

Quelle que soit la technique, l'expérience chirurgicale et le volume d'actes réalisés diminuent le taux de complications et augmentent les chances de guérison.

Dans les cancers à faible risque évolutif, la qualité de la technique chirurgicale utilisée (indépendamment de la voie d'abord) permet d'améliorer la continence urinaire et la préservation de la fonction érectile.

Le curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral associé est optionnel pour les cancers à faible risque évolutif car le risque ganglionnaire est également faible ($< 5\%$) : T1-T2a et PSA préopératoire < 10 ng/ml et score de Gleason biopsique < 7 . La préservation des bandelettes neuro-vasculaires peut être envisagée en fonction de l'information donnée au patient, de son désir de conservation des érections, de sa fonction sexuelle avant la chirurgie et des critères d'agressivité tumorale (nombre de biopsies positives par côté, pourcentage de tumeur sur chaque biopsie). Elle est adaptée aux cancers localisés à faible risque évolutif, particulièrement chez les patients jeunes et chez ceux souhaitant conserver une fonction érectile (108,109). Pour le stade tumoral palpable T2a, une préservation unilatérale (du côté opposé à la tumeur) est discutée si les biopsies sont négatives ou faiblement envahies. La préservation des bandelettes neuro-vasculaire est contre-indiquée dès qu'il existe un risque d'extension extraprostatique.

b. Groupe à risque intermédiaire

La prostatectomie totale est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire chez des patients ayant une espérance de vie > 10 ans. Elle démontre une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance dans un essai prospectif, randomisé il n'y a pas de différence démontrée entre les voies chirurgicale ouverte rétropubienne ou laparoscopique trans ou extrapéritonéale sur la qualité des résultats carcinologiques ou fonctionnels (102,103).

Une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses n'est habituellement pas indiquée du côté de la tumeur.

Le patient doit être prévenu des risques carcinologiques liés à la préservation bilatérale dans ce type de tumeur.

c. Groupe à haut risque:

Envisagée seule, la prostatectomie totale doit répondre à des critères de qualité très stricts : elle est précédée d'un curage ganglionnaire au moins ilio-obturateur et au mieux étendu aux autres chaînes iliaques lymphatiques iliaques externes, iliaques primitives et hypogastriques.

Elle est élargie aux tissus péri-prostatiques, non conservatrice au niveau des bandelettes vasculo-nerveuses et du col vésical. Enfin, en cas d'envahissement ganglionnaire sur l'examen anatomopathologique définitif, les patients bénéficient d'un traitement hormonal adjuvant en terme de survie globale, de survie spécifique et de survie sans progression par rapport à un traitement hormonal différé(102,103).

La prostatectomie totale élargie non conservatrice avec curage ganglionnaire est une option en monothérapie pour certaines tumeurs localement avancées présentant un faible risque métastatique : cT3a, PSA < à 10 ng/ml, score de Gleason < ou = à 7, N0.

3.2. Hormonothérapie

Le cas des cancers métastatiques prête peu à discussion : il existe un consensus (52) sur le choix de l'hormonothérapie comme traitement de référence depuis qu'elle a montré un allongement modéré mais significatif de la survie globale. L'instauration du traitement doit être précoce car le fait de la différer augmente le risque de progression ou de complications et réduit légèrement la survie. La castration est obtenue par chirurgie ou analogues de la GnRH avec dans ce cas la possibilité d'instaurer un traitement intermittent plutôt que continu qui sera développée plus loin. Les anti-androgènes non stéroïdiens peuvent être utilisés en monothérapie chez des sujets asymptomatiques ayant un volume métastatique limité et désireux de maintenir leur qualité de vie, mais l'efficacité de cette option thérapeutique est discutable. Hussain et al. ont montré que la valeur du PSA sous traitement hormonal était inversement corrélée à la survie (128)

3.3. Chimiothérapie

Le cancer de la prostate est peu chimiosensible. Effectivement, les cellules cancéreuses prostatiques répondent mal à une action destructrice des produits de chimiothérapie, essentiellement en raison de leur métabolisme interne avec des temps de division cellulaires très longs et non synchronisés. D'autres part l'androgéno-dépendance des cellules prostatiques fait

que le traitement à visée hormonale est celui qui est utilisé de première intention. La chimiothérapie ne deviendra indiquée qu'au stade d'échappement hormonal du cancer de la prostate, quand les cellules tumorales seront devenues hormonorésistantes. De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été utilisés depuis plus de 30 ans sans que l'on ait pu mettre en évidence de réponse nette et durable. Actuellement des protocoles utilisant de nouveaux produits sont en cours, laissant espérer un pourcentage de réponses plus important (114).

Les principaux agents anticancéreux qui sont utilisés sont (120,121):

- Le Docétaxel (taxotère®) :

Il montre une activité en monothérapie et présente une synergie d'action avec l'estracyt®. En plus de sa toxicité hématologique et de l'alopécie, il peut entraîner une toxicité particulière sous forme d'œdèmes et d'épanchements séreux liés à un phénomène de fuite capillaire.

- La Mitoxantrone (Novantrone®) :

IL appartient à la famille des anthracènediones de synthèse ; elle est la seule à avoir reçu l'AMM dans cette indication. Elle s'intercale entre deux paires de base de l'ADN stabilisant les complexes clivables ADN-topo-isomérase II provoquant ainsi des coupures du double brin de l'ADN. In vitro, son action cytotoxique s'exerce sur les cellules tant en phase de prolifération qu'en phase de repos. Sa toxicité est principalement hématologique.

- Le Cyclophosphamide (Endoxan®) , l'ifosfamide (Holoxan®) :

Ils font partie de la famille des alkylants qui agissent en formant des ponts chimiques entre 2 sites d'un même brin d'ADN ou 2 brins d'ADN voisins. Ces ponts vont gêner la réplication de l'ADN. ce sont des médicaments hématotoxiques, alopéciantes et émétisants. De plus, ils ont une toxicité particulière, du fait de l'élimination urinaire d'un métabolite toxique, l'acroleine, responsable de cystites hématologiques. La prévention est possible par l'utilisation du Mesna®, systématique avec l'Holoxan®, et les fortes doses d'Endoxan®.

- Le Paclitaxel (Taxol®) :

Il Inhibe le désassemblage des microtubules et bloque la mitose cellulaire. Il ne présente pas d'activité en monothérapie dans les cancers de la prostate.

En plus de sa toxicité hématologique et de l'alopecie, il peut provoquer des réactions allergiques, des myalgies, des troubles cardiaques (bradycardie). Cependant son intérêt réside dans les schémas associatifs avec l'Estracyt®.

4. Indications

4.1. Groupe à faible risque

Il n'y a pas de traitement standard des cancers localisés de la prostate à faible risque, mais diverses options qui doivent être envisagées en tenant compte de plusieurs facteurs:

- l'âge au diagnostic
- l'espérance de vie
- les caractéristiques locales (comme le volume prostatique ou l'existence de troubles mictionnels),
- les facteurs de morbidité compétitive et des diverses contre-indications
- Préférences du patient+++.

a. Espérance de vie <10ans

Deux options thérapeutiques peuvent être envisagées:

a.1. Surveillance avec traitement différé:

Correspond à la stratégie d'instaurer un traitement palliatif ou hormonal à l'apparition de signes de progression locaux ou généraux.

a.2. Surveillance active:

Un programme de surveillance active a deux objectifs:

- Proposer un traitement définitif pour les cancers localisés à faible risque initial mais

enclins à progresser.

- Réduire le risque des effets secondaires et des complications des traitements pour des cancers non susceptibles de progresser.

Cette stratégie est basée sur une surveillance clinique (TR), anatomo-pathologique (biopsies prostatiques) et biologique (PSA) de façon annuelle.

b. Espérance de vie >10ans

b.1. Prostatectomie radicale

La prostatectomie totale est le traitement de référence des tumeurs localisées de la prostate, le curage ilio-obturateur bilatéral reste optionnel vu le faible risque d'atteinte ganglionnaire <5%.

b.2. Curiethérapie par implant permanent

La curiethérapie par implants permanents d'iode 125 du cancer de la prostate est une option thérapeutique validée pour les cancers de la prostate localisés de pronostic favorable. Elle est devenue un standard thérapeutique aux États-Unis avec plus de 40 000 patients traités annuellement.

Elle consiste à implanter par voie périnéale et sous contrôle échographique des grains d'iode 125 au cours d'une anesthésie générale ou péridurale. Ses principales indications restent les tumeurs localisées sans extension extra-prostatique (<T2c), score de Gleason 2 à 6 (pas de grade 4 prédominant) et PSA entre 2 à 10 ng/ml (5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7).

b.3. Radiothérapie externe

La radiothérapie externe du volume prostatique seul à une dose de 70 Gy ou plus peut être proposée. Il n'y a pas d'indication dans ces cas-là à irradier les aires ganglionnaires pelviennes.

Les résultats carcinologiques de la curiethérapie par implants permanents sont identiques à ceux obtenus par prostatectomie totale ou radiothérapie exclusive. Ils font état pour les séries les plus anciennes d'une survie sans rechute biologique à 10 ans de l'ordre de 95%(53).

4.2. Groupe à risque intermédiaire

a. Espérance de vie <10ans

- surveillance active
- surveillance avec traitement différé

b. Espérance de vie > 10ans

Trois options thérapeutiques sont possibles:

- Prostatectomie totale avec curage ganglionnaire ilio-obturbilatéral.
- Radiothérapie externe conformationnelle avec une dose minimale de 74 Gy sans hormonothérapie.
- Radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte (6 mois) par analogues LH-RH.

4.3. Groupe de haut risque

a. Standard (niveau de preuve II)

Une hormono-radiothérapie conformationnelle concomitante à la dose de 70 grays minimum associée à une hormonothérapie adjuvante pendant 3 ans reste le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées.

b. Options : (niveau de preuve II)

- Inclusion dans le volume cible anatomoclinique des aires ganglionnaires pelviennes.
- La prostatectomie totale élargie non conservatrice avec curage ganglionnaire

étendu ou la radiothérapie externe à haute dose(prostate+ VS + aires ganglionnaires) sont des options en monothérapie pour certaines tumeurs localement avancées présentant un faible risque métastatique : cT3a, PSA < à 10 ng/ml, score de Gleason ≤7,N0.

4.4. stade de métastase

Surveillance

Hormonothérapie :

- Monothérapie par agonistes ou antagonistes de la LH-RH, ou castration chirurgicale
- Blocage androgénique complet le premier mois en cas de traitement par agonistes.

IX. Traitement non spécifique du cancer de la prostate

1. Traitement des complications urologiques

- * Résection endoscopique de prostate en cas de dysurie sévère.
- * Mise en place par voie percutanée d'une sonde de néphrostomie en cas d'insuffisance rénale par obstruction ou d'anurie.
- * Mise en place de sondes en JJ, permettant le drainage interne des urines après reperméabilisation endoscopique des uretères au niveau de leur implantation vésicale.

2. Traitement de la douleur

Au stade d'échappement hormonal et thérapeutique du cancer de la prostate , les phénomènes douloureux sont souvent au premier plan, habituellement secondaires aux métastases osseuses. Le traitement à visée antalgique doit permettre au patient d'avoir le

meilleur confort possible. Il ne faut pas hésiter à recourir aux dérivés de la morphine, utilisables par voie orale. Ils ont un effet remarquable sur la douleur à la condition d'être pris d'une manière systématique avant que cette douleur ne soit au sommet de son intensité. Actuellement et de plus en plus souvent, il est conseillé à ce stade d'échappement thérapeutique, de confier le patient à un centre de soins palliatifs où une meilleure prise en charge pourra être effectuée. A côté des dérivés morphiniques, une prise en charge psychologique du patient et de sa famille aide également à un meilleur confort.

Le recours au traitement morphinique dans notre série été noté chez 29 cas soit 40 %.

Tazi et col (in 125) ont analysé les traitements et leurs résultats chez les patients atteints de cancer de prostate métastatique compliqué de compressions médullaires. De meilleurs résultats sont obtenus avec la laminectomie associée à la radiothérapie que par la radiothérapie seule. Le pronostic est fonction de :

- * Etat neurologique avant le traitement
- * Délai entre l'apparition des signes neurologiques et le traitement
- * Existence d'une hormono-résistance.

Après traitement, une récupération neurologique est possible dans près de 40% des cas.

Fred Saad et al (122), ont montré que l'administration de l'acide Zélodronique à la dose de 4mg en intraveineux toutes les trois semaines pendant 15 mois, réduit les manifestations osseuses chez les patients ayant un cancer métastatique.

3. Traitements adjuvants

- * La prise en charge des bouffées de chaleur peut faire appel à plusieurs types de traitement : l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®), les œstrogènes, l'acétate de mégestrol, la clonidine.
- * La gynécomastie peut être prévenue par irradiation à faible dose des glandes mammaires.

- * Le traitement de l'ostéoporose fait appel aux biphosphonates (ZOMETA®) qui sont utiles à la fois sur les symptômes et les événements osseux et permettent une diminution de posologie des antalgiques pour une durée moyenne d'action de 9 semaines .
- * En ce qui concerne les troubles sexuels, des injections intra-caverneuses ou un traitement médical à base de sildénafil, tadalafil ou vardenafil peut être proposé.

4. Prise en charge psychologique

La maladie et le traitement peuvent affecter l'ensemble des éléments qui constituent la qualité de vie et en particulier le côté psychoaffectif. Les patients atteints de cancer de prostate font face, lors du diagnostic, à une série de décisions difficiles qui pourront avoir un impact ultérieur majeur sur leur vie d'où l'intérêt d'un accompagnement psychologique des malades.

X. SUIVI ET EVOLUTION

Le suivi après traitement a pour objectifs de détecter une éventuelle récurrence et d'évaluer les séquelles du traitement afin de les prendre en charge. Il est adapté aux facteurs préthérapeutiques, au déroulement du traitement, aux suites thérapeutiques et, pour la chirurgie, aux résultats de l'analyse anatomopathologique de la pièce de prostatectomie. Le suivi est uniquement clinique et biologique. Sur le plan clinique, l'interrogatoire permet d'estimer le statut mictionnel (incontinence, dysurie), le statut sexuel (dysfonction érectile), le statut digestif et l'état général (fatigue, douleurs, retentissement psychologique).

L'intérêt du toucher rectal varie en fonction du traitement réalisé. Le dosage du PSA total permet de suivre le statut carcinologique du patient. Le PSA libre n'a aucun intérêt et ne doit pas être prescrit. Aucun examen d'imagerie n'est recommandé en l'absence de récurrence biologique.

1. Radiothérapie et curiethérapie

Les critères de Phoenix (Nadir + 2 ng/ml) sont utilisés pour définir la récurrence biologique. Après radiothérapie sans hormonothérapie, le nadir peut ne survenir que tardivement (après 2 ans). Après curiethérapie, 5 à 6 ans sont nécessaires pour que 90 % des patients atteignent le nadir et il peut exister des effets rebonds pendant 2 à 3 ans. Distinguer un effet rebond d'une récurrence, même s'il semble exister des profils différents, est difficile même avec l'imagerie.

- **Résultats thérapeutiques de la radiothérapie :**

Nous avons constaté que le taux de survie sans récurrence biologique de notre série est comparable à celui trouvé par les différentes études dans lesquelles on a opté pour une radiothérapie conformationnelle, les résultats sont comme suite :

Tableau XXII : Résultats des études comparant la survie sans récurrence biologique des patients traités par radiothérapie.

Auteur	Année	revue	Inclusion	Technique de Radiothérapie	Dose totale(Gy)	Hormonothérapie	SSRB à 3 ans
D'Amico et al.(123)	2002	Cancer	1988-2000	3D-CRT	70,4		58 %
Kupelian et al.2002(124)	2002	JCO	1990-1998	2D 3D-CRT	70,2		62 %
Klein et al.(125)	2009	Urol Oncol	1996-2004	IMRT-3D-CRT	81		80%
Kupelian et al.2009.(126)	2004	IJROBP	1990-2000	3D-CRT	RTE < 72	5 % 50 %	50 %
Vassil et al.(127)	2010	J Urol	1995-2005	IMRT-3D-CRT	80	50% < 6 mois	86 %
Notre étude	2016		2011-2014	3D -CRT	72 Gy	50%	80%

IMRT : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

3D-CRT : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité 3 dimensions

2. Prostatectomie radicale:

- Si le cancer est intra-glandulaire, sans effraction de la capsule prostatique ni marge chirurgicale positive, le PSA postopératoire s'effondre à un taux inférieur à 0,2 ng/ml. Dans ces formes d'excellent pronostic, une surveillance semestrielle du PSA pendant plusieurs années est conseillée afin de confirmer la guérison clinique (214).
- Si le cancer a dépassé la capsule voire atteint les marges chirurgicales ou les vésicules séminales, c'est encore le PSA post-opératoire et à distance qui sera l'élément fondamental de la surveillance. Si le PSA reste stable à un taux inférieur à 0,2 ng/ml voire légèrement plus élevé mais non évolutif au fil du temps, une simple surveillance sera préconisée. Si par contre le PSA ne s'est pas normalisé ou a tendance à réaugmenter en quelques mois, une radiothérapie adjuvante voire une hormonothérapie continue ou intermittente pourront être nécessaire (214).

Dans notre série 4 patients sur 6 ont présenté une récurrence biochimique soit 66,66% des patients opérés, par ailleurs ces malades ont bien répondu à une radiothérapie de rattrapage.

3. Hormonothérapie et chimiothérapie

Trois groupes pronostiques sont définis selon la valeur du PSA après 6 à 9 mois de suppression androgénique : « favorable » pour un PSA < 0,2 ng/ml, « intermédiaire » pour un PSA entre 0,2 et 0,4 ng/ml et « défavorable » pour un PSA > 0,4 ng/ml .

Testostérone La mesure de la testostéronémie est indispensable devant toute suspicion d'inefficacité de l'HT, mais un dosage systématique n'est pas recommandé.

Rythme de surveillance

Une surveillance 3 mois après l'initiation d'une hormonothérapie est souhaitable, essentiellement chez les patients ayant une forte masse tumorale. Une évaluation clinique et

biologique est nécessaire 6 mois après l'initiation de l'hormonothérapie. Le rythme ultérieur de surveillance, semestriel ou trimestriel, est guidé par la réponse thérapeutique, tant pour son efficacité que sa tolérance.

4. Échec après traitement

4.1. Définition de la récurrence biologique.

Un premier dosage du PSA total sérique est recommandé dans les trois mois après traitement. Si le PSA est détectable, il est recommandé de pratiquer un contrôle à 3 mois pour confirmer l'élévation et estimer le temps de doublement du PSA (PSADT).

Tableau XXII: Définitions de la récurrence biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate selon l'association française d'urologie.

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale	PSA > 0,2 ng/ml confirmée à deux dosages successifs
Radiothérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU	PSA Nadir + 1,2 ng/ml
Hormono-thérapie	Groupe pronostique après 6 à 9 mois de traitement favorable : PSA < 0,2 ng/ml intermédiaire: 0,2 < PSA < 0,4 ng/ml défavorable: PSA > 0,4 ng/ml

Le délai de la récurrence et le PSADT après traitement local par chirurgie ou radiothérapie ont une valeur prédictive du site de la récurrence (locale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires (par radiothérapie ou hormonothérapie). Un PSADT < 8 à 12 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans. Les caractéristiques anatomopathologiques et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont :

- un score de Gleason < 7 (3+4),
- une élévation du PSA après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois.
- Dans les autres cas, la récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique.

4.2. Imagerie de la récurrence locale

Il n'y a pas d'indication à l'imagerie en dehors d'un contexte de récurrence biologique ou clinique.

a. Après prostatectomie totale : IRM pelvienne

b. Après radiothérapie : IRM prostatique

L'IRM permet d'identifier les candidats à un traitement de rattrapage par chirurgie ou thérapie locale (HIFU, cryothérapie). La sensibilité et la spécificité de l'association T2 diffusion lors d'une IRM multiparamétrique sont respectivement de 94 % et de 75 % pour la détection des récurrences de plus de 0,4ml. L'association des 3 séquences (morphologique, diffusion, perfusion) augmente les valeurs prédictives positive et négative.

c. Après thérapie focale : IRM prostatique

L'IRM multiparamétrique permet de détecter des récurrences après thérapie focale (HIFU, cryothérapie, curiethérapie). La détection de ces récurrences permet d'adapter le traitement de rattrapage.

4.3. Imagerie de la récurrence métastatique

a. Scintigraphie osseuse et TEP-TDM

La réalisation d'une scintigraphie osseuse ou d'une TEP-TDM au fluorure de sodium-(18F) (FNa) est indiquée chez des patients symptomatiques ou à fort risque métastatique. La sensibilité de la scintigraphie osseuse est bonne (70 %) mais sa spécificité reste faible (57 %). Afin d'améliorer les performances de la scintigraphie osseuse planaire, une acquisition TEP-TDM sur caméra hybride permet d'augmenter respectivement de 92 % et 82 % la sensibilité et la spécificité de l'examen.

b. Imagerie par résonance magnétique corps entier

L'imagerie par résonance magnétique du corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires. Ses performances sont supérieures à la

scintigraphie (sensibilité et spécificité) pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire.

XI. Perspectives

1. Tomothérapie hélicoïdale

La tomothérapie est une nouvelle modalité de radiothérapie externe qui se déploie rapidement. Le principe d'une irradiation hélicoïdale avec modulation d'intensité permet de s'affranchir de l'obligation d'isocentres multiples nécessaires à l'irradiation des volumes importants. Le système le plus abouti intègre l'acquisition d'images, la planification du traitement, le positionnement du patient et l'irradiation dans un système unique, le tomotherapyHi-Art system.

Le système de planification du traitement va rechercher les modalités d'irradiation optimales, l'intensité des différents faisceaux élémentaires à partir des contraintes anatomiques définies par le médecin.

Un des atouts de cette technique réside en la possibilité de réaliser des irradiations complexes par la taille des volumes en s'affranchissant des problèmes de recoupes de faisceaux.

Un des avantages apportés par la tomothérapie a trait à l'homogénéité de la dose calculée au sein du volume cible prévisionnel (128).

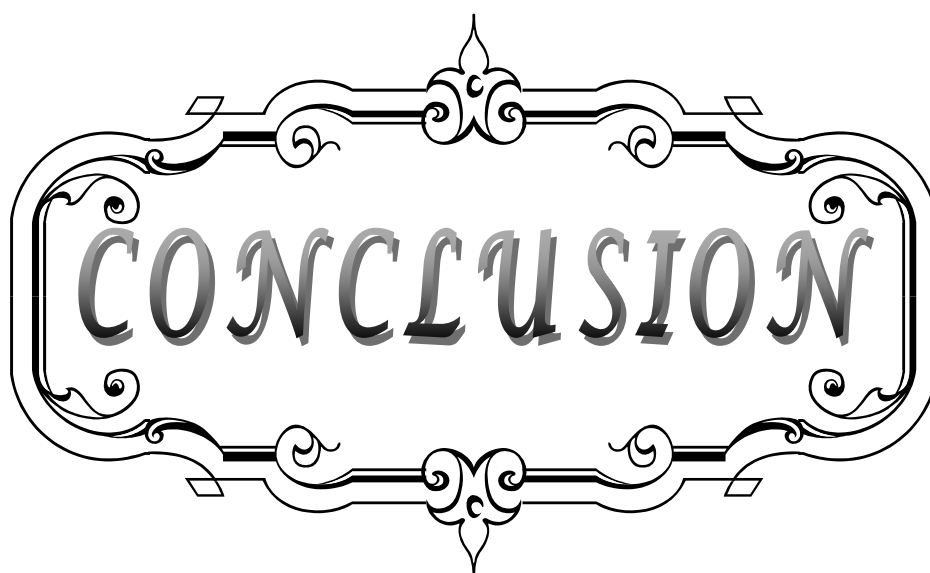
2. Protonthérapie

La protonthérapie par faisceaux de 60 et 250MeV améliore la distribution de dose au sein des tissus traités en permettant une conformation de haute précision. Cette supériorité balistique sur la radiothérapie par photons explique son développement dans le traitement des tumeurs profondes, ou semi-profondes, situées proximité d'organes à risque et nécessitant un haut

niveau de dose . La protonthérapie peut être délivrée selon une technique conformationnelle, la plus répandue, mais aussi avec modulation d'intensité selon la technique de pencil beam scanning . Les études dosimétriques sont en faveur de la protonthérapie en termes de réduction de la dose moyenne délivrée aux tissus sains et de risque théorique de diminution du risque de cancer secondaire, ce que semblent confirmer les études cliniques de phase I/II de protonthérapie du cancer de prostate . Ces études, parfois anciennes, n'ont pas comparé RCMI et protonthérapie. Une étude de phase III randomisant la dose du boost en protons a retrouvé une meilleure probabilité de survie sans rechute biochimique sans majoration de la toxicité en augmentant la dose délivrée par protons. en absence de preuves de niveau élevé, la protonthérapie ne représente pour l'instant qu'une voie de recherche dans la radiothérapie des cancers de la prostate. Cela est d'autant plus important que son coût largement supérieur à celui de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité doit être justifié par un bénéfice clinique important .

3. Hadrontherapie

L'hadronthérapie par ions carbone présente le double avantage d'un dépôt d'énergie limité en profondeur comme la protonthérapie et d'une efficacité biologique relative nettement supérieure aux photons permettant une majoration de la dose biologique délivrée dans la tumeur tout en minimisant l'irradiation des tissus adjacents. Il n'existe actuellement que des études rétrospectives favorables à un traitement hypofractionné, avec des taux de survie comparables à ceux des autres techniques de radiothérapie et des taux de toxicité tardive acceptables de moins de 10 %. Les preuves de l'utilité clinique d l'hadronthérapie par ions carbone doivent donc être apportées.

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes. The word "CONCLUSION" is written in a bold, serif, all-caps font in the center of the frame.

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent. Il pose actuellement un problème de santé publique partout dans le monde et notamment en Afrique où il est encore souvent découvert à un stade métastatique.

Les facteurs de risque formellement reconnus sont l'âge avancé, l'antécédent familial de cancer de prostate et l'ascendance africaine. D'autres facteurs sont en cours d'analyse notamment l'alimentation, les facteurs d'environnement et le métabolisme hormonal. Le dépistage du cancer de la prostate devrait être systématique à partir de 45 ans en cas d'existence de facteurs de risque et de 50 ans le cas échéant. Il fait appel au couple toucher rectal / PSA.

Le diagnostic du cancer de la prostate ne peut être porté avec certitude que sur un examen anatomopathologique, ce qui donne une importance capitale à la biopsie prostatique.

Au stade débutant du cancer, un traitement curatif s'impose faisant appel à la prostatectomie radicale et/ou la radiothérapie. Notre étude nous a permis de toucher l'efficacité de la radiothérapie à visée curative dans la prise en charge du cancer de la prostate à un stade précoce, ainsi 80 % des cas ont présenté une rémission complète.

La radiothérapie conformationnelle améliore la tolérance de l'irradiation par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Elle a rendu possible une escalade de dose délivrée au volume cible sans majoration rédhibitoire de la toxicité. Cette escalade de dose améliore le contrôle biochimique de la maladie chez les patients du groupe intermédiaire et probablement aussi des patients du groupe défavorable l'irradiation en modulation d'intensité permet de délivrer des doses prostatiques de plus de 80 Gy.

Au vu de ces avancées technologique, la radiothérapie conformationnelle devient de plus en plus complexe nécessitant un plateau technique optimal et un travail d'équipe entre les différents protagonistes (radiothérapeutes, radiophysiciens, dosimetristes et manipulateurs).

Enfin, la prise en charge du patient atteint d'un cancer de la prostate ne peut se concevoir qu'au sein d'une réunion de concertation multidisciplinaire et d'une information claire et honnête du patient.

ANNEXES

ANNEXE I

Fiche d exploitation du profil épidémiologique et thérapeutique du cancer de la prostate

➤ Identité

1 / Nom et prénom :

2 / N.E :

3 / Origine : rural ☐ urbain ☐

4 / Age :

➤ Facteurs de risque :

1 / Âge :

2 / ATCD familiaux de cancer de prostate :

Si oui apparenté : 1^{er} ☐ 2^{eme} ☐

➤ Délai de consultation :

➤ Clinique :

1 / forme asymptomatique : oui ☐ non ☐

a / Affection digestive (hernie inguinale) : oui ☐ non ☐

2 / PSA (dépistage) : oui ☐ non ☐

3 / Échographie V-P : oui ☐ non ☐

2 / Symptomatique

a / Douleurs lombaire : unilatéral ☐ bilatérale ☐

b / Douleurs osseuse : oui ☐ non ☐

c / compression médullaire : oui ☐ non ☐

d / RAU : oui ☐ non ☐

e / Troubles mictionnels : pollakiurie ☐ brulure mictionnelle ☐ miction impérieuse ☐

Hématurie ☐ hemospermie ☐ trouble de l'érection ☐ Adénopathies pelviennes ☐

3 / Examen physique : normal oui ☐ non ☐

a / Globe vésical : oui ☐ non ☐

b / gros rein : oui ☐ non ☐

c / œdème des membres inférieurs : oui ☐ non ☐

d / HPM : oui ☐ non ☐

e / ascite : oui ☐ non ☐

f / Toucher rectal :

Nodule : oui ☐ non ☐ lobe droit : oui ☐ non ☐ lobe gauche : oui ☐ non ☐

apex : oui ☐ non ☐

Extension aux vésicules séminales : oui ☐ non ☐

TNM :

TX ☐ T0 ☐ T1a ☐ T1b ☐ T1c ☐ T2a ☐ T2b ☐ T2c ☐ T3 ☐ T4 ☐

NX ☐ N0 ☐ N1 ☐ Mx ☐ M0 ☐ M1a ☐ M2b ☐ M3c ☐

ANNEXE II

1. Le score de GLEASON (38)

La classification de Gleason est celle qui fait actuellement autorité. Proposé par Gleason en 1966, ce système est établi uniquement sur les critères architecturaux de la tumeur, analysés au faible ou au moyen grossissement du microscope.

Cinq grades ont été définis, cotés de 1 à 5 :

- * Grade 1 (bien différencié) : la tumeur est constituée de glandes, rondes ou ovales, de taille uniforme, serrées les unes contre les autres. Elles sont regroupées en massifs arrondis, très bien limités.
- * Grade 2 (bien différencié) : la tumeur est également constituée de glandes rondes ou ovales, moins uniformes que dans le grade 1, et séparées par des intervalles de stroma.
- * Grade 3 (moyennement différencié) : glandes différenciées, polymorphes, séparées par un abondant stroma, agencées en massifs tumoraux mal limités, infiltrants. Grande variabilité de taille des sections glandulaires par rapport aux deux grades précédents.
- * Grade 4 (peu différencié) : glandes mal structurées, fusionnées, dépourvues de lumière ou remplacées par des cordons. Un autre type histologique caractérisé par la présence de larges cellules claires proches de celles observées dans les adénocarcinomes du rein en fait partie (aspect dit «hypernéphroïde»).
- * Grade 5 (indifférencié) : cellules indépendantes ou larges travées de cellules ne comportant pas de formation glandulaire.

Classification de Gleason

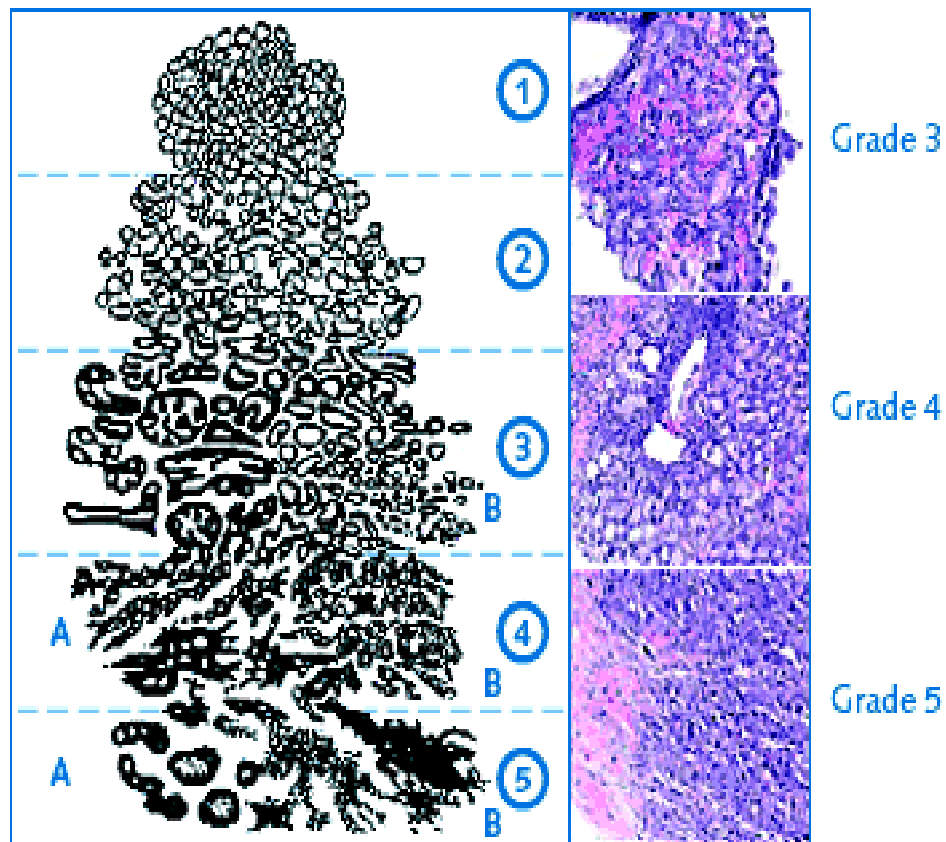


Figure 57. : Classification de Gleason (7).

Pour tenir compte de l'hétérogénéité de l'adénocarcinome prostatique, les deux contingents tumoraux les plus représentés sont pris en considération :

- * Le grade le plus représenté définit le Primary Pattern (aspect ou grade primaire).
- * Le grade le mieux représenté définit le Secondary Pattern (aspect ou grade secondaire).

Le score de Gleason correspond à l'addition des chiffres des deux grades retenus, lesquels seront mentionnés dans l'ordre (le grade le plus abondant en premier), ou au double du seul grade présent. Il peut donc varier de 2 (1+1) à 10 (5+5).

ANNEXE III

2. Classification d AMICO(81)

Des groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle:

- Risque faible : PSA < à 10 ng/ml et score de Gleason < à 6 et stade clinique T1c ou T2a ;
- Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 ou stade clinique T2b ;
- haut risque: PSA > 20 ng/ml ou score De Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c.

RESUME

Résumé

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon. C'est avant tout une pathologie du sujet âgé dont la survenue est exceptionnelle avant l'âge de 50 ans.

Notre travail est une étude rétrospective de 72 dossiers de patients atteints de cancer de la prostate et suivis au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de quatre ans s'étendant de Janvier 2011 à Décembre 2014.

L'âge moyen de nos patients était de 68 ans (54 à 84 ans), 18 patients (25 %) avaient moins de 65 ans. Les symptômes révélateurs étaient essentiellement urinaires à type de troubles mictionnels, une rétention aigue des urines et l'hématurie, rapportés respectivement chez 90%, 70% et 27.5% de nos patients. D'autres signes extra-urinaires ont été décrits chez une bonne proportion des cas étudiés : il s'agissait essentiellement de l'altération de l'état général (29 %), de l'anémie (44%) et des douleurs osseuses (10%). Enfin , chez 2% des cas , le cancer de la prostate a été révélé par une complication : l'anurie obstructive.

le toucher rectal était sans particularité chez 57% des malades tandis qu'il avait retrouvé un blindage vésico-prostatique , une prostate indurée et une prostate nodulaire chez respectivement 21% , 19% et 16% des cas.

Le dosage de PSA a été réalisé chez tous les patients et le taux moyen était de 24 ng/ml avec une valeur minimale de 8ng/ml et une maximale de 2122ng/ml. Sur le plan anatomo-pathologique, le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome prostatique notifié chez 98% des cas. le score de Gleason a été calculé chez tous nos patients : il était strictement supérieur à 7 chez 54% parmi eux et inférieur ou égal à 7 chez 46%. Nous avons répartis nos patients en groupes à risque, 37,2% des cas groupe sont de haut risque, 52,5 % des cas sont de risque intermédiaire, 10,3% des cas sont de faible risque de progression.

Quant à la prise en charge thérapeutique, la radiothérapie curative a été faite chez 75% des cas (soit une radiothérapie exclusive (44%) ou une association radio-hormonothérapie (31%)) qui a permis une survie sans récurrence biologique à 3 ans chez 80% des cas comparable à celle de la littérature. Par ailleurs la radiothérapie à visée palliative a été réalisée chez 20% des cas qui a abouti à une amélioration des symptômes rapportés dans 92% des cas, par ailleurs 5 % des malades ont bénéficié d'une prostatectomie et 48% ont été traités par hormonothérapie dont 28%, chimiothérapie a été faite chez 6 cas soit 46 % des patients traités par la castration.

Les effets secondaires survenus au cours de la radiothérapie étaient essentiellement d'ordre urinaire survenus chez 63% des patients, suivis par les complications digestives chez 22 %. Ces effets secondaires étaient pour la majorité de grade 1.

Ainsi une revue de la littérature a montré que la radiothérapie conformationnelle autorise une augmentation des doses délivrées à la prostate, jusqu'à une valeur de 78Gy. Le seuil de 80 Gy sera probablement dépassé par la radiothérapie en modulation d'intensité.

Le bénéfice de ces doses élevées a pu être mis en évidence par d'importantes études rétrospectives et des études prospectives d'escalade de doses notamment celle du MD Anderson Cancer center et GETUG 06.

L'intérêt de ces doses élevées apparaît maintenant démontré pour les patients des groupes intermédiaires. Il est discuté pour les patients de faible risque ou bien ceux qui sont traités en association avec l'hormonothérapie.

De nombreuses études non randomisées suggèrent une efficacité de la radiothérapie, soit en situation de rattrapage, c'est-à-dire intervenant au moment de la réascension du PSA, soit en situation adjuvante, c'est-à-dire immédiatement après la chirurgie radicale.

Les indications de l'association de radiothérapie et d'hormonothérapie par agoniste de la luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) concernent les cancers localement évolués de la prostate et de façon moindre les cancers localisés de pronostic intermédiaire ou de pronostic défavorable comme l'ont montré les études de phase III dont celle de Bolla et al. qui ont montré qu'un blocage androgénique complet de quatre

mois néoadjuvant et concomitant augmentait significativement la probabilité de survie globale des patients atteints de cancer localement avancé de la prostate de score de Gleason 2-6, et que l'hormonothérapie adjuvante de longue durée (2,5 à trois ans) accroissait significativement la probabilité de survie globale des patients atteints de cancer localement évolué.

Au vu de ces avancées technologique, la radiothérapie conformationnelle devient de plus en plus complexe nécessitant un plateau technique optimal et un travail d'équipe entre les différents protagonistes (radiothérapeutes, radiophysiciens, dosimetristes et manipulateurs).

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer and the second cause of cancer death after lung cancer. It is primarily a disease of the elderly whose occurrence is rare before the age of 50 years.

Our work is a retrospective study of 72 cases of patients with prostate cancer and followed the Hospital of Marrakech Mohammed VI on a four year period extending from January 2011 to December 2014.

The average age of our patients was 68 years (54–84 years), 18 patients (25%) were under 65 years. The telltale symptoms were essentially urinary type of voiding dysfunction, acute retention of urine and haematuria, reported in 90% respectively 70% and 27.5% of our patients. Other extra-urinary symptoms have been reported in a large proportion of the cases studied: it was essentially the deterioration of general condition (29%), anemia (44%) and bone pain (10%). Finally, in 2% of cases of prostate cancer was revealed by a complication. obstructive anuria.

Rectal examination was normal in 57% of patients while he had regained bladder and prostate shield, a prostate indurated and nodular prostate in 21%, 19% and 16% of cases.

The PSA test was performed in all patients, and the average rate was 24 ng / ml with a minimum value of 8 ng / ml and a maximum of 2122ng / mL. On the pathological level, the most common histological type was notified prostatic adenocarcinoma in 98% of cases. The Gleason score was calculated in all patients: it was strictly greater than 7 in 54% of them and less or equal to 7 at 46%. We divided our patients into risk groups, 37.2% of the group are high risk, 52.5% of cases of intermediate risk, 10.3% of cases are low risk of progression.

As for the therapeutic care, curative radiotherapy was performed in 75% of cases (either radiotherapy alone (44%) or radio-hormone combination (31%)) which allowed without biochemical recurrence survival at 3 years in 80% of cases comparable to that of the literature, in addition, the radiotherapy is focused on palliative was performed in 20% of cases which resulted in an improvement in symptoms reported in 92% of cases also 5% of patients have benefited

prostatectomy and 48% were treated with hormone therapy, including 28%, chemotherapy was performed in 6 cases or 46% of patients treated with castration.

Side effects that occurred during radiotherapy were essentially urinary order occurred in 63% of patients, followed by digestive complications in 22% .These side effects were for the majority of grade 1.

And a review of the literature showed that conformal radiotherapy allows higher doses to the prostate, to a value of 78Gy. The thres hold of 80 Gy will probably be over whelmed by the radiotherapy intensity modulation.The benefit of these doses have been highlighted by major retrospective studies and prospective studies dose escalation particular that of MD Anderson Cancer Center and GETUG 06.

In view of these technological advances, conformal radiotherapy is becoming increasingly complex requiring optimum technical platform and teamwork between the various protagonists.

ملخص

سرطان البروستاتا هو أكثر أنواع السرطان شيوعا والسبب الثاني للوفاة بالسرطان بعد سرطان الرئة. هو في المقام الأول مرض يصيب كبار السن الذين و نادر الحدوث قبل سن 50..

لقد قمنا بدراسة استيعادية ل 72 حالة من المرضى الذين يعانون من سرطان البروستاتا ويتلقون العلاج بمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش في حيز زمني قدره أربع سنوات تمتد من يناير 2011 إلى ديسمبر 2014.

وكان متوسط أعمار المرضى 68 عاما (54-84 عاما)، كان 18 مريضا (25%) تحت سن 65 اما الأعراض المنبهة البولية أساسا هي الاختلال الوظيفي لإفراغ البول، و الاحتفاظ الحاد بالبول وتواجد الدم بسائل البول و النتائج التي وجدناها هي على التوالي 90% و 70% و 27.5% من مرضانا. وقد تم الإبلاغ عن أعراض أخرى وكانت نسبة كبيرة من الحالات تعرف تدهورا في الحالة العامة (29%)، وفقر الدم (44%)، وآلام العظام (10%) وأخيرا، تم الكشف عن 2% من حالات سرطان البروستاتا عبر انقطاع البول..

نتيجة فحص الفرج كانت جيدة في 57% من المرضى في حين لاحظنا تحجرا في المثانة و البروستاتا، البروستاتا متصلبة و البروستاتا محببة لدى 21%، 19% و 16% من الحالات.

تم اجراء فحص PSA لدى جميع المرضى وكان متوسط معدل هو 24 نانوغرام / مل بينما اقل قيمة كانت 8 نانوغرام / مل و أقصى قيمة هي 2122 نانوغرام / مل. النوع النسيجي الأكثر شيوعا بنسبة 98% هو السرطان الغدي.

أما معدل GLEASON كان أكثر من 7 في 54% من الحالات وأقل أو ما يعادل 7 في 46%.. لقد قمنا بتقسيم مرضانا إلى عدة مجموعات منها بنسبة 37.2% المجموعة ذات درجة خطر عالية ، 52.5% من الحالات تنتمي الى المجموعة ذات الخطر المتوسط، بينما 10.3% من الحالات تندرج ضمن مجموعة الخطر المنخفض..

أما بالنسبة للرعاية العلاجية، تم إجراء العلاج الإشعاعي في 75% من الحالات (العلاج الإشعاعي وحده فكان لدى 44% و مزيج العلاجات الإشعاعي و الهرموني كان لدى 31%) التي سمحت في القضاء على المرض لدى 80% من الحالات النتيجة مماثلة للدراسات الأجنبية ، أما العلاج الإشعاعي لحالات تفشي المرض فقد أجري لدى 20% من الحالات مما أدى إلى تحسن في الأعراض التي أعلن عنها في 92%. إضافة لكل هذه الأساليب العلاجية ف 5% من المرضى قد تم استئصال البروستاتا لديهم بينما 48% من المرضى تلقوا العلاج الهرموني، تم إجراء العلاج الكيميائي في 6 حالات ما يعادل 46% من المرضى الذين عولجوا بالإخصاء سابقا..

وكانت الآثار الجانبية التي لوحظت خلال العلاج الإشعاعي أساسا منها البولية في 63% من المرضى، تليها مضاعفات في الجهاز الهضمي في 22% وكانت الآثار الجانبية هذه بالنسبة للغالبية من الصنف 1.

وأظهرت المراجع ان العلاج الإشعاعي يسمح برفع في الجرعات الإشعاعية إلى 78 غراي و إمكانية تجاوز عتبة 80 غراي خلال العلاج الإشعاعي المعدل..

وقد تم تسليط الضوء على الاستفادة من هذه الجرعات من خلال الدراسات الاستيعابية والدراسات التي تؤيد التصعيد قام بهما GETUG و مركز أندرسون للسرطان

فيما يتعلق بالإرشادات الطبية

جراحة البروستاتا تشكل عادة العلاج الأساسي للأورام البروستاتية عند الرجل ذو متوسط العمر المتوقع يتجاوز 10 سنوات.

العلاج الإشعاعي الخارجي مع أو دون العلاج الهرموني يرتبط أساسا بالأورام المتقدمة.

العلاج الإشعاعي الموضعي 1125 أسلوب جيد لعلاج الأورام البروستاتية بنفس النتيجة مقارنة مع الأساليب العلاجية الأخرى.

في ضوء هذه التطورات التكنولوجية، العلاج الإشعاعي يزداد تعقيدا و يتطلب منصة تقنية مثالية والعمل

الجماعي بين مختلف الفرقاء..

BIBLIOGRAPHIE

1. **prévalence de cancer de prostate dans le monde**
Edition 2012. Disponible sur le site :
<http://www.globocan.fr/prostate/factsheets/fs317/fr/index.html> le 03/02/2016.
Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
2. **CORICA FA., BOSTWICK DG.**
Unsuspected and undetected (clinical stage T0) prostate cancer diagnosed on random needle biopsy. Urology 1999 ; 53 :557–62.
3. **Rebillard X, Grosclaude P, Lebrete T, Patard JJ, Pfister C, Richaud P, et al.**
Incidence et mortalité projetées des cancers urologiques en 2010. Prog Urol.2010; 20 Suppl 4: S2114.
4. **Quinn M, Babb P**
Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and Register.
5. **Registre des cancers de la région du grand Casablanca :RCRC**
Edition 2012.page 56
mortality. BJU Int 2002;90:162 73.
6. **Incidence des cancers à Rabat.**
2006–2008. Edition 2012 page25
7. **M.BELKHAIMA**
Profil épidémiologique clinique et thérapeutique du cancer de la prostate au chu mohamed vi (Étude rétrospective à propos de 159 cas).27/07.
8. **FOURNIER G., VALLERI A., CUSSENOT O.**
Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie 2004.
9. **ANCELE PARK R, ASSICOT M, CLAVEIROLE P.**
Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document à l'usage des professionnels de santé. ANAES septembre 2004.
10. **ELHAOUS A.**
Aspect épidémiologiques des cancers urologiques dans la région de Marrakech.Thèse n°315, médecine, Casablanca, 2004

11. **FARKAS A., MARCELLA S., RHOADS GG.**
Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality. Ethn Dis 2000; 10: 69–75.
12. **ANGWAFO FF.**
Migration and prostate cancer: an international perspective. J Nalt Med Assoc, November 1, 1998; 90 (11 suppl): S720–3.
13. **Johansson JE, Holmberg**
Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
14. **M.NDOYE.**
Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate a l hopital grand yoff senegal 2010
15. **K.TENGUE.**
Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo 2015
16. **Buccon–Gibod,Dumonceau**
micro focal prostate cancer: a comparison of biopsy and radical prostatectomy specimen features. Eur Urol. 2005; 48: 895-899
17. **Qarro A,Ghoundale**
score de Gleason des biopsies prostatiques et celui des pièces de prostatectomies : quelle corrélation. African J Urol. 2012; 18: 183–188.
18. **O.HELFRICH.**
Évolution du nombre de cas incidents decancer de la prostate en France de 2001 à2012 à partir de données hospitalières de5 centres
19. **BOUZEBOC PH.**
Actualités 2000 dans les tumeurs urologiques. La lettre du cancérologue 2000 ; IX, 6.
20. **DAVID CRAWFORD.(20)**
Epidemiology of prostate cancer. University of Colorado. Urology 2003.
21. **GIOVANNUCCI E.,GANN PH., HENNEKENS CH., SAKS FM., GRODSTEIN F., STAMPFER MJ.**
Retospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. J. Nath Inst. 1994; 86: 281

22. **FRANKLIN LOWE C., SCOTT M. GILBERT, HILLEL KAHANE.**
Evidence of increased prostate 2006
23. **GUILLONNEAU B., VALLANCIEN G.**
Urologie. Inter-Med édition Doin 1999 : 117-141
24. **GUY L., REMSEY C., E C., BOITEUX JP.**
Nutrition et cancer de la prostate. Progrès en urologie 2000, 10 :505-512.
25. **PONTVERT D., GABORIAUD G., FLAM T., JOURDAN-DA SILVA N., THIOUNN N., MAMMAR H., ET AL.**
Radiothérapie conformationnelle à 76 Gy des cancers localisés de la prostate. Modalités thérapeutiques et résultats préliminaires. Cancer Radiother 2008;12:78-87.
26. **McNeal JE Regional morphology and pathology of the prostate.**
Am J Clin Path 1968; 49: 347- 357.
27. **Rigaud J, Le Normand L, Karam G, Glemain P, Buzelin JM, BouchotO.**
Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention. ProgUrol 2002;12:232-9.
28. **Duchesne GM, Peters LJ.**
What is the a/b ratio for prostate cancer Rationale for hypofractionated high-dose rate brachytherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999;44(4):747-8.
29. **Bentzen SM, Ritter M.**
The a/b ratio for prostate cancer: what is it, really Radiother Oncol 2005;76(1):1-3.
30. **Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ml, Sakr W,et al.**
Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. Urology1998;51:789-95.
31. **Beckensdorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Le floch O,Chauvet B, et al.**
The GETUG 70 vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: deasability and acute toxicity. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2004;60:1056-106)
32. **Kupelian P, Willoughby T, Reddy C, Klein E, Mahadevan A.**
Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland clinic experience. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007;68(5):1424-30.

33. **Sokoloff M.H., Brendler C.B.**
Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. Urol Clin North Am 2001;28:535-543.
34. **ZERBIB M.**
Le cancer de la prostate. Les éditions des universités d'été européennes en oncologie, expression française, 1999.
35. **Magoha G.**
Management and survival in advanced prostate cancer in Nairobi. East Afr Med J 2000;77:260-3.
36. **Salomon L., Azria D., Bastide C., Beuzeboc P., Cormier L., Cornu F., et al.**
Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:S217-S251
37. **Catalona W.J, Partin A.W, Sanda M.G, Wei J.T, Klee G.G, Bangma C.H, et al.**
A multicenter study of -2 proPSA combined with PSA and free PSA for Pca detection in 2 to 10 ng/ml PSA range. J Urol 2011;185:1650-1655.
38. **Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.**
Disponible sure le site :
<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>. 12/02/2016
39. **Chen C, Tzai T, Huang S, Wu H, Tai H, Chang Y, Pu Y.**
Clinical Outcome of Taiwanese Men With Metastatic Prostate Cancer Compared With Other Ethnic Groups. UROLOGY 2008;72:1287-92.
40. **Eisenberger MA, Blumenstein BA,**
Crawford ED. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339(16):1036-42.
41. **COSSET J.M., FLAM T., THIOUNN N., GOMME S., ROSENWALD J.C., ASSELAIN B., ET AL.**
Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:1042-1048.
42. **GLEASON DF., MELLINGER GT.**
Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.. J. Urol. 1974 ; 111 (1) : 58-64.

43. **Turkbey B., Shah V.P., Pang Y., Bernardo M., Xu S., Kruecker J., et al.**
Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images?. *Radiology* 2010;258:488–495.
44. **Bloch B.N., Genega E.M., Costa D.N., Pedrosa I., Smith M.P., Kressel H.Y., et al.**
Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 2012;22:2201–2210.
45. **Albertsen P.C., Hanley J.A., Gleason D.F., Barry M.J.**
Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975–980.
46. **Vargas H.A., Akin O., Franiel T., MAzaheri Y., Zheng J., Moskowitz C., et al.**
Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011;259:775–784.
47. **Bloch B.N., Genega E.M., Costa D.N., Pedrosa I., Smith M.P., Kressel H.Y., et al.**
Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 2012;22:2201–2210.
48. **Bastian P.J., Carter B.H., Bjartell A., Seitz M., Stanislaus P., Montorsi F., et al.**
Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55:1321–1330.
49. **Even-Sapir E., Metser U., Mishani E., Lievshitz G., Lerman H., Leibovitch I.**
The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:287–297.
50. **American Joint Committee on Cancer.**
Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010; 525:34.
51. **GUITER J., BALDET P.**
Tumeurs de l'appareil uro-génital de l'adulte. Cycle 1– 2002– 59.470.3
52. **CHEVILLE JC et al.**
Metastasis prostate carcinoma to bone. Surgical and pathologic features associated with cancer-specific survival. *Cancer* 2002, vol 95, n°5 : 1028–36.

53. **STOCK R.G, STONE N.N, CESARETTI J.A, ROSENSTEIN B.S.**
Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64 : 527–33.

54. **POTTERS L, MORGENSTERN C, CALUGARU E, FEARN P, JASSAL A, PRESSER J. MULLEN E.**
12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2005; 173 : 1562–6.

55. **ZELEFSKY M.J, KUBAN D.A, LEVY L.B, POTTERS L, BEYER D.C, BLASKO J.C, et al.**
Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 67 : 327–33.

56. **KUPELIAN P.A, POTTERS L, KHUNTIA D, CIEZKI J.P, REDDY C.A, REUTHER A.M, et al.**
Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004;58 : 25–33.

57. **MERRICK G.S, BUTLER W.M, WALLNER K.E, GALBREATH R.W, ALLEN Z.A. ADAMOVICH E.**
Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 65 : 669–77

58. **DAVID P DEARNALEY, VINCENT S KHOO, ANDREW R NORMAN, LESLEY MEYER, ALAN NAHUM, DIANA TAIT, et al.**
Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial Original Research Article. *Lancet*, 1999; 353, Issue 9149: 267–72.

59. **BOORJIAN S.A., KARNES R.J., RANGEL L.J., BERGSTRALH E.J.,**
Blute M.L. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179:1354–1360 [discussion, 1360–1].

60. **ZIETMAN AL, DESILVIO ML, SLATER JD, ROSSI CJ, JR, MILLER DW, ADAMS JA, et al.**
Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005;294:1233–9.

61. **DEARNALEY DP, SYDES MR, GRAHAM JD, AIRD EG, BOTTOMLEY D, COWAN RA, et al.**
Escalated-dose versus standard-dose conformal Radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2007;8:475–87.

62. **SATHYA JR, DAVIS IR, JULIAN JA, GUO Q, DAYA D, DAYES IS, et al.**
Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol*, 2005;23:1192-9.

63. **BECKENDORF V, GUERIF S, LE PRISE E, COSSET J, LE FLOCH O, CHAUVET B, et al.**
Late Toxicity in the GETUG 06 Randomized Trial Comparing 70 Gy and 80 Gy for Localized Prostate Cancer [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007;69:S319.

64. **PLOYSONGSANG SS, ARON BS, SHEHATA WM.**
Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost or small field to prostate *Urology*, 1992;40:18-26

65. **SEAWARD SA, WEINBERG V, LEWIS P, LEIGH B, PHILLIPS TL, ROACH 3RD M.**
Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for highrisk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998;42:1055-62.

66. **PAN CC, KIM KY, TAYLOR JM, MCLAUGHLIN PW, SANDLER HM.**
Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002;53: 1139-45

67. **ASBELL SO, MARTZ KL, SHIN KH, SAUSE WT, DOGGETT RL, PEREZ CA, et al.**
Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998;40:769-82.

68. **LAWTON CA, DESILVIO M, ROACH 3RD M, UHLV, KIRSCH R, SEIDER M, et al.**
An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007;69:646-55.

69. **POMMIER P, CHABAUD S, LAGRANGE JL, RICHAUD P, LESAUNIER F, LE PRISE E, et al.**
Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma ? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*, 2007;25:5366-73

70. **FRAZIER HA, ROBERTSON JE, HUMPHREY PA, PAULSON DF.**
Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol*, 1993;149:516-8.

71. **HAGAN M, ZLOTECKI R, MEDINA C, TERCILLA O, RIVERA I, WAJSMAN Z.**
Comparison of adjuvant versus salvage radiotherapy policies for postprostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59: 329-40.
72. **POUND CR, PARTIN AW, EISENBERGER MA, CHAN DW, PEARSON JD, WALSH PC.**
Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999;281:1591-7.
73. **ZERBIB M.**
Treatment of biological recurrence after treatment of localized prostatic cancer. *Prog Urol*, 2004;14:19-21.
74. **CATTON C, GOSPODAROWICZ M, WARDE P, PANZARELLA T, CATTON P, MCLEAN M,**
Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol*, 2001;59:51-60.
75. **KUPELIAN PA, KATCHER J, LEVIN HS, KLEIN EA.**
Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997;37:1043-52
76. **WALSH PC.**
BJU International June issue DVD. *BJU Int*, 2004;94:1143.
77. **GONZALEZ CM, ROEHL KA, ANTENOR JV, BLUNT LW, HAN M, CATALONA WJ.**
Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 2004;64:723-8 Bibliographie
78. **ZIETMAN AL, COEN JJ, SHIPLEY WU, ALTHAUSEN AF.**
Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of prostate: analysis of freedom from PSA failure. *Urology*, 1993;42:292-8.
79. **BOLLAM, VAN POPPEL H, VAN CANGH P, VEKEMANS K, RIGATTI P, DE REIJE T, et al.**
Does postoperative radiotherapy (P-RXT) after radical prostatectomy (Px) improve progression-free survival (PFS) in pT3N0 prostate cancer (PC)? (EORTC 22911). *J Clin Oncol*, 2004; 22: 383 (ASCO Annual Meeting).
80. **MORRIS MM, DALLOW KC, ZIETMAN AL, PARK J, ALTHAUSEN A, HENEY NM, ET AL.**
Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 38:731-6.

81. **COX JD, GALLAGHER MJ, HAMMOND EH, KAPLAN RS, SCHELLHAMMER PF.**
Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate rebiopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol, 1999;17:1155. Bibliographie
82. **ANSCHER MS, CLOUGH R, DODGE R.**
Radiotherapy for a rising prostatespecific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. Int J Radiat Oncol Biol, Phys 2000;48:369-75.
83. **PISANSKY TM, KOZELSKY TF, MYERS RP, HILLMAN DW, BLUTE ML, BUSKIRK SJ, et al.**
Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. J Urol, 2000;163:845-50.
84. **STEPHENSON AJ, SHARIAT SF, ZELEFSKY MJ, KATTAN MW, BUTLER EB, TEH BS, et al.**
Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA, 2004;291:1325-32.
85. **ZERBIB M.**
salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. Urology 1998;51:789-95.
86. **ZINCKE H., LAU W., BERGSTRALH E., BLUTE M.**
Role of early adjuvant hormonal therapy after dical prostatectomy for prostate cancer. The journal of urology, december 2001, vol. 166 : 208-2215.
87. **RISCHMANN P, BITTARD H, CHOPIN D, COLOBY P, DAVIN JL, IRANI J, et al.**
AFU recommendations 1998. "Committee on Cancer of the French Association of Urology". Prog Urol, 2002;12:1159-60.
88. **SLOVIN SF, WILTON AS, HELLER G, SCHER HI.**
Time to detectable metastatic disease in patients with rising prostate-specific antigen values following surgery or radiation therapy. Clin Cancer Res, 2005; 11:8669-73.
89. **STEPHENSON AJ, SCARDINO PT, EASTHAM JA, BIANCO JR. FJ, DOTAN ZA, DIBLASIO CJ,**
Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2005;23:7005-12.
90. **STEPHENSON AJ, SHARIAT SF, ZELEFSKY MJ, KATTAN MW, BUTLER EB, TEH BS, et al.**
Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA, 2004;291:1325-32 Bibliographie.

91. **COX JD, GALLAGHER MJ, HAMMOND EH, KAPLAN RS, SCHELLHAMMER PF.**
Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol, 1999;17:1155.

92. **KIRPATRICK JP, ANSCHER MMS.**
Radiotherapy for locally recurrent prostate cancer. Clin Adv Hematol Oncol, 2005; 3: 933-42.

93. **D'AMICO A, MANOLA J, LOFFREDO M, RENSHAW A, DELLACROCE A, KANTOFF P.**
6-month suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. JAMA, 2004; 292 : 821-7

94. **BOLLA M, VAN POPPEL H, COLLETTE L, VAN CANGH P, VEKERMANS K, DA POZZO L, et al.**
For the European Organization for Research and Treatment of Cancer : Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet, 2005;

95. **BOLLA M, COLLETTE L, BLANK L, WARDE P, DUBOIS JB, MIRIMANOFF RO, et al.**
Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study) : a phase III randomized trial. Lancet, 2002; 360: 103-8.

96. **PILEPICH M, WINTER K, LAWTON C, KRISCH R, WOLKOV H, MOVSAS B, HUG E.B, ASBELL S.O, GRIGNON D.**
Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long term results of phase III RTOG 85- 31. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 61 : 1285-90.

97. **HANKS G, PAJAK TF, PORTER A, GRIGNON D, BRERETON H, VENKATESAN V, et al.**
Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate : the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol, 2003 ; 21 : 3972-8.

98. **BOLLA M, VAN TIENHOVEN G, DE REIJE T, VAN DEN BERGH A, VAN DER MEIJDEN A, POORTMANS P, et al.**
Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT, results of the randomized EORTC phase III trial 22961. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25 : Abst. 5014.

99. **AILLERES N, AZRIA D, THEZENAS S, BARBIER N, FENOGLIETTO P, DELARD R, et al.**
Pilot study of conformal intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Cancer Radiother*, 2004;8: 59–69.

100. **BECKENDORF V, GUERIF S, LE PRISE E, COSSET JM, LEFLOCH O, CHAUVET B, et al.**
The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004;60:1056–65.

101. **ZELEFSKY MJ, LEVIN EJ, HUNT M, YAMADA Y, SHIPPY AM, JACKSON A, et al.**
Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. ,2008;70:1124–9.

102. **Lukka H., Hayter C., Julian J.A., Warde P., Morris W.J., Gospodarowicz M., et al:**
Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: pp. 6132–6138

103. **Yeoh E.E., Botten R.J., Butters J., Di Matteo A.C., Holloway R.H., and Fowler J.:**
Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: pp. 1271–1278

104. **Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari M.G., Arcangeli S, Sentinelli S, et al:**
A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: pp. 11–18

105. **Arcangeli G., Fowler J., Gomellini S., Arcangeli S., Saracino B., Petrongari M.G., et al:**
Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: pp. 1013–1021

106. **Pollack A., Walker G., Buyyounouski M., Horwitz E., Price R., Feigenberg S., et al:**
Five year results of a randomized external beam radiotherapy hypofractionation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: pp. S1

107. **Kuban D.A., Nogueras-Gonzalez G.M., Lee A.K., Choi S., Frank S.J., et al:**
Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: pp. S58–S59

108. **MESSING E.M, MANOLA J, SAROSDY M, WILDING G, CRAWFORD E.D, TRUMP D.**
 Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*, 1999; 341 : 1718–81.

109. **MESSING E.M, MANOLA J, YAO J, KIERNAN M, CRAWFORD D, WILDING G, et al.**
 Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*, 2006; 7 : 429–72.

110. **SYLVESTER JE, GRIMM PD, BLASKO JC, MILLAR J, ORIO 3RD PF, SKOGLUND S, et al.**
 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1– T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007;67: 57–64.

111. **POTTERS L, MORGENSTERN C, CALUGARU E, FEARN P, JASSAL A, PRESSER J, et al.**
 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2005;173:1562–6.

112. **BRACHMAN DG, THOMAS T, HILBE J, BEYER DC.**
 Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1–2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000;48:111–7.

113. **STONE NN, STOCK RG, UNGER P.**
 Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*, 2005;173:803–7.

114. **BLASKO JC, GRIMM PD, SYLVESTER JE, BADIOZAMANI KR, HOAK D, CAVANAGH W.**
 Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000;46:839–50.

115. **GRIMM PD, BLASKO JC, SYLVESTER JE, MEIER RM, CAVANAGH W.**
 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001;51:31–40.

116. **RAGDE H, GRADO GL, NADIR BS.**
 Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol*, 2001;54:739–47.

117. **BEYER DC, THOMAS T, HILBE J, SWENSON V.**
Relative influence of Gleason score and pretreatment PSA in predicting survival following brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy, 2003;2:77-84.

118. **BOTTOMLEY D, ASH D, AL-QAISIEH B, CAREY B, JOSEPH J, ST CLAIR S, et al.**
Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. Radiother Oncol, 2007;82:46-9.

119. **ZELEFSKY MJ, KUBAN DA, LEVY LB, POTTERS L, BEYER DC, BLASKO JC, et al.**
Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007;67:327-3.

120. **LOUDARD S.**
chimiothérapie : principe pratiques. Cancer de la prostate hormono-indépendant. Progrès en urologie février 2002, suppl. n°2, n°1 : 19-30.

121. **KHALAF A., PFISTER C., HELLOT MF., DUNET F., MOUSSU J., GRISE P.**
Intérêt de la mitoxantrone dans le cancer de la prostate métastaté hormono-résistant.. Progrès en urologie 2002, 12 : 37-

122. **FRED SAAD, DONALD M. GLEASON, ROBIN MURRAY, SIMON TCHEKMEDIYI AN, PETER VENNEN, LOUIS LACOMBE.**
A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Journal of the national cancer institute ; vol 94, n°19, october 2, 2002.

123. **D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Cote K., Loffredo M., Schultz D., et al.**
Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. Cancer 2002;95:281-286.

124. **Kupelian P., Elshaikh M., Reddy C.A., Zippe C., Klein E.**
Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol 2002;20:3376-3385.

125. **Klein E., Ciezki J., Kupelian P.A., Mahadevan A.**
Outcomes for intermediate risk prostate cancer: are there advantages for surgery. External radiation, or brachytherapy?. Urol Oncol 2009;27:67-71.

126. **Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D., Ciezki J.P., Reddy C.A., Reuther A., et al.**
Radical prostatectomy, external beam radiotherapy<72gy, external beam radiotherapy>or
=72gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for
stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25–33.
127. **Vassil A., Murphy E.S., Reddy C.A., Angermeier K.W., Altman A., Chehade N., et al.**
Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after
radical prostatectomy. External beam radiation therapy or permanent seed implantation.
Urology 2010;76:1251–1257.
128. **KANTOR G, MAHEB M–A, GIRAUD P, DURDUXD C, FOURQUET A, GARDNERE M, LE PRISEF
E, et al.**
Évaluation nationale de la tomothérapie hélicoïdale : description des indications,
des contraintes de dose et des seuils de repositionnement.
129. **HUSSAINM., TANGEN C.M., HIGANO C., SCHELHAMMER P.F., FAULKNER J., CRAWFORD E.D.,
ET AL.**
Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong
independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest
Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984–3990.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلا وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسُترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفعِ الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد

دور العلاج الإشعاعي في مداواة سرطان البروستاتا بالمستشفى الجامعي محمد السادس (دراسة استعادية ل 72 حالة)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 25 / 05 / 2016

من طرف

السيد أشكري عبدالرحيم

المزداد بتاريخ 11 فبراير 1990 في اكادير

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان - البروستاتا - العلاج الإشعاعي - علاج.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ز. داحامي

أستاذ في امراض المسالك البولية

م. خوشاني

أستاذة مبرزة في العلاج الإشعاعي

م. ا. لقميشي

أستاذ مبرز في امراض المسالك البولية

ه. جلال

أستاذ مبرز في طب الأشعة

السيد

السيدة

السيد

السيد