

ANNEE: 2017

THESE N°: 24

RESULTATS DE LA PROSTATECTOMIE RADICALE
CHEZ LES PATIENTS ELIGIBLES A LA SURVEILLANCE ACTIVE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Majda EL HAOUZI

Née le 15 Septembre 1992 à Khémisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer de prostate – Prostatectomie radicale – Surveillance active.

JURY

Mr. A. IKEN

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. K. HADDADI

Professeur d'Oncologie-Radiothérapie

Mr. T. ELKEBDANI

Professeur Agrégé d'Oncologie-Radiothérapie

Mr. T. DOUBLALI

Professeur Agrégé de Microbiologie

JUGES

Mme. N. LAMALMI

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية ٣١

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

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

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne



Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

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

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

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

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

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

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



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

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

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

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

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

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie



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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

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



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

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie



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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

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

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces





Je dédie cette thèse

A mes très chers parents

Fatima SAOUDI et Ali EL HAOUZI

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes
meilleures reconnaissances.*

*Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source
intarissable d'amour et de sacrifice.*

*J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie
personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.*

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

A ma sœur Hanan

En témoignage de ma grande affection.

Je te remercie pour ton soutien et encouragement.

Puisse Dieu combler ta vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

A mes soeurs Ilham et Mariem

En témoignage de ma grande affection.

Merci pour votre soutien et encouragements.

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitons une
vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite.*

A la mémoire de mes grands parents

Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

*J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour. Vous êtes dans
mon cœur.*

Aux familles Takallah et Belhaj

En témoignage de ma grande affection et mes sincères sentiments.

*A mes amies Hajar EL AGOURI, Hajar EL HANI, Ilham Ouyahiya,
Sara, Basma, Safaa, Imane*

A mes amis Hamza BELARIF et Taoufik EL HAtMI

*A
à mes collègues de la promotion 2009.*



Remerciements



A mon maître, président de thèse

Monsieur A.IKEN

Professeur d'Urologie

Qui m'a fait l'honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse.

*J'ai eu le privilège de profiter de votre enseignement, et j'espère être
digne de votre confiance.*

*Que ces lignes puissent témoigner de mon grand respect, ma très haute
considération et ma profonde reconnaissance.*

A mon maître, rapporteur de thèse

Monsieur A. JANANE

Professeur d'Urologie

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration.

Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance

A mon maître et juge de thèse Monsieur K.HADDADI

Professeur de Radiothérapie-Oncologie

Sa présence parmi le jury de cette thèse m'a fait un grand honneur.

*Il m'a toujours impressionné par ses qualités humaines et
professionnelles.*

*Je lui dédie ce travail en témoignant de mes sincères remerciements
et mon grand estime.*

A mon maître et juge de thèse Monsieur T.ELKEBDANI

Professeur agrégé en Oncologie-Radiothérapie

Sa présence parmi le jury de cette thèse m'a honoré.

*Je le remercie pour sa disponibilité, sa modestie et sa gentillesse, qui
sont de grands atouts à coté de sa rigueur scientifique.*

*Je lui dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et
de mes respectueux sentiments.*

A mon maître et juge de thèse Monsieur T.DOUBLALI
Professeur agrégé en Microbiologie

Qui m'a fait l'honneur en siégeant parmi le jury de cette thèse.

*La spontanéité avec laquelle il a accepté de juger ce travail signe une
grande courtoisie.*

*Qu'il trouve dans ces lignes le témoignage de ma gratitude et de mon
profond respect.*

A mon maître et juge de thèse Madame N.MALAMI

Professeur agrégé en Anatomie Pathologique

Qui m'a fait l'honneur en siégeant parmi le jury de cette thèse.

*La spontanéité avec laquelle elle a accepté de juger ce travail signe une
grande courtoisie.*

*Qu'elle trouve dans ces lignes le témoignage de ma gratitude et de mon
profond respect.*

*A mon Co-encadrant de thèse Mr le Docteur ABAHRI
Spécialiste en Urologie HMIMV*

*Je ne saurais vous remercier pour votre constante disponibilité, qui a été
pour beaucoup dans la réalisation de ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de mes sentiments les
plus distingués en symbole de reconnaissance.*

Abréviations

PRR	: Prostatectomie radicale rétropubienne
RT	: Radiothérapie ou EBRT : external beam radiation therapy
ADT	: Androgen deprivation therapy= hormonothérapie
CSS	: Survie spécifique du cancer
PSA	: Antigène spécifique de la prostate
PSA DT	: Temps de doublement (doubling time) de PSA
PSAV	: Vitesse de PSA
H.M.I.M.V	: Hôpital Militaire d'Instruction Med V
CaP	: Cancer de la prostate
VPP	: Valeur prédictive positive
VPN	: Valeur prédictive négative
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
EAU	: Association Européenne d'urologie
AUA	: Association Américaine d'urologie
AFU	: Association Française d'urologie
T R	: Toucher rectal
D E	: Dysfonction érectile
PET Scan	: Tomographie par émission de positon
SA	: Surveillance Active
BPH	: Hypertrophie Benigne de la Prostate
NIP	: Néoplasie Intra-épithéliale de la Prostate
HG	: Haut Grade



Sommaire



Introduction	1
Rappels sur la glande prostatique	3
1. Rappel anatomique.....	4
1.1. Situation et Morphologie externe :.....	4
1.2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique.....	6
1.3. Anatomie zonale de la glande prostatique.....	8
1.4. Vascularisation et innervation.....	10
1.5. Drainage lymphatique :.....	12
2. Rappel physiologique :.....	13
3. Rappel histologique :.....	14
4. Rappel biochimique :.....	17
4.1. Le PSA et ses formes :.....	17
a. PSA total et libre :.....	17
b. PSA complexé et pro-PSA.....	18
c. Densité du PSA :.....	18
d. Vitesse du PSA :.....	19
e. Le PCA3 :.....	19
4.2. Calcul du temps de doublement du PSA.....	20
Histoire naturelle et modalités d'extension :.....	22
1. Comment évoluent les cancers de la prostate :.....	23
2. Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate:.....	23
2.1. La phase de cancer occulte :.....	23
2.2. La phase de cancer localisé :.....	24
2.3. La phase de cancer avancé : (Extension via les gaines péri-nerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins).....	24
Epidémiologie du cancer de la prostate	25
1. Son incidence :.....	26
2. Sa mortalité :.....	30
3. Ses facteurs de risque :.....	32
3.1. Facteurs familiaux et hérédité.....	33

3.2.	Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance.....	34
3.3.	Facteurs environnementaux	35
Moyens diagnostiques et du suivi du cancer localisé de la prostate:	38
1.	L'examen Clinique :	39
2.	Les examens paracliniques :	39
2.1.	Biologie	39
2.2.	La biopsie prostatique.....	41
3.	Diagnostic de certitude :	49
4.	Bilan D'extension :	50
4.1.	L'IRM pelvienne : siège étendu du cancer (capsule, vésicule séminale et ganglionnaire).....	50
4.2.	La scintigraphie osseuse	50
4.3.	Le système TNM de la classification du cancer de la prostate :	51
Moyens Thérapeutiques actifs du cancer localisé de la prostate:	54
1.	Prostatectomie radicale : (Rétropubienne ou périnéale).....	55
2.	Radiothérapie :	56
2.1.	La radiothérapie externe :	56
2.2.	La curiethérapie.....	57
3.	Hormonothérapie :	57
4.	Suivi thérapeutique:.....	58
Matériels et méthodes	59
Résultats	62
Discussion	68
1.	Concept de la Surveillance Active (SA)	69
2.	Intérêt de la SA : [.....	70
3.	Critères de sélection.....	73
3.1.	Une surveillance active pour qui ?.....	73
3.2.	Critères d'inclusion : Variabilité	74
3.3.	Insuffisance des critères d'inclusion :	75
4.	Critères d'inclusion à ajouter :	76

4.1. Critères biopsiques.....	77
4.2. Rapport PSA libre/total.....	78
4.3. Justification de la combinaison de PCA3 et de TMPRSS2: ERG.....	80
4.4. IRM.....	81
4.5. IRM fonctionnelle.....	82
5. Critères de sortie de la surveillance active :.....	82
5.1. Le PSA	82
5.2. Les biopsies itératives	83
5.3. Le temps de doublement du PSA	83
6. Quel est le moment propice pour renoncer à la S.A et instaurer un traitement actif? ..	83
7. Comparaison de nos résultats aux études occidentales :.....	85
Conclusion	88
Résumés	90
Références	94



Introduction



La recherche active du cancer de la prostate (CaP) dans une population d'hommes asymptomatiques amène à découvrir une proportion significative de cancers indolents ne compromettant pas la survie.

Nombreuses avancées de la carcinogénèse ont eu le mérite de bannir Le schéma monolithique de l'histoire naturelle du CaP de bas risque. Il n'y a pas un bas risque mais des bas risque différents dans leur évolution.

La surveillance active (SA) consiste à reporter le traitement curatif chez des sujets ayant un CaP localisé à très faible risque de progression et une espérance de vie supérieure à 10 ans.

En raison du risque d'erreur diagnostique (CaP considéré à tort comme indolent) et celui de la progression potentielle au cours des années, en particulier chez un sujet jeune, l'expectative bascule au traitement actif dès que les indicateurs de surveillance suggèrent une prolifération en cours.

Le protocole doit être compris «éclairé-accepté» par le patient: un contrat partagé thérapeute-malade .

Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques anatomopathologiques et histopronostiques des pièces de prostatectomies, réalisées chez des malades qui étaient éligibles à la surveillance active et qui avaient refusé cette option.

L'enjeu est de dégager le bénéfice-risque des deux alternatives; à la lumière des données de la littérature.



*Rappels sur la glande
prostatique*



1. Rappel anatomique [1,2].

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

La prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artère honteuse interne, artères pudendales accessoires ainsi que le plexus veineux de Santorini) [1].

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

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

1.1. Situation et Morphologie externe : figure 1

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

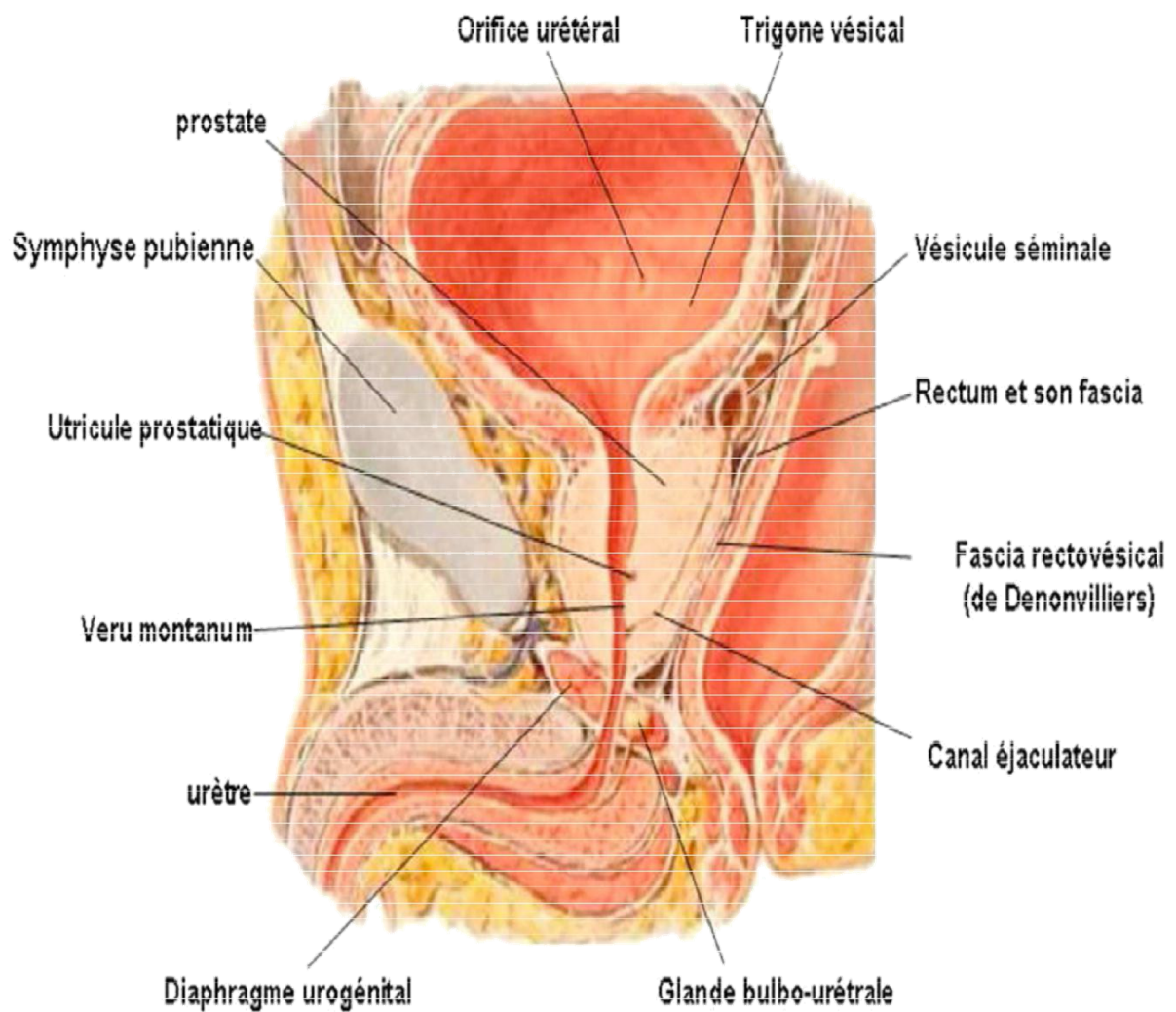


Fig. 1 : Situation et morphologie de la prostate (NETTER)

Elle est de couleur blanchâtre, ferme au toucher (toucher rectal), élastique et régulière.

Elle mesure en moyenne 4 centimètres de largeur, 2 à 3 centimètres d'épaisseur et de 3 à 4 centimètres de hauteur. Son poids est de 20 à 25 grammes chez un adulte de 45 ans [1].

1.2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique

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

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun. (fig. 2) [1]

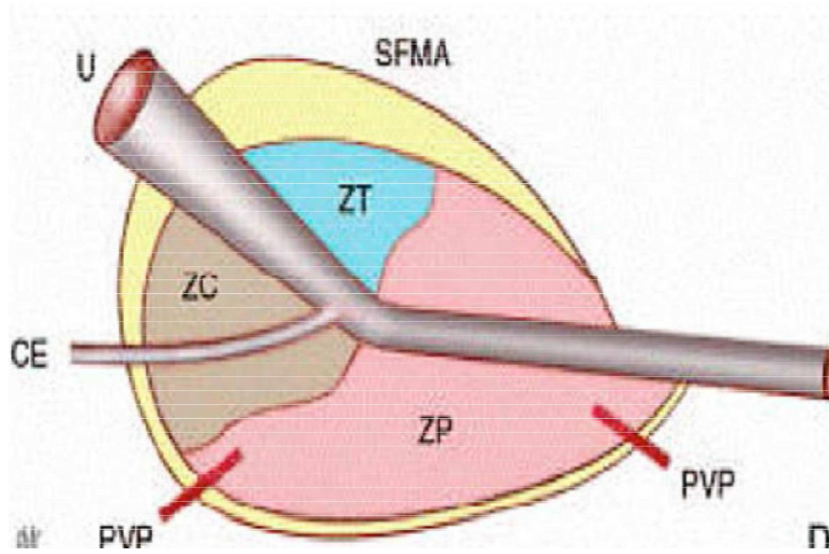


Fig. 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate

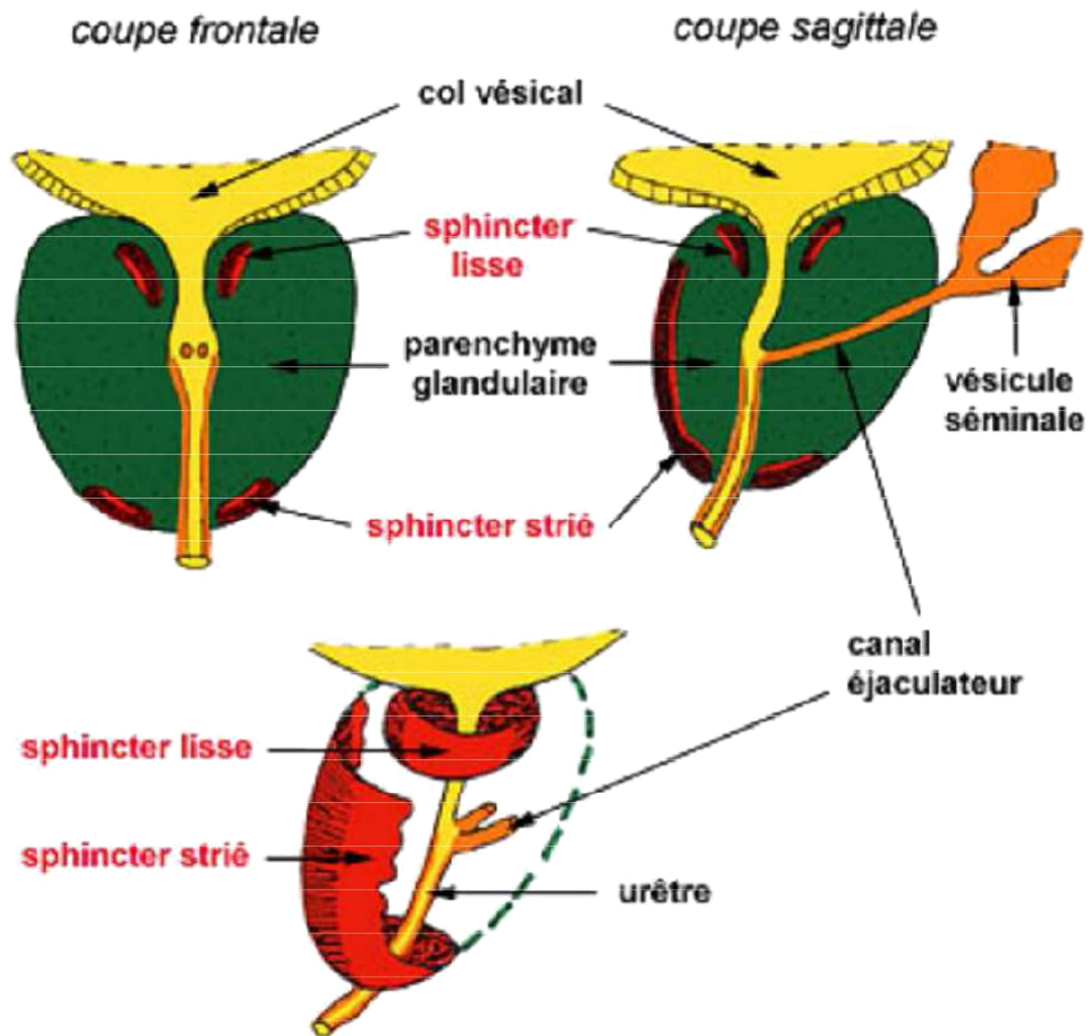


Fig.3 : rapports anatomiques de la prostate

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

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

1.3. Anatomie zonale de la glande prostatique

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. En 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968. L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [1].

La prostate est répartie en quatre zones :

La zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal, est constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.

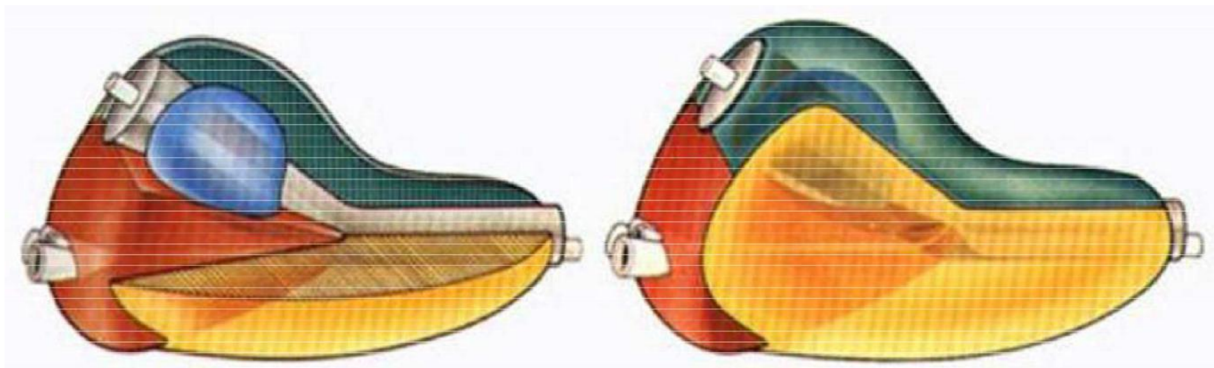


Fig. 4 : disposition zonale de la glande prostatique

La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du *veru montanum*.

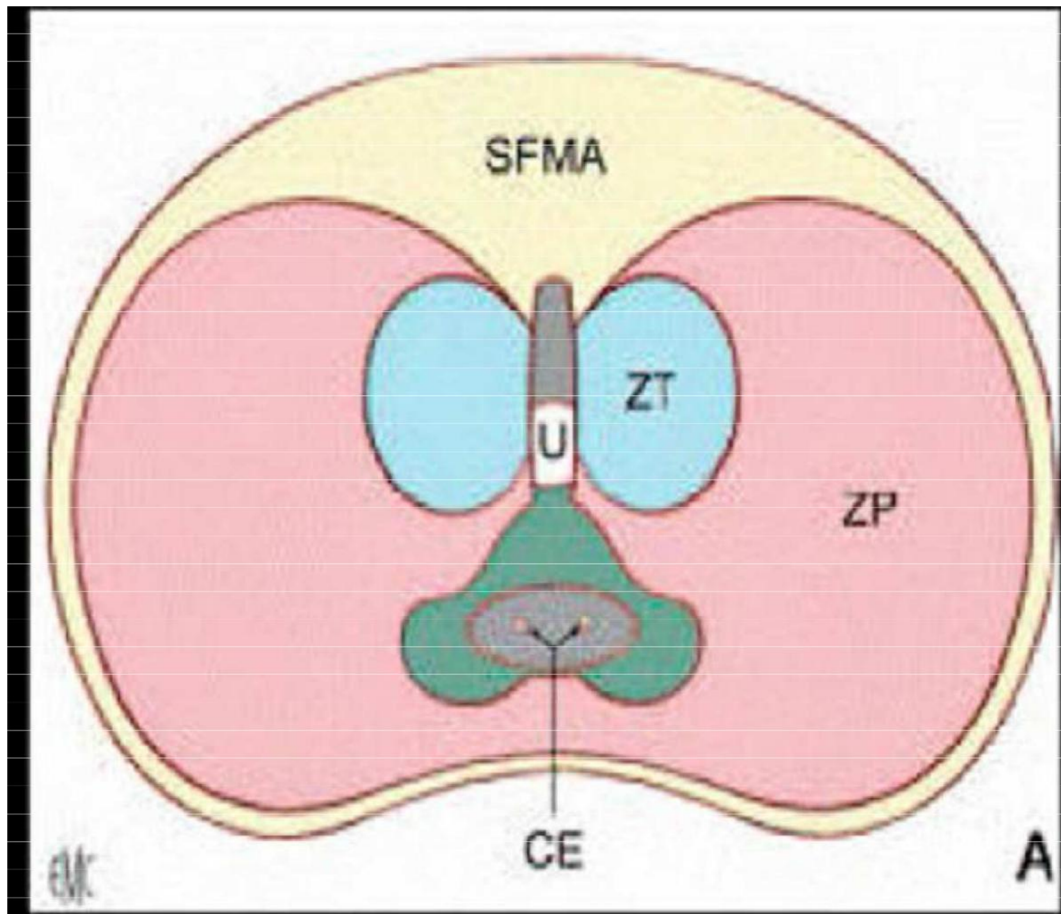


Fig.5 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale.

La zone périphérique entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du veru montanum.

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

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

Cependant, la classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies :

L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital, et que les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent au dépend de la zone fibro-musculaire antérieure [2].

1.4. Vascularisation et innervation

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

Le fascia endopelvien recouvre la prostate et les structures vasculaires et nerveuses péri-prostatiques. Le fascia péri-prostatique recouvre la pseudo-

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

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis [1].

Le retour veineux prostatique se fait par des veines qui se jettent dans le plexus veineux péri-prostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI parcourant le fascia préprostatique pour rejoindre les veines iliaques internes) et en plexus latéraux [1].

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

Les nerfs destinés aux corps érectiles du pénis issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs s'étalent sur les faces latérales de la prostate dans le plan interfascial et en arrière de la prostate dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers [1].

Les nerfs de l'érection rejoignent alors les corps caverneux en passant de part et d'autre du sphincter strié et de l'urètre membraneux. Aux confins des

voies urinaires et séminales, en contact étroit avec les voies nerveuses de la réponse sexuelle masculine, la prostate, au cours de ses modifications pathologiques, est fortement impliquée dans la survenue de troubles de la miction, de la continence et de la sexualité. Au-delà de sa situation anatomique, la prostate partage avec les corps érectiles du pénis une vascularisation proche soumise aux mêmes modifications pathologiques et une innervation de même origine.

1.5. Drainage lymphatique :

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

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

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

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'aux lymphonoeuds pudental situés sous le ligament sacroépineux [1].

2. Rappel physiologique : [3,4]

La glande prostatique, située au carrefour des voies urinaires et génitales joue un double rôle, elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction, et elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone) [3].

Le fonctionnement normal de la prostate repose sur les interactions entre épithélium et stroma, sous l'influence des androgènes (et dans une moindre mesure des œstrogènes), qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que sur l'action des facteurs de croissance et des vitamines [3].

Homéostasie prostatique :

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants [3]:

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

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

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

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

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

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

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

Au-delà de l'effet des androgènes et des oestrogènes, les vitamines (principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique [4].

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes, et est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation, voire l'apoptose [4].

3. Rappel histologique : figure 6[5]

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comportent une cinquantaine de **glandes tubulo-alvéolaires** logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [5].

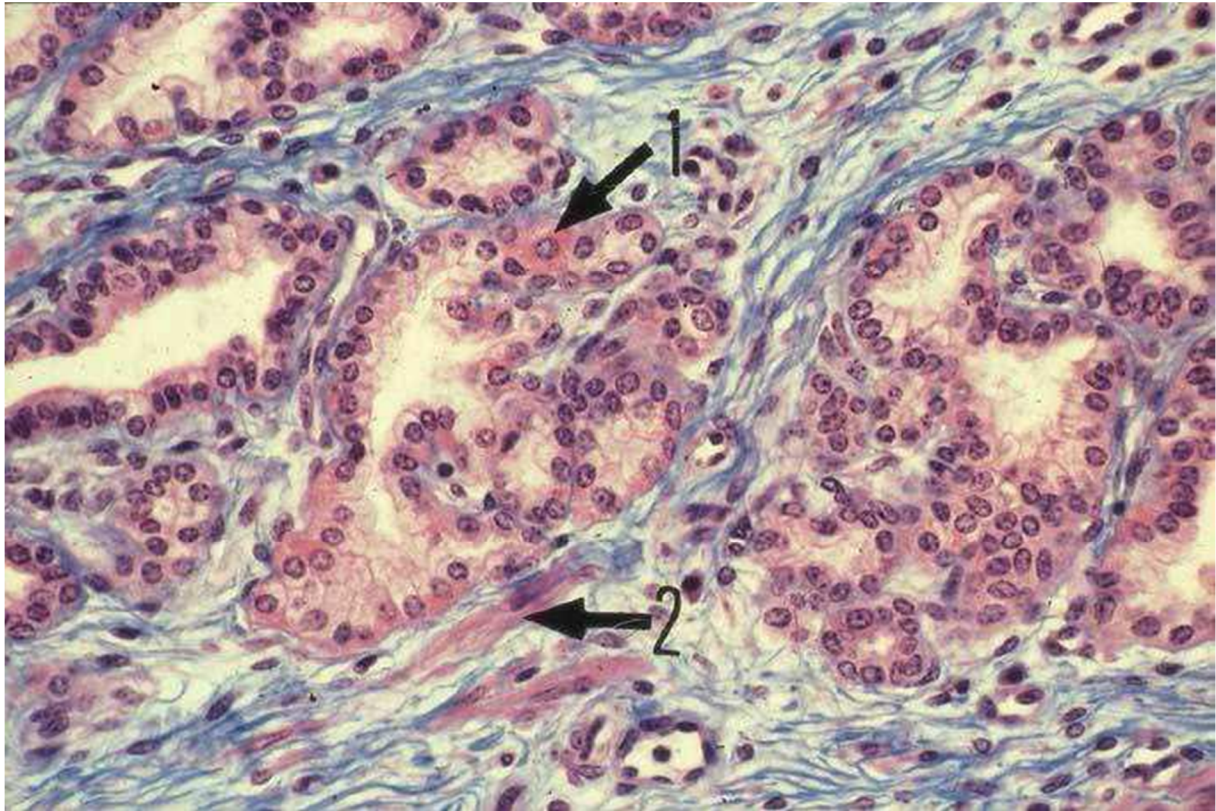


Fig. 6 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion.

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

Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des cancers de la prostate prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale [5].

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

La *capsule* est constituée d'une bande de collagène nettement individualisable sur le plan histologique, notamment au niveau des faces latérales et postérieure. Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc **hormono-dépendantes**[5].

Dans la lumière des tubulo-acini, on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines, appelés **corps de Robin** (ou sympexions). A partir de la quarantaine, ces sympexions ont tendance à se calcifier. On parle de calculs ou *lithiase prostatique* .

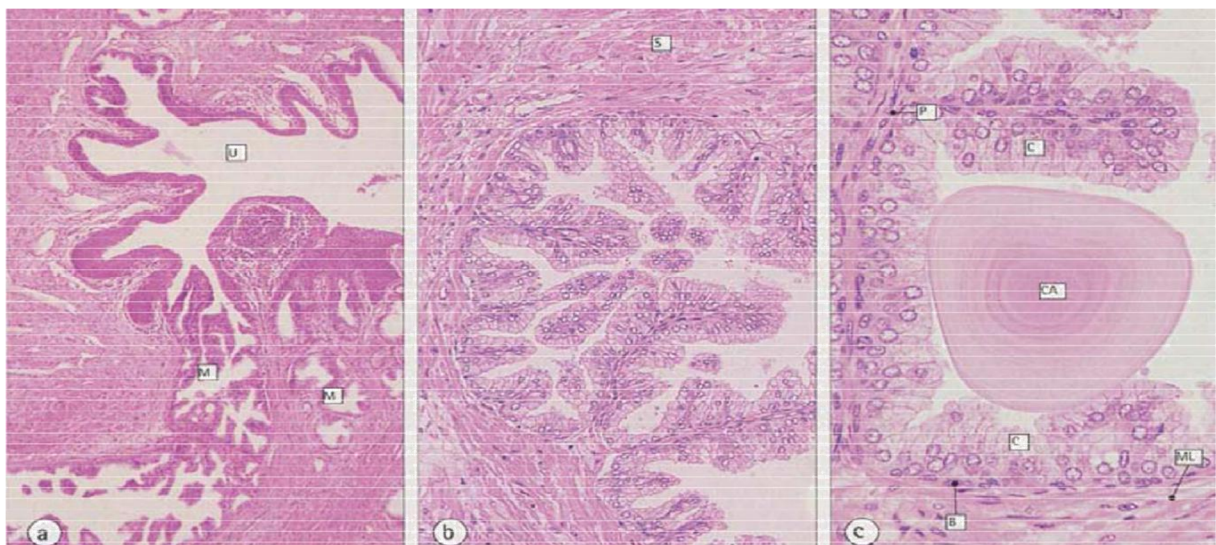


Figure 7: histologie de la prostate montrant les corps de Robin

4. Rappel biochimique : [6]

PSA initialement décrit sous le nom de gamma-sémino-protéine (Hara, 1971) dans le plasma séminal, l'antigène spécifique de prostate (PSA « prostate specific antigen ») a été isolé du tissu prostatique par Wang en 1979. Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire 33-34 kD de 240 acides aminés, exclusivement produite chez l'homme dans les cellules épithéliales prostatiques. Sa concentration dans le fluide prostatique est d'environ 3 g/l (0,7 g/l de plasma séminal). Sa demi-vie est de 2,2 jours.[6]

4.1. Le PSA et ses formes :

a. PSA total et libre :

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

Dans la tranche de PSA de 2 à 4 ng/ml, une valeur seuil à 28 % permettait d'obtenir une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 6 %.

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

b. PSA complexé et pro-PSA

Le PSA complexé (PSA non libre) peut être dosé. Est-il plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, dans la détection du cancer de la prostate, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10 ng/ml [6]. Cependant l'habitude de l'interprétation du PSA total par les cliniciens et le faible gain en spécificité expliquent sa faible utilisation.

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

c. Densité du PSA :

La densité du PSA rapportant le PSA total au volume prostatique total (PSAd) ou à celui de l'HBP (PSAdtz) améliore l'efficacité du PSA en situation de dépistage, dans la tranche 2,5 à 10 ng/ml. L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une

mesure échographique exact et du fait de la variabilité inter-operateur de cette mesure évaluée entre 15 à 25 % [6].

d. Vitesse du PSA :

Il existe 2 méthodes de mesure de la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps. Le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. La cinétique du PSA est un facteur pronostique de survie après PT et après radiothérapie. Pour le diagnostic, les valeurs seuil de PSAV > 0,75 ou 0,5 ng/ml/an ont été proposées. L'utilisation de la cinétique du

PSA dans le cadre du diagnostic améliore la pertinence diagnostique du PSA total et du rapport PSA libre/PSA totale [6].

e. Le PCA3 :

PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. C'est l'ARNm du PCA3 qui est dosé dans les urines après massage prostatique : le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA total seul. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives [6]. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate.

Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique clinique, la baisse de son coût et de sa disponibilité devrait le rendre un examen de routine.

4.2. Calcul du temps de doublement du PSA

L'analyse de la cinétique du PSA peut se faire avec deux outils : la vitesse du PSA total (PSAV) en cas d'évolution linéaire et le temps de doublement du PSA (PSADT) qui s'applique en cas d'évolution exponentielle. Le PSADT correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA est l'inverse du PSADT). L'analyse des courbes d'évolution du PSA suivant la pathologie étudiée est donc importante. (Guidelines AUA 2002-2015).

Plus précisément, si l'évolution du PSA se fait de façon linéaire, on peut utiliser la PSAV, qui étudie la droite qui relie deux valeurs du PSA dosées à un intervalle de temps connu. Le PSAV se calcule selon la formule suivante : $PSAV = (PSA(1) - PSA(2)) / \Delta t$ [6]. En revanche, si la courbe d'évolution du PSA prend une forme exponentielle (ce qui est le cas par exemple dans le cancer agressif de la prostate), il faut alors utiliser des formules utilisant une fonction logarithme qui permet de transformer une courbe exponentielle en une droite dont la pente est corrélée à la croissance du PSA. C'est à ce type de formule que l'on fait référence lorsque l'on parle de PSADT.

Il existe trois méthodes publiées de calcul du PSADT [6]. Elles reposent sur l'équation suivante : $PSA(t) = PSA(0) e^{Kt}$. Dans cette formule, $PSA(0)$ est le PSA dosé au temps 0, K le taux de croissance calculé, constant (pente) et t le temps. La transformation logarithmique de cette formule (le logarithme népérien ou en base 10 peut être utilisé tant que le même sert à tout le calcul) aboutit à une droite de pente K passant par l'axe des ordonnées au point $PSA(0)$, dont l'équation est la suivante : $\ln(PSA) = \ln(PSA(0)) + K t$ [40,41]. La pente K de cette droite exprime la vitesse de croissance du PSA.

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

L'AUA et L'EAU préconisent de n'utiliser que des valeurs de PSA mesurées à au moins 3 semaines d'intervalles avec une élévation d'au moins 0,4 ng/ml entre les lectures, en utilisant au moins 3 valeurs de PSA. L'unité de temps est habituellement le mois en ce qui concerne la pathologie cancéreuse alors qu'elle serait plutôt le jour dans le cadre de la pathologie inflammatoire de la prostate.



Histoire naturelle
et modalités d'extension



1. Comment évoluent les cancers de la prostate : [7]

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est appelée adénocarcinome prostatique. Ces cellules transformées prolifèrent anormalement en envahissant les structures adjacentes et, peuvent acquérir la propriété de migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer des colonies de cellules tumorales prostatiques dans d'autres parties du corps. Ces colonies à distance de la prostate sont appelées métastases. Elles évoluent pour leur propre compte comme des tumeurs secondaires. Elles gardent certaines propriétés des cellules épithéliales prostatiques d'origine, comme la sécrétion de l'antigène prostate spécifique (PSA). Elles sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'homéostasie et la physiologie des organes ou structures qu'elles colonisent. Elles se développent principalement dans les ganglions lymphatiques et dans les os, mais, au cours de l'évolution de la maladie, d'autres sites anatomiques d'implantation sont possibles. [7]

2. Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate:

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

2.1. La phase de cancer occulte :

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

microscopique. Il n'est pas détectable par les outils morphologiques et biologiques actuels du dépistage. Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé (résection de la prostate transitionnelle) lors du traitement des troubles mictionnels (difficultés pour uriner) entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate). [7]

2.2. La phase de cancer localisé :

Une deuxième phase, appelée cancer localisé, est caractérisée par un cancer confiné à la prostate, détectable à un stade précoce par des biopsies prostatiques réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement $> 4\text{ng/ml}$), soit parce que le toucher rectal révèle une induration nodulaire de la prostate. Le cancer, de part sa situation a priori exclusivement intraprostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical. [7]

2.3. La phase de cancer avancé : (Extension via les gaines péri-nerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins)

La troisième phase correspond à un cancer avancé localement ou à distance (avec métastases) (Stade IV). Le diagnostic, confirmé par les biopsies prostatiques, est généralement facilement évoqué devant des signes cliniques urinaires (difficultés pour uriner, urines sanglantes...) ou les conséquences des métastases (douleurs osseuses...). La prostate est indurée avec une déformation de ses contours. Le taux sanguin du PSA est plus élevé qu'en cas de tumeur localisée. A partir de cette phase, le cancer ne peut plus être guéri définitivement. Une rémission plus au moins longue de la maladie peut être cependant obtenue, en particulier, par un traitement hormonal. [7]



*Epidémiologie du cancer
de la prostate*



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

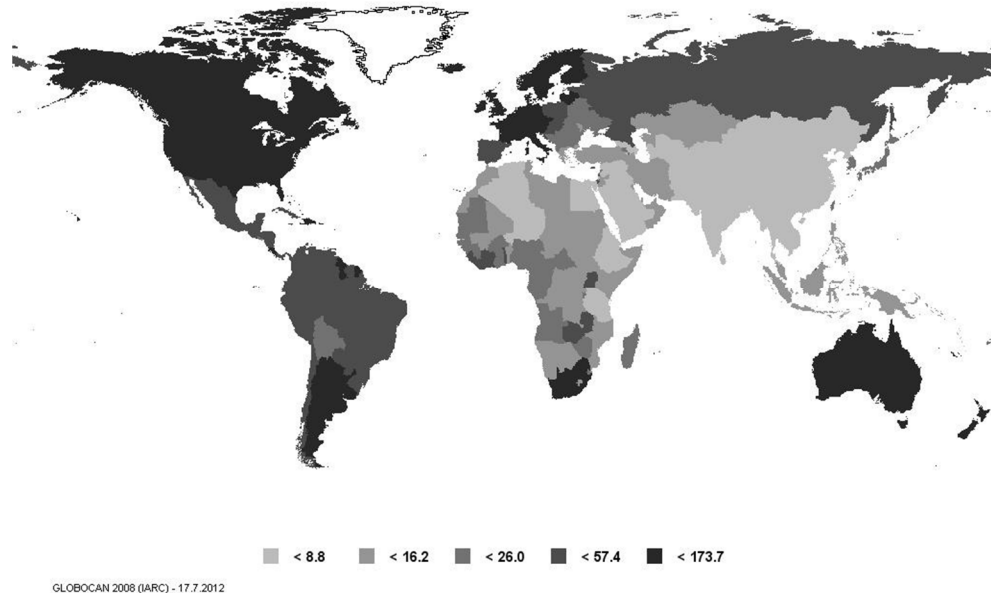


Figure 8: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men). [Source:GLOBOCAN 2008]

1. Son incidence : [8]

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

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

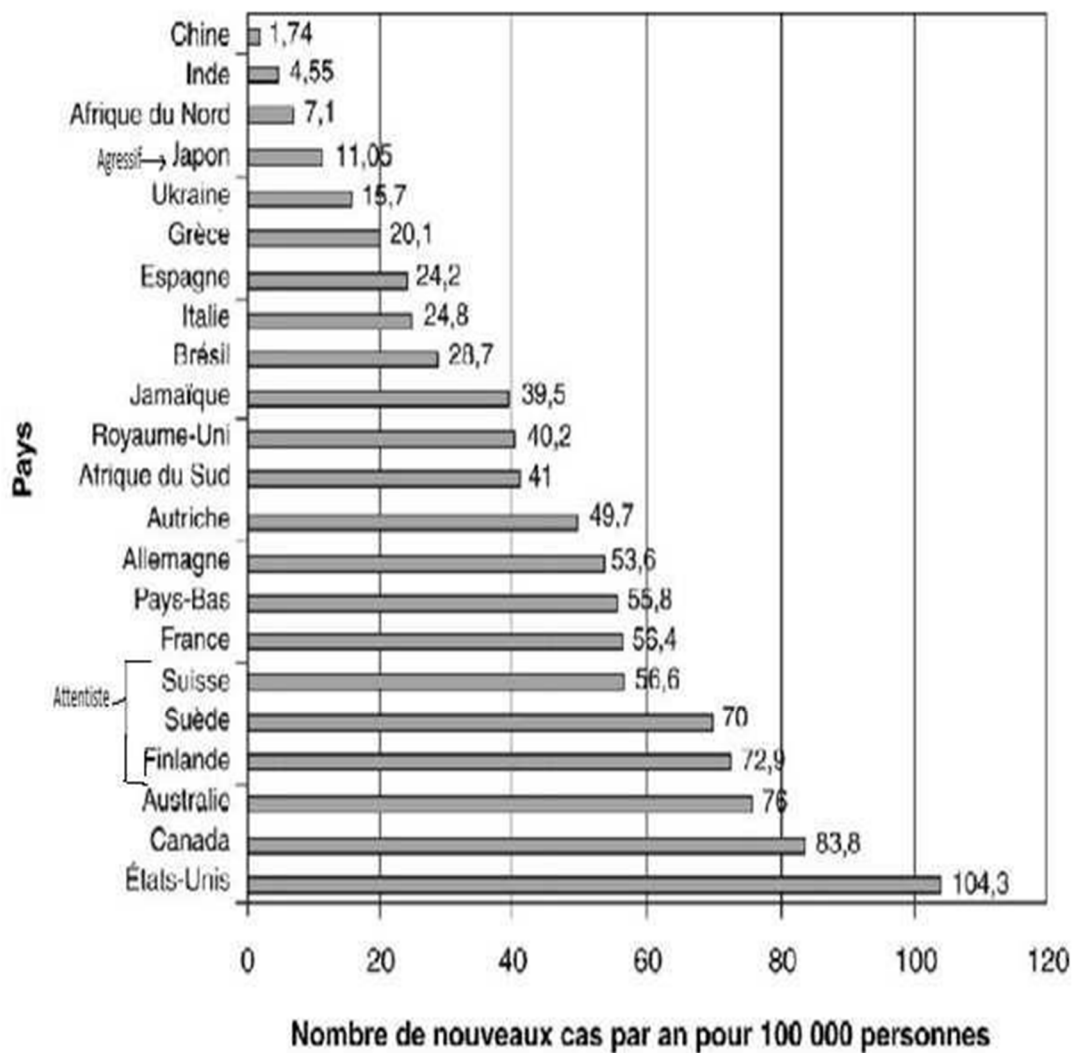


Figure 9 : Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année 2000) (<http://www-dep.iarc.fr>).

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

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde. A l'échelle européenne, le cancer de la prostate représente 390000 cas/an et 90 000 décès en 2004 [8].

En France, il est le plus fréquent des cancers masculins (environ 71 000 cas sur 206 000 cancers affectant l'homme) l'incidence atteignait 28 342 nouveaux cas en 2000 selon les statistiques Globocan 2000 et 53 465 nouveaux cas estimés en 2009 selon les statistiques du réseau français FRANCIM. Les données sur le cancer de la prostate dans les pays du Maghreb sont rares. Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique. Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMI Med V) de Rabat. Elle avait comme objectif d'établir le profil épidémiologique des cancers de la prostate diagnostiqués dans le service. Cette série était la première à rapporter des caractéristiques locales de cette affection, sur un échantillon de 258 cas. Sur une période de 6 ans, 258 patients sur 1070 avaient un adénocarcinome prostatique ce qui correspond à un taux d'incidence de 24,11%.

Ses variations avec l'âge:

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Fig. 2) [8].

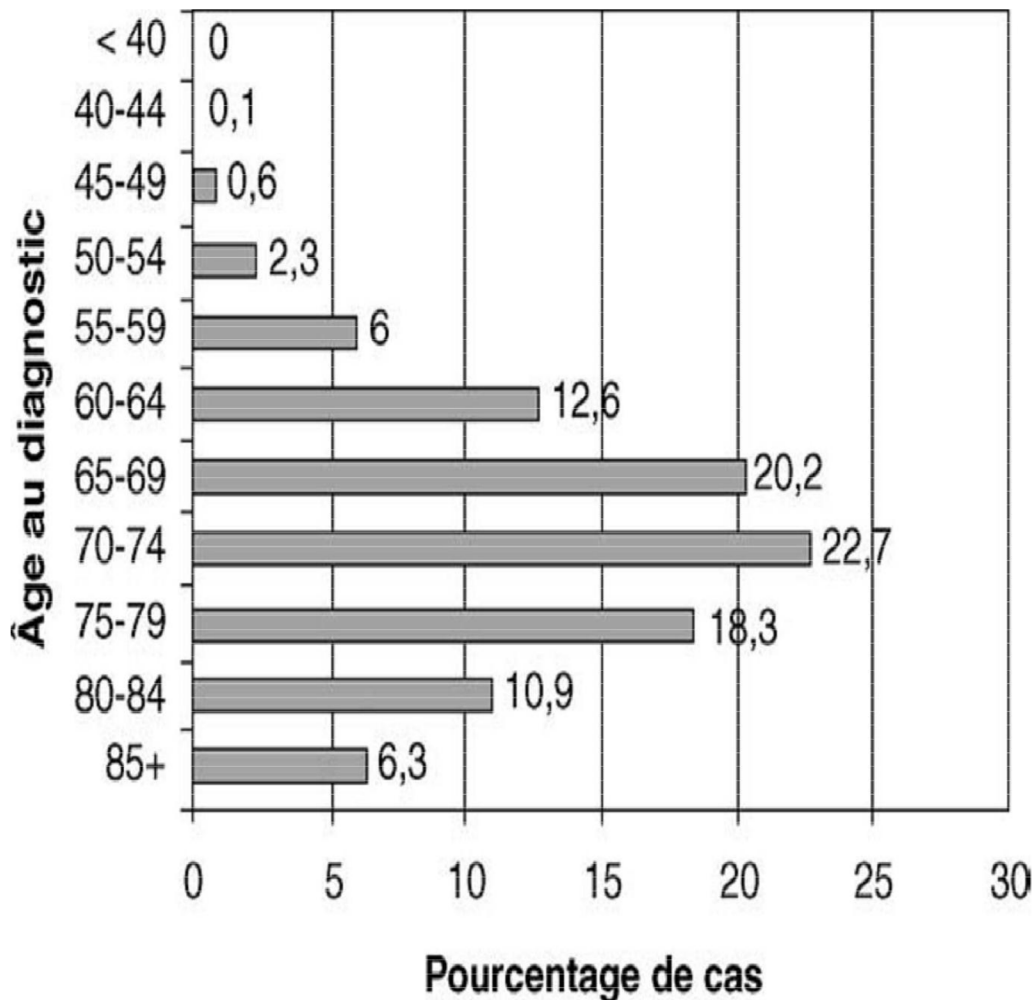


Figure 10 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge (données SEER [Surveillance, Epidémiologie and End Results Program] et NCI [National Cancer Institute]).

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

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 [8].

2. Sa mortalité :

La mortalité induite par le cancer de la prostate est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Fig. 3) [8].

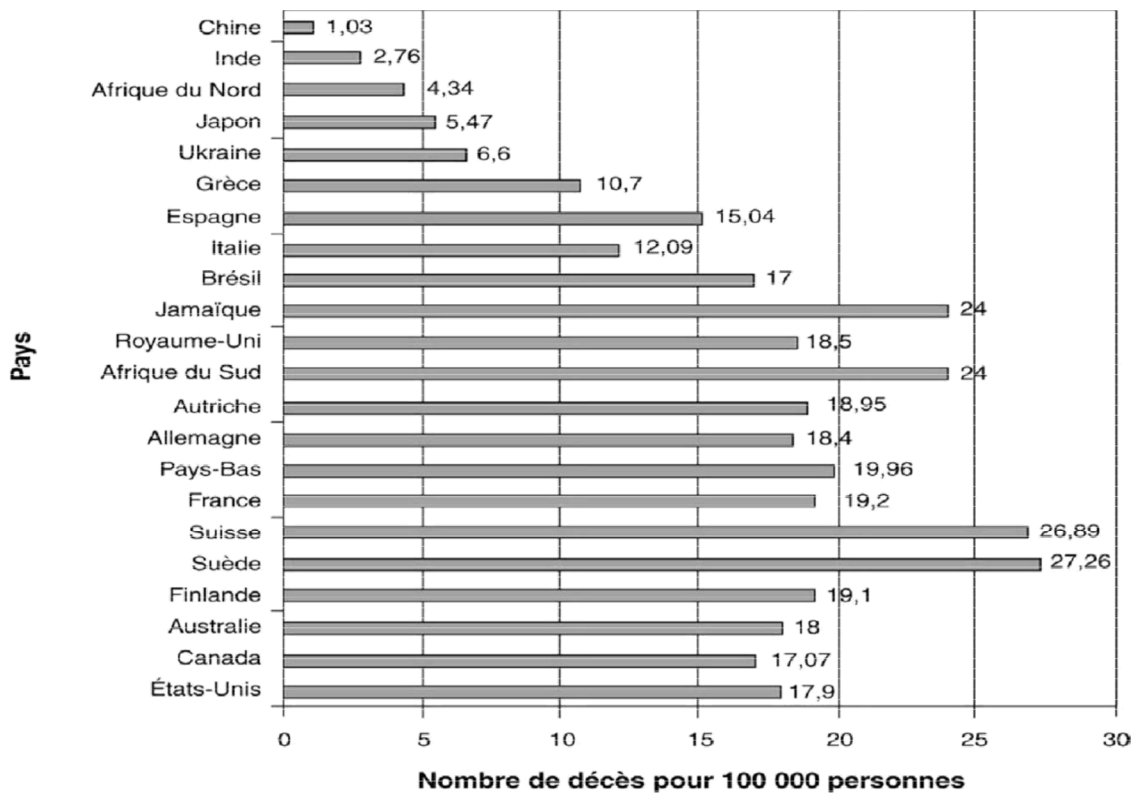


Figure 11 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (Statistiques année 2000)

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.

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans. (Fig. 3)

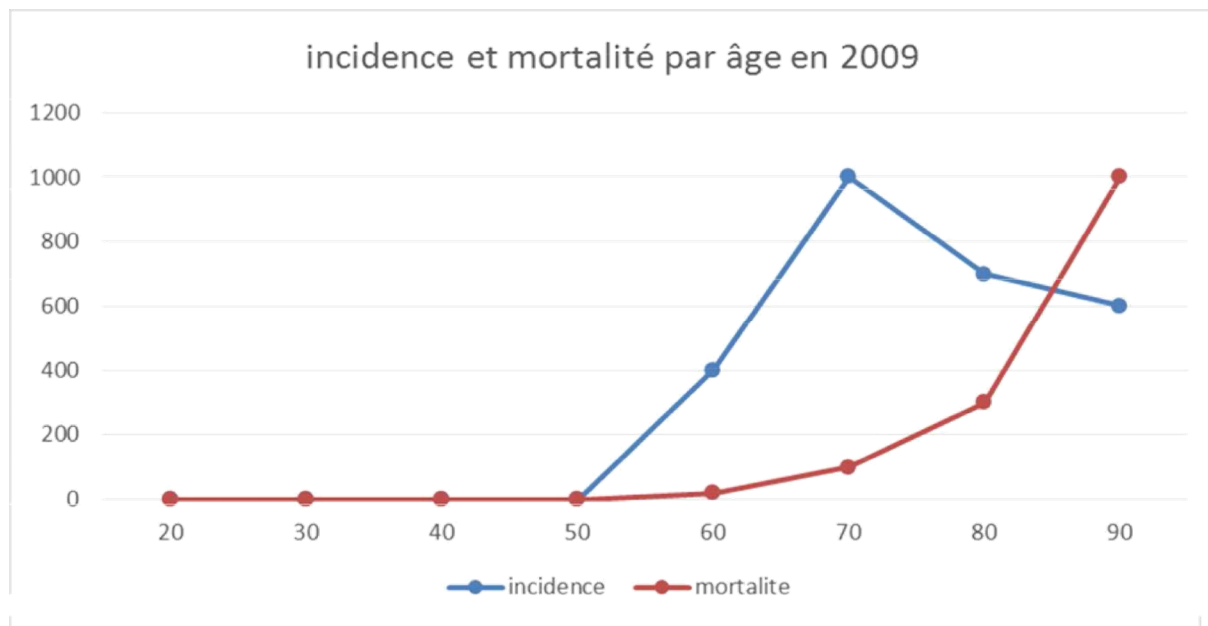


Figure 12 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009.

3. Ses facteurs de risque : [9]

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

La biologie moléculaire a permis une nouvelle approche de ces facteurs de risques, en montrant que les individus avaient un risque différent selon leur profil génétique. Ainsi la constitution génétique particulière d'un individu (selon les polymorphismes dont il est porteur) l'expose ou au contraire le protège de l'effet des carcinogènes [9].

3.1. Facteurs familiaux et hérédité

a. Formes familiales et risque pour les apparentés

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

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1er degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer [9].

b. Gènes de prédisposition

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate (*HPC1*) [60]. En Europe, ils ont identifié en 1998 un locus de prédisposition nommé PCaP (pour gène prédisposant u a cancer de la prostate/*predisposing for cancer of the prostate*) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43) [9]. Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23).

c. Cancer de la prostate et cancer du sein

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au 1er et au 2e degré à une femme présentant un cancer du sein. La comparaison, dans différents pays, des taux de mortalité par cancer de la

prostate et cancer du sein a montré une corrélation: il existe un rapport de 0,6 entre le taux de mortalité du cancer de la prostate et celui du cancer du sein, ce chiffre étant assez constant d'un pays à l'autre.

3.2. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance

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

a. Androgènes

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

b. Vitamine D

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement [4]. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

3.3. Facteurs environnementaux

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

a. Aliments à risque

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

b. Aliments protecteurs

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

Polyphénols du thé vert

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols

(*epigallocatechin-3-gallate* – EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés pro-apoptotiques démontrées expérimentale [69] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [7]. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO),

inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

Phyto-estrogènes

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [7].

Lycopène



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

Sélénium


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

Vitamine E

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



*Moyens diagnostiques
et du suivi du cancer localisé
de la prostate:*



1. L'examen Clinique :

Toucher rectal (TR) :

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

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

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

2. Les examens paracliniques : [10].

2.1. Biologie

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

Le PSA sanguin se retrouve sous deux formes : libre ou conjuguée (PSA total). Des concentrations de PSA total élevées suggèrent la présence d'un cancer de la prostate [6].

La maladie ne stimule pas la production de PSA mais elle en facilite le passage de la lumière spermatique vers le compartiment sanguin par désorganisation de la membrane basale des glandes prostatiques [6].

Dosage de l'antigène prostatique (PSA)

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

Sa sensibilité varie de 43 à 80%, sa spécificité de 60 à 90%, sa valeur prédictive positive de 30 à 50% et sa valeur prédictive négative de 80 à 95% [6].

La concentration normale du PSA augmente avec l'âge : 40-49 ans, 0,0-2,5 ng/ml ;

50-59 ans, 0,0-3,5 ng/ml ;

60-69 ans, 0,0-4,5 ng/ml ;

70-79 ans, 0,0-6,5 ng/ml.

Une augmentation de la concentration du PSA n'est pas forcément synonyme de cancer de la prostate et peut se voir aussi dans de nombreuses situations. Certaines maladies bénignes comme une infection urinaire, une prostatite, une hypertrophie bénigne, ou une rétention aiguë d'urine ou la réalisation de biopsies prostatiques ou d'un geste endo-urétral peuvent entraîner une élévation significative du PSA.

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

Il correspond au fait que la fraction liée du PSA augmente en cas de cancer

et donc, le ratio PSA libre/total diminue. Pour un PSA total (fractions libre + liées) entre 4 et 10 ng/ml, le rapport PSA libre/total est en faveur d'un cancer prostatique pour des valeurs inférieures à 15-25% [6]. Il est donc possible d'avoir une concentration sérique de PSA supérieure à la normale en l'absence de tout cancer de la prostate, comme il est également possible d'avoir un cancer de la prostate avec une concentration de PSA normale.

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

2.2. La biopsie prostatique

La technique recommandée est la biopsie par voie endorectale sous contrôle échographique après préparation par lavement et prescription d'une antibioprophylaxie. Les complications sont rares. Les plus graves sont de type infectieux : bactériémie accompagnée ou non de septicémie avec risque de choc septique en l'absence d'une antibiothérapie précoce [10].



Fig. 13 : Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate. Sonde d'échographie avec guide de ponction (A). Aiguille de ponction avec pistolet automatique (B).

2.2.1. Indications

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

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

2.2.2. Technique

a. Phase de préparation

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

Information du patient

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

Recherche de facteurs de risque

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

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

b. Préparation du patient

Elle a pour objectif de diminuer le risque infectieux.

Préparation rectale

Le lavement rectal avant les biopsies diminue le risque de bactériémie et de bactériurie. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol® ou d'un suppositoire type Éductyl® est optionnelle [10].

Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie est recommandée avant les biopsies pour limiter le

risque infectieux. Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacine 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte [10].

2.2.3. Phase opératoire

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

Voie d'abord

La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés pour la réalisation des biopsies prostatiques (Fig. 1). La voie transpérinéale avec guidage échographique est utilisée en cas d'un accès rectal impossible [10].

Matériel

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

L'aiguille de ponction de 18 Gauge est manipulée par un mécanisme à déclenchement automatique. L'avancement de l'aiguille est de 23mm, prélevant une carotte de 17mm [10].

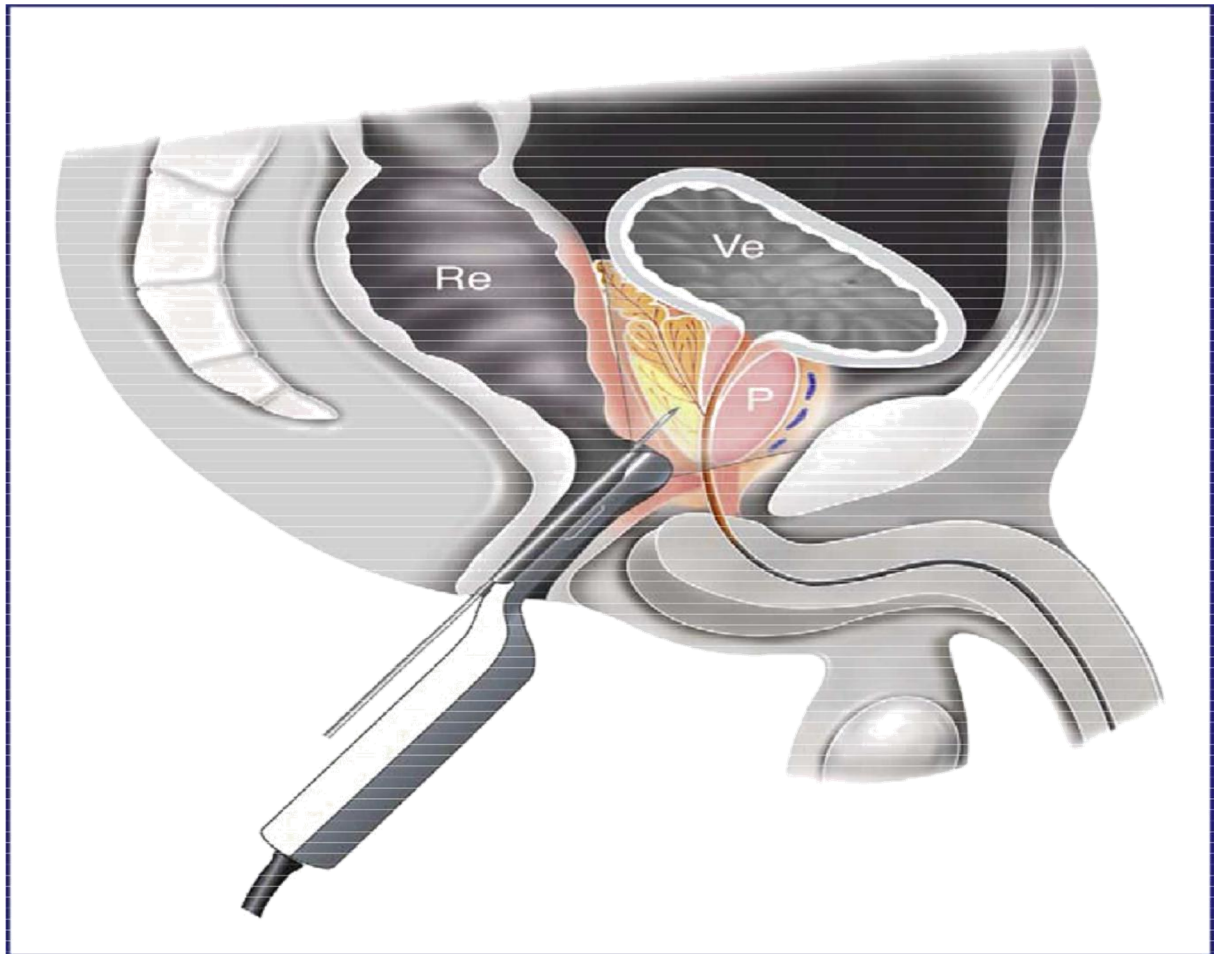


Figure 14 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie.

Ve : vessie.

Analgésie

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

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

Modalités de réalisation

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

L'examen commence par un toucher rectal puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection lubrifiée est introduite par voie transrectale. L'échographie prostatique endorectale permet une analyse complète de la glande (dimensions, échostructure et anomalies des contours).

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

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

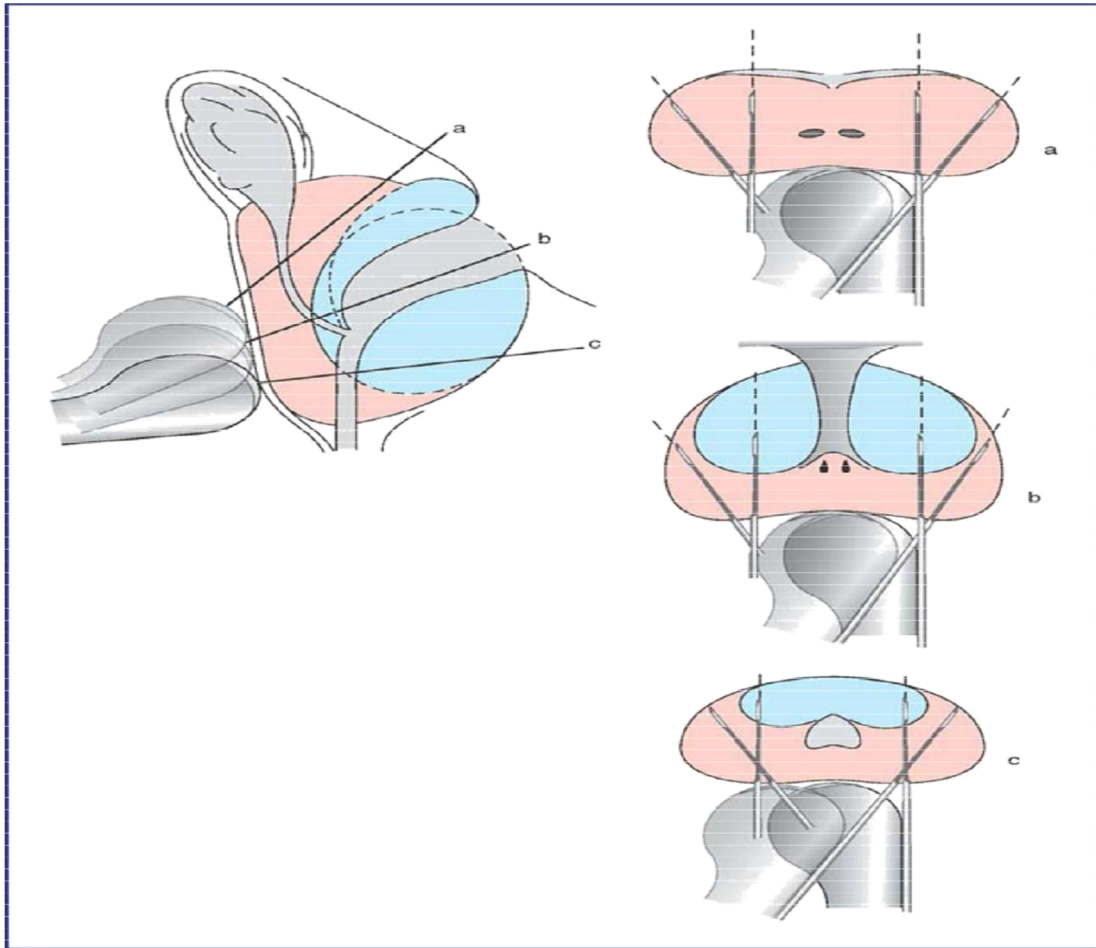


Figure 15 : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les prélèvements se font au niveau de chaque secteur postérieur, à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate, (site médiolobaire) et latéralement (site latéral), suivant l'axe postéro-antérieur de la sonde, oblique vers le haut. La sonde est tournée de 180° sur son axe pour biopsier le lobe controlatéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en rose). Les biopsies médiolobaires prélèvent la zone périphérique et la zone de transition antérieure (en bleu).

Protocoles de biopsies

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies [10].

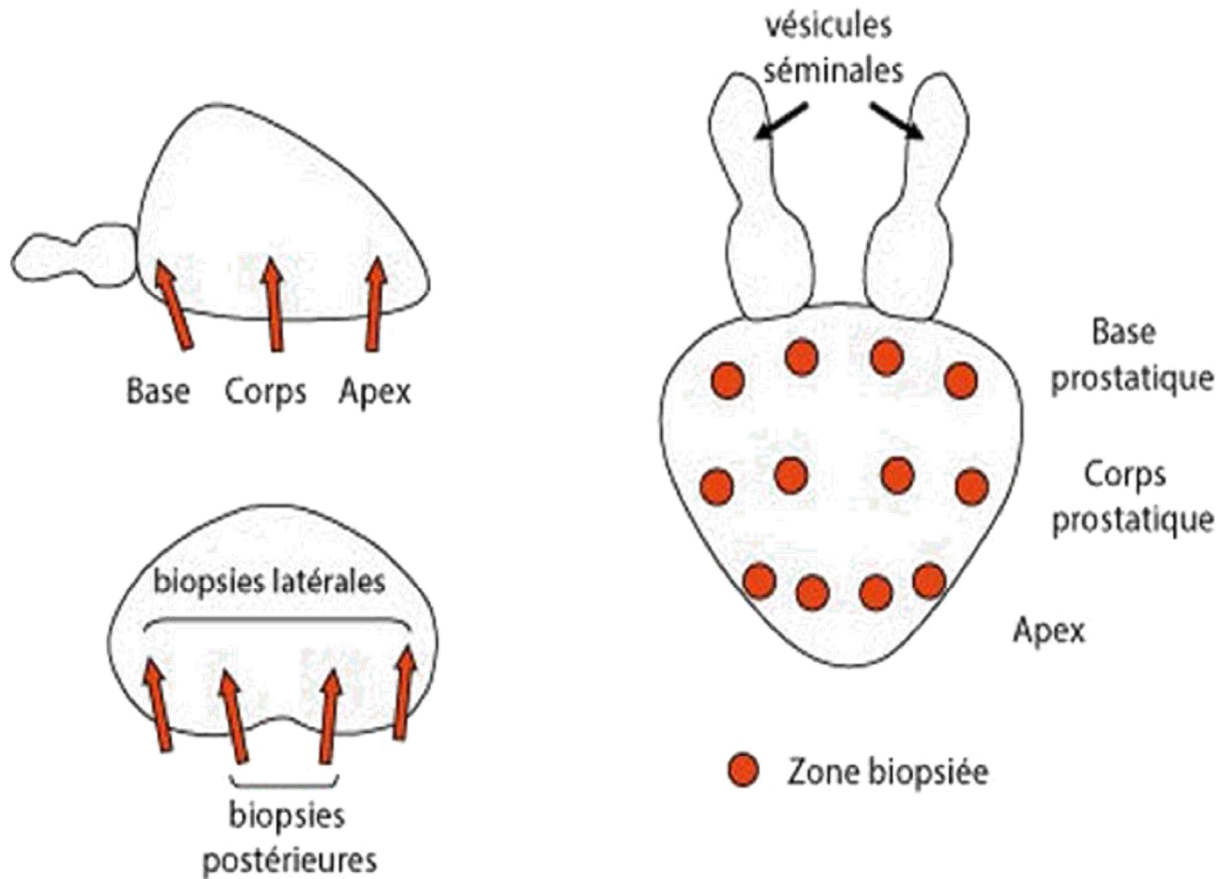


Figure 16: schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement. En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma étendu de 12 prélèvements est recommandé comme schéma standard [84]. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie(s) clinique(s) ou à l'imagerie, intra-ou péri-prostatiques, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées [10].

Après la séance de biopsie, on prévient le patient des risques possibles de saignement par l'anus ou la verge pendant les quelques heures suivant l'examen. On lui recommande également de signaler tout accès fébrile ou saignement persistant.

Les informations fournies par l'examen anatomopathologique sont :

- Le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent)
- Le nombre de biopsies envahies et leur siège
- La longueur du cancer
- Le score histopronostique de Gleason

L'extension du cancer en dehors de la prostate (si tissu périprostatique observé) : oui/non

- L'infiltration périnerveuse : oui/non

Un adénocarcinome plus ou moins différencié est constaté dans 95 % des cas. Il se développe à partir de la zone périphérique (75%) ou de la zone de transition (25%). Les adénocarcinomes font preuve d'un grand polymorphisme architectural et cytologique. La différenciation, définie selon le score de Gleason, a une valeur pronostique importante [10].

3. Diagnostic de certitude :

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

4. Bilan D'extension : [11]

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

Les signes de franchissement capsulaire sont l'oblitération de l'angle prostatorectal, l'asymétrie des pédicules vasculaires et nerveux latéraux, l'irrégularité de la capsule en regard de la tumeur. La spécificité de cet examen est de l'ordre de 85% comparable à celle de l'échographie endorectale mais sa sensibilité supérieure à 90% dans des mains expérimentées la place largement devant l'échographie [11].

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

4.2. La scintigraphie osseuse

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

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de préciser les indications thérapeutiques. La tumeur est ensuite systématiquement « classée » à l'aide de la classification TNM.

4.3. Le système TNM de la classification du cancer de la prostate :

Il est réalisé à la lumière des données cliniques, imageriques, biologiques et histologiques du cancer

Classification TNM du cancer de la prostate 2010 non modifiée en 2014

[12]

T Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie
 - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur 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 bilatérale
- T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
 - T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules

séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

N Ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire 0,2 cm (optionnel)

Métastases à distance

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
 - M1a : atteinte des ganglions non régionaux
 - M1b : atteinte osseuse
 - M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Classification pathologique (pTNM)*

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : tumeur limitée à la prostate
 - pT2a : tumeur limitée à un demi- lobe ou moins
 - pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi- lobe, mais pas des 2 lobes
 - pT2c : tumeur bilatérale
- pT3 : extension extra prostatique
 - pT3a : extension extra prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical**

- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)
- pas de classification pT pour le stade T1

R Reliquat tumoral postopératoire

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- R2 : reliquat tumoral macroscopique [12].

Classification de D'Amico : toujours valable depuis 1996

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

Une distinction existerait au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3+4 et les tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [12].



*Moyens Thérapeutiques
actifs du cancer localisé
de la prostate*



1. Prostatectomie radicale : (Rétropubienne ou périnéale) [13].

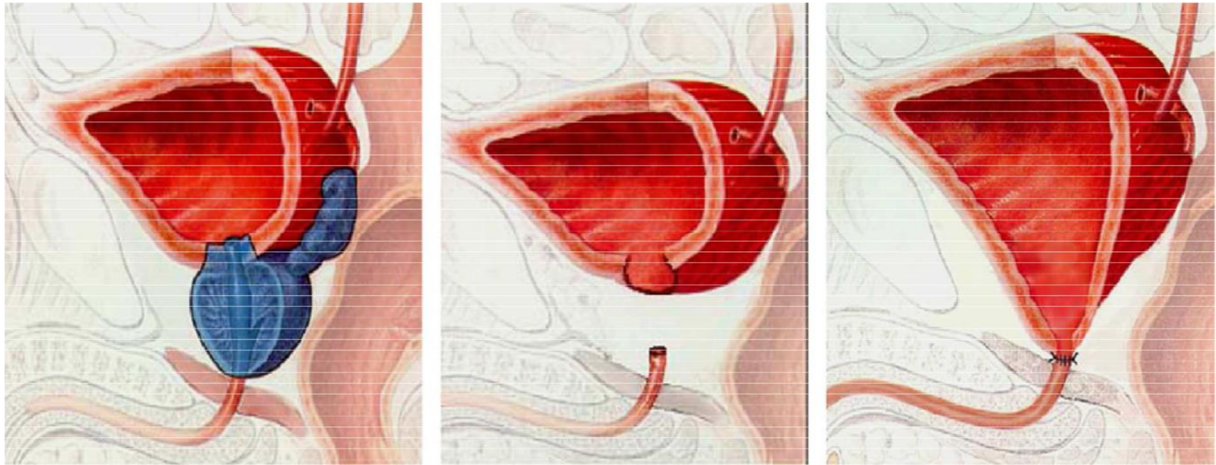


Figure 17: Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale

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

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

La prostatectomie radicale est le traitement le plus ancien à visée curative des cancers de la prostate à un stade localisé. Elle est généralement associée à un

curage ganglionnaire iléo-obturateur. La mortalité est quasi nulle (< 1 %). La plus importante des complications tardives est l'incontinence urinaire de degré variable < 25% légère à totale.

La dysfonction érectile est l'autre complication tardive majeure dont l'incidence varie avec de nombreux facteurs, en particulier l'âge et la possibilité de conserver les nerfs érecteurs (en moyenne 50 à 60 % d'impuissance) [13].

2. Radiothérapie : [14]

2.1. La radiothérapie externe :

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

La toxicité aiguë, constante, est principalement urinaire avec une pollakiurie et une dysurie, une rectite et une diarrhée. Cette toxicité chez certains malades est réversible en quelques semaines après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de rectorragies (5 à 10 %) pouvant nécessiter un traitement local, de sténose urétrale (moins de 5 % des cas), d'hématurie ou de pollakiurie avec une vessie de petit volume (moins de 5 % des cas) [14].

La mortalité est nulle et l'incontinence est peu fréquente par rapport à la PRR < 12%. Dans 40 à 60% des cas il apparaît une impuissance qui s'installe progressivement en quelques années.

Avec l'amélioration du plateau technique, les principes biophysiques, les logiciels, l'exploration de la prostate en 3D sous radiothérapie ou curiethérapie ; les résultats carcinologiques sont les mêmes que ceux de la P.R avec une

réduction considérable des effets secondaires de la radiothérapie ou de la curiethérapie ; grâce à la modulation de l'intensité et l'escalade de dose de la radiothérapie.

2.2. La curiethérapie

Son indication est réservée à des formes de bon pronostic (T<2b, Gleason<6, PSA < 10ng/ml), avec un volume prostatique de moins de 50cm³.

Les effets secondaires sont retardés de quelques semaines, à type de difficultés mictionnelles et de douleurs pelviennes. Les risques d'incontinence sont très faibles<11% et seulement 20 à 28% des patients présentent une DE séquellaire dans les années qui suivent le traitement [13].

Avec l'amélioration du plateau technique, les principes biophysiques, les logiciels, l'exploration de la prostate en 3D sous radiothérapie ou curiethérapie ; les résultats carcinologiques sont les mêmes que ceux de la P.R avec une réduction considérable des effets secondaires de la radiothérapie ou de la curiethérapie ; grâce à la modulation de l'intensité ; l'escalade de dose de la radiothérapie et la maîtrise de la répartition des nanoparticules pour la curiethérapie.

3. Hormonothérapie :

Elle est réservée aux sujets multi-tarés âgés de plus de 75 ans avec découverte fortuite d'un cancer de la prostate. Le cancer de la prostate est androgénodépendant dans 80 % des cas. La diminution de l'action des androgènes peut être obtenue par plusieurs voies. Les analogues de la LH-RH ont remplacé la castration chirurgicale pour la suppression des sécrétions testiculaires de testostérone. Les œstrogènes ne sont plus prescrits en raison de leurs complications cardiovasculaires. Les anti-androgènes (stéroïdiens ou non)

bloquent au niveau cellulaire l'action des androgènes. Ils sont parfois utilisés conjointement aux analogues de la LHRH pour obtenir un blocage androgénique complet. Les effets secondaires des traitements hormonaux sont l'impuissance avec baisse de la libido et les risques thrombo-emboliques [14]. L'hormonothérapie est indiquée également à titre adjuvant associée à une radiothérapie locale pelvienne après échec biologique et augmentation progressive du PSA annonçant l'arrivée des métastases.

4. Suivi thérapeutique:

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

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

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



Matériels et méthodes



Nous avons revu rétrospectivement les dossiers de tous les patients opérés, au service d'Urologie de l'Hôpital militaire Med V (L'H.M.I.M.V) consécutivement par quatre chirurgiens entre 2002 et 2014.

Nous avons retenu pour l'analyse, les patients qui avaient une tumeur remplissant tous les critères suivants : Stade clinique T1c-T2a, PSA \leq 10 ng/ml, score de Gleason inférieur ou égal à 6 sans composante de grade 4 ou 5, nombre de carottes envahies inférieur à 2, moins de 30 % de tissu malin par biopsie positive, et une densité du PSA \leq 0,15 ng/ml par centimètre cube (). La vélocité du PSA n'a pas été retenue dans les critères d'inclusions car les malades étaient souvent référés et ce critère ne semble plus apparaître dans les études récentes sur la SA. (Tableau 1)

Stade clinique T1c-2a
PSA \leq 10 ng/ml
Gleason \leq 6 sans composante de grade 4 ou 5
< 2 carottes biopsiques envahies
< 30% de tissu malin par biopsie positive
Densité du PSA \leq 0,15 ng/ml par centimètre cube

Tableau 1 : critères d'inclusion dans la SA selon l'EAU 2012 à 2016

Les biopsies de prostate comportaient dans 80 % des cas au moins 12 biopsies réalisées selon la technique décrite dans les recommandations du CCAFU. Elles ont toutes été relues par le même pathologiste ayant lu les pièces de prostatectomie.

Avant l'intervention, les patients ont eu une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne dans leur bilan d'extension. Ces IRM ont toutes été réalisées selon la technique disponible au moment de la prostatectomie, mais

comportaient toutes une séquence T2 permettant d'évaluer la taille et l'extension extracapsulaire de la prostate.

Toutes ces IRM ont été relues par un radiologue référent en urologie. Chez les patients inclus dans cette étude, l'IRM ne montrait pas de suspicion d'effraction extracapsulaire.

La prostatectomie radicale a été réalisée par voie rétropubienne dans tous les cas, avec un curage ilio-obturateur bilatéral premier.

Les pièces opératoires de prostatectomie radicale ont été lues par un seul pathologiste, selon la technique de Stanford. Une comparaison entre les données biopsiques et les données anatomopathologiques des pièces opératoires a ensuite été réalisée.



Résultats



546 patients ont été opérés entre 2002 et 2014, dont 50 remplissaient les critères d'inclusion dans ce travail rétrospectif. Les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des patients inclus sont résumées dans le tableau 2.

Âge	63 ans (49-76)
PSA préopératoire	6.95 ng/ml (3.9-10)
Densité du PSA	0.11 (0.07-0.15)
Stade clinique (%)	T1c: 92 (46 patients) T2a : 8 (4 patients)
Gleason biopsique (%)	5(2+3) : 12 (6 patients) 6(3+3) : 88 (44 patients)
% de carottes envahies	6.24 (4.16-8.33)
% de tissu malin par biopsie positive	17.5 (5-30)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des malades

La répartition des malades selon l'âge était comme suit (Fig. 1):

- 49 à 60 ans : 31 cas
- 61 à 70 ans : 12 cas
- 70 à 76 ans : 7 cas

Le PSA préopératoire moyen était de 6.95 (3.9-10) et la densité moyenne du PSA de 0,11ng/ml par centimètre cube (0,07–0,15).

Le Gleason préopératoire était de 3+3 chez 88 % des patients, 2+3 chez 12 % (Fig. 2). Le stade clinique était T1c chez 92 % des patients et T2a chez 8 % (Fig. 4). Le nombre de carottes réalisées par patient était en moyenne de 18

(12-24). En moyenne, il y avait 15,9 % de carottes envahies et le tissu malin représentait 17.5 % (5–40) du tissu des biopsies positives.

Le délai moyen entre le diagnostic et la prostatectomie était de 46 jours (39–52). Sur l'histologie de la pièce anatomopathologique, 30,7 % des tumeurs étaient classées pT2a, 7,69 % pT2b, 34,20 % pT2c, 23,07 % pT3a et 4,26 % pT3b (Fig. 5).

Les patients classés pT3a avaient dans huit cas une infiltration focale et dans trois cas une atteinte étendue. L'atteinte capsulaire était située dans cinq cas à l'apex, dans quatre cas à la partie moyenne et dans deux cas à la base.

Le score de Gleason anatomopathologique était de 3+3 chez 59,23 % des patients, 3+4 chez 30,76% et 4+3 chez 10,01 %. (Fig. 3).

Cette constatation de Gleason anatomopathologique majoré par rapport au Gleason biopsique, est comparable aux chiffres retrouvés dans la littérature. Aucune pièce opératoire n'avait de composante 5 majoritaire. Au total, 15,38 % des patients avaient des marges chirurgicales positives (tous ayant une tumeur pT3a, à chaque fois avec un envahissement focal : quatre à l'apex et trois en postéro-latéral).

Après un suivi de 3 à 15 ans : Nous avons eu 7,19% de récurrence biochimique guérie après traitement adjuvant à base de radio-hormonothérapie.

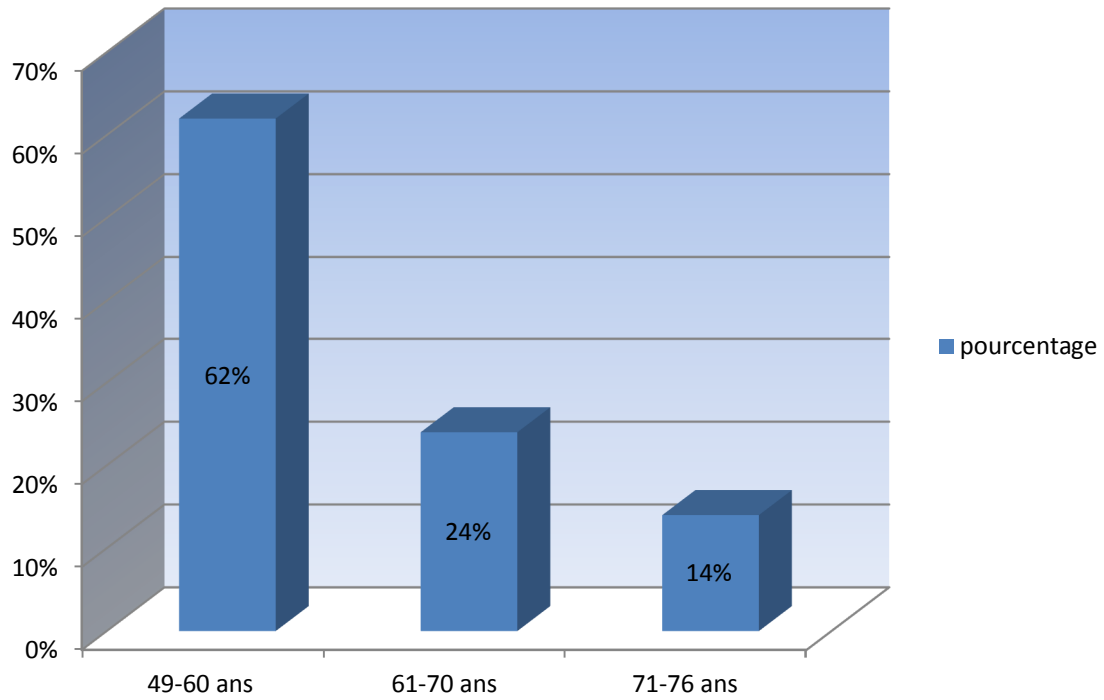


Fig1 : Répartition selon l'âge des malades éligibles à la surveillance active

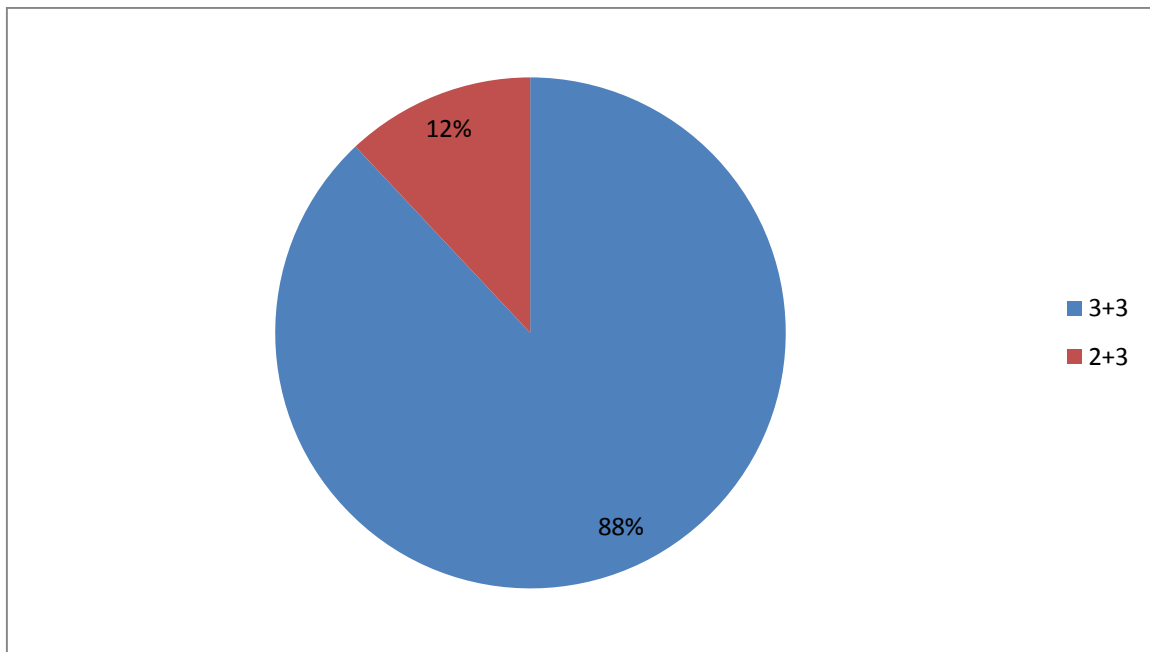


Fig2 : Gleason biopsique en préopératoire

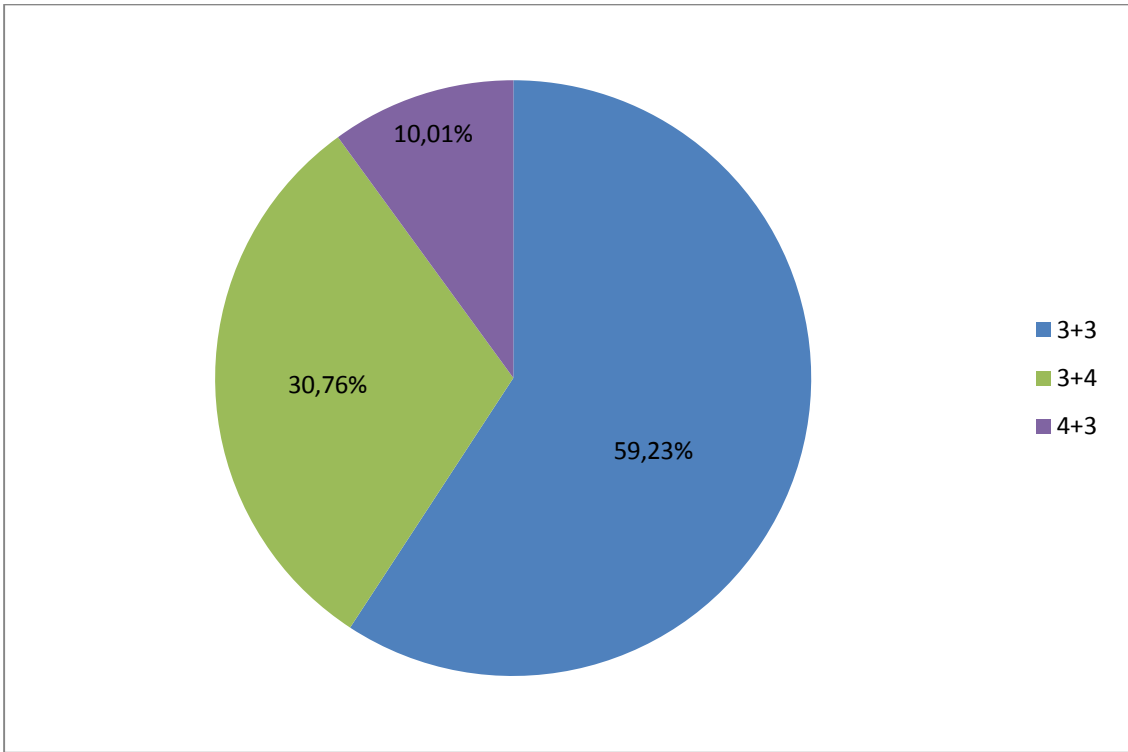


Fig 3 : Gleason Anatomopathologique post-opératoire

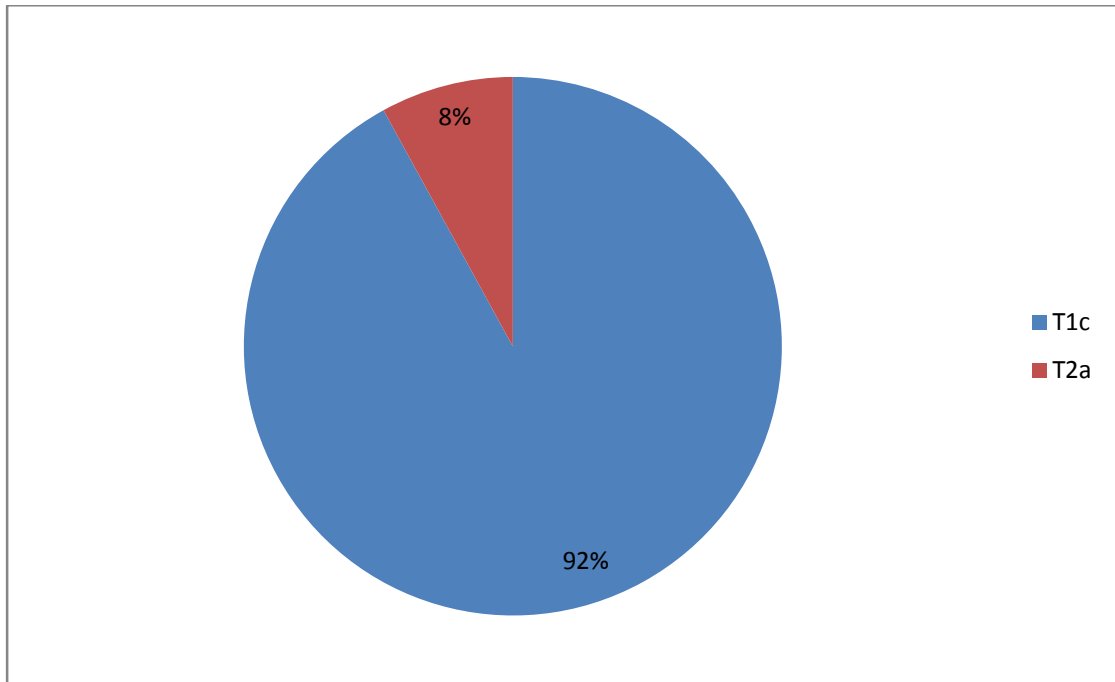


Fig4 : TNM en préopératoire

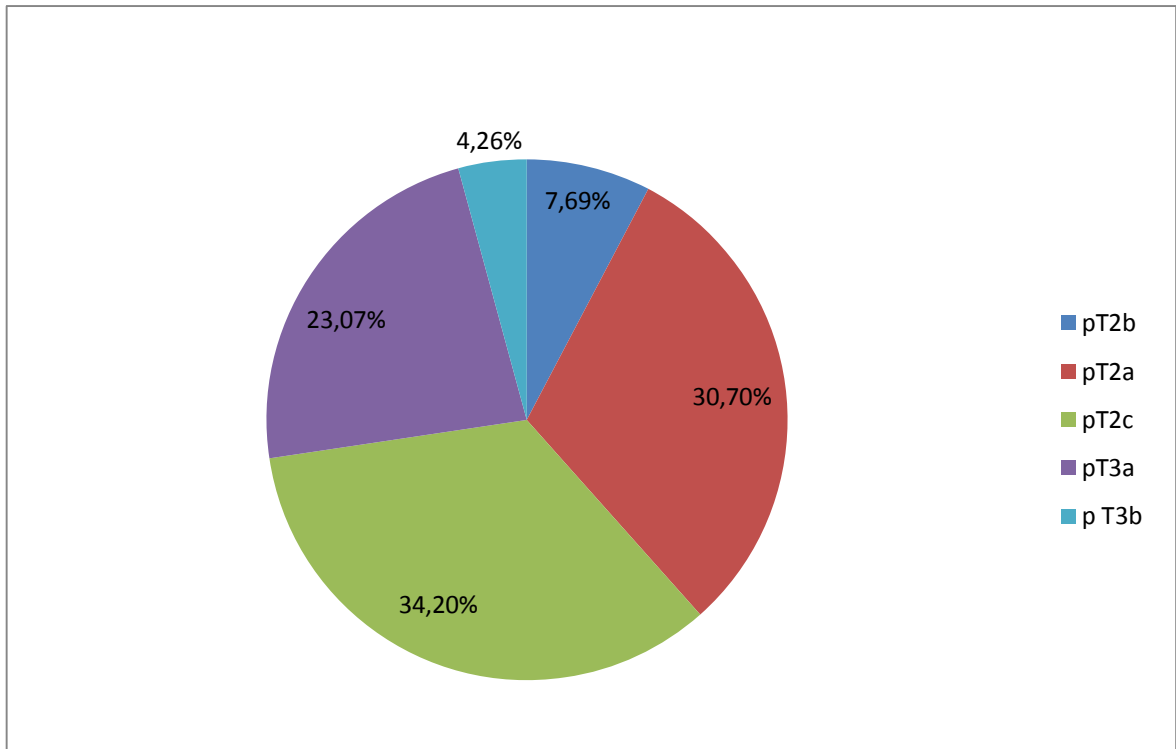


Fig 5 : TNM en post-opératoire

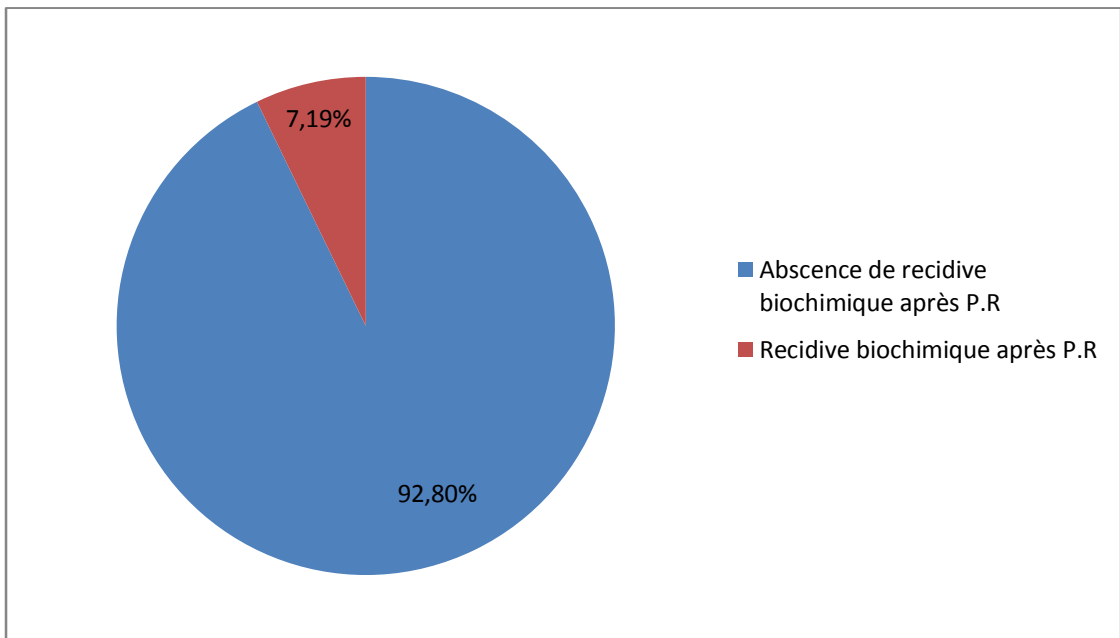


Fig 6 : Récidive biochimiques après Prostatectomie radicale



Discussion



A travers une littérature exhaustive, de 2004 à 2016, et via les données de notre étude ;

Nous allons essayer d'élucider toutes les notions confuses concernant la Surveillance Active (SA) et la chirurgie de ces cancers supposés indolents :

1. Concept de la Surveillance Active (SA)

La surveillance active (SA) est une option thérapeutique du cancer de la prostate (CaP) de plus en plus utilisée ces dernières années. Le principe de la SA consiste à ne pas traiter immédiatement un CaP nouvellement diagnostiqué, à condition que le patient en soit demandeur et que sa tumeur soit cliniquement localisée et à faible risque de progression. Le patient est alors soumis à une surveillance régulière, clinique, biologique et histologique par biopsies prostatiques. Un traitement curatif classique du cancer (prostatectomie totale, curiethérapie interstitielle ou radiothérapie externe) est proposé en cas de progression tumorale ou si le patient le demande. L'objectif est donc de différer (voire d'éviter) le traitement et les complications qui lui sont liées.

La SA reste donc une option thérapeutique curative, contrairement au watchful waiting ou abstention-surveillance qui consiste à instaurer une hormonothérapie en cas de progression du cancer chez des patients ne relevant pas d'une prise en charge curative (espérance de vie inférieure à dix ans).

Aujourd'hui, la SA est controversée et ne fait pas partie des recommandations thérapeutiques du CaP localisé. Quelques études longitudinales de patients inclus dans des protocoles de SA semblent montrer sa faisabilité. Cependant, aucune étude randomisée n'a comparé avec un suivi suffisant un groupe de patients surveillés à un autre groupe de patients traités

d'emblée. Les indications de la SA, le suivi des patients, le moment optimal où proposer le traitement, et le bénéfice sur la qualité de vie restent donc à clarifier.

2. Intérêt de la SA : [15-23]

Nombreuses avancées de la carcinogénèse ont eu le mérite de bannir Le schéma monolithique de l'histoire naturelle du CaP de bas risque . Il n'y a pas un bas risque ,mais des bas risque différents dans leur évolution.

La SA retrouve son intérêt justement dans le fait de différencier les CaP de bas risque à haut risque de progression (qui seront orientés directement vers un traitement actif) des CaP de bas risque à faible risque de progression (qui seront inclus dans le protocole de SA et resteront sous surveillance pour détecter ceux parmi eux, qui changeront d'évolution pour devenir des CaP à haut risque de progression).

Certaines études anatomo-pathologiques et cliniques suggèrent qu'il existe des formes latentes de CaP, également appelées indolentes ou non significatives. Ces formes ne seraient pas évolutives, c'est-à-dire qu'elles seraient associées à un risque minime de progression clinique de la maladie et de décès.

La définition du CaP latent repose essentiellement sur des critères anatomo-pathologiques, mais elle n'est pas unanime. Certaines définitions reposent sur des critères biopsiques, d'autres sur l'analyse de la pièce de prostatectomie totale. Il existe plusieurs définitions à partir des biopsies, dont les plus couramment utilisées sont : moins de 2 biopsies envahies, sans grade 4 ou 5 et moins de 30 % d'envahissement par biopsie; un foyer unique de cancer inférieur ou égal à 1mm ou inférieur à 5 % du volume des biopsies prostatiques [15]..

Dans notre étude, nous n'avons retenu pour l'analyse que les patients qui avaient une tumeur remplissant les critères suivants : Score de Gleason inférieur ou égal à 6 sans composante de grade 4 ou 5, moins de deux carottes biopsiques envahies, moins de 30 % de tissu malin par biopsie positive.

Après analyse de la pièce de prostatectomie, la définition habituelle est la suivante : volume tumoral inférieur ou égal à 0,5ml, score de Gleason inférieur ou égal à 6 et tumeur localisée à la glande prostatique (pT2). L'utilisation de nomogrammes ne permet pas, aujourd'hui, de prédire un CaP latent avec une probabilité suffisante [16].

Récemment, une étude canadienne a mis en évidence, en utilisant cette dernière définition, que les patients opérés ayant un CaP latent (volume tumoral $\leq 0,5$ ml, score de Gleason ≤ 6), avaient un taux de survie sans récurrence à dix ans de 100 % quand ils sont opérés, contre seulement 89 % pour les autres patients non opérés [17]. Il est donc logique de déduire qu'une certaine proportion de ces patients a eu une progression tumorale en l'absence de traitement.

L'étude suédoise SPCG-4 rapportée par Bill-Axelsson, randomisant 695 patients entre prostatectomie totale et abstention-surveillance, a montré une mortalité par cancer de 9,5 % versus 18,9 % à 12 ans. Parmi les patients opérés, seuls ceux de plus de 65 ans au diagnostic clinique avaient un bénéfice en terme de survie, alors même qu'il s'agissait de cancers cliniques et patents (80 % cT2, PSA médian de la série à 13ng/ml) et non pas issus du dépistage [18].

Les travaux épidémiologiques d'Albertsen et al. ont montré que la probabilité de décès spécifique à 20 ans en l'absence de traitement curatif était très faible (entre 9 et 30 %) pour les CaP bien différenciés indolents après 65ans [19,20].

Ces études suggèrent que la mortalité globale dépend de l'espérance de vie du patient plus qu'elle ne dépend du stade de la tumeur au moment du diagnostic ou du fait qu'il a reçu un traitement ou pas. Il est donc logique de penser que la SA est bénéfique chez le septuagénaire et non bénéfique chez le quinquagénaire.

Le dépistage ou diagnostic précoce du CaP par le PSA engendre une augmentation de son incidence et une proportion croissante de tumeurs localisées à faible risque de progression [21]. Ainsi, le groupe des tumeurs à faible risque représente actuellement environ 40 % des cancers de la prostate nouvellement diagnostiqués.

L'étude PCPT a mis en évidence que 21 % des hommes biopsiés avec un PSA inférieur à 4ng/ml, avaient un CaP, dont 50 % d'entre eux avec des microfoyers.

Un effet collatéral du dépistage du CaP est donc le diagnostic (et souvent le traitement) de patients qui ne seraient pas morts de ce cancer, que l'on peut donc considérer comme « sur-traités » avec les éventuelles conséquences urinaires, sexuelles et psychologiques pouvant retentir sur la qualité de vie (études PCPT, SEER).

L'intérêt de la surveillance active revêt toute son importance justement pour cette catégorie de cancers.

Une étude française récente a montré que la mortalité liée au CaP a baissé significativement entre 1988 et 2003 grâce à la banalisation du PSA et des biopsies [22]. Dans cette étude, le nombre de décès par CaP en 2003 était de 9448 sur un total de 88 126 décès par cancer chez l'homme (soit 10,7 %). Une autre étude récente a confirmé ces données en rapportant une diminution de 18,5 % par an de la mortalité liée au CaP [23].

En 2006, le taux de survie globale à cinq ans, d'un patient atteint d'un CaP, était estimé à 79 % [23].

Cette baisse de la mortalité liée au CaP, est liée probablement en partie aux progrès thérapeutiques, mais elle s'explique surtout par une détection plus précoce du CaP .

3. Critères de sélection

3.1. Une surveillance active pour qui ?

L'objectif principal de la SA est d'éviter ou de retarder un traitement local et ses éventuels effets secondaires à des patients dont le cancer sera peu ou pas évolutif. Cela nécessite donc une sélection et une surveillance rigoureuse des patients.

Elle pourrait se baser sur les données CaPSURE, et appliquer les critères d'Epstein modifiés (PSA inférieur à 10ng/ml, T1c ou T2a, densité du PSA inférieure à 0,15, moins d'un tiers de biopsies positives, absence de grade 4 ou 5),

La S.A doit être présentée au malade de façon claire, intègre et loyale, avec les autres options validées de traitement immédiat.

Il est primordial que le Protocole de SA soit compris « éclairé et accepté » par le patient (un contrat partagé thérapeute-malade) car la bonne compréhension de la stratégie et son acceptation sont le garant d'une bonne adhésion à un suivi long et contraignant et une gestion optimale de ce protocole anxiogène.

3.2. Critères d'inclusion : Variabilité [24-29]

La variabilité des critères d'inclusion utilisés pour la SA entre les différentes équipes montre bien que cette option n'est pas validée, et qu'elle demeure en cours d'évaluation (Tableau_3).

	Dall'Era et al. (2008) [24]	Roemeling et al. (2007) [25]	Hardie et al. (2005) [26]	Klotz (2005) [27]	Choo et al. (2002) [28]	D'Amico et Coleman (1996) [29]
Stade clinique	T 1-T2a	T1c	T1-T2	T1c-T2a	T1b-T2b	T1c-T2a
Gleason	≤ 6	≤ 7	≤ 7	Si > 72 ans : ≤ 7 (3 + 4) Si < 70 ans : ≤ 6	≤ 7	≤ 6
PSA	≤ 10	≤ 10	≤ 10	Si > 72 ans : ≤ 15 Si < 70 ans : ≤ 10	≤ 10	≤ 10

Tableau 3 : Variabilité des critères d'inclusion de la SA

Dans notre étude; et pour l'E.A.U, l'A.U.A et l'A.F.U :

Les critères d'inclusion étaient comme suit:

Stade clinique T1c-2a
PSA ≤ 10 ng/ml
Gleason ≤ 6 sans composante de grade 4 ou 5
< 2 carottes biopsiques envahies
< 30 % de tissu malin par biopsie positive
Densité du PSA $\leq 0,15$ ng/ml par centimètre cube

3.3. Insuffisance des critères d'inclusion : [30-34].

Les critères de sélection au diagnostic combinent les données du toucher rectal, du PSA et des biopsies prostatiques. Ils ne sont pas suffisants au moment du diagnostic pour différencier les cancers non évolutifs de ceux qui nécessitent une prise en charge thérapeutique.

C'est la surveillance stricte de ces critères dans le temps qui le permettra. Un suivi rapproché, avec des mesures en série du PSA et des biopsies répétées, réduit le risque de sous-échantillonnage et permet l'identification de progression vers une maladie à risque plus élevé, ce qui permet un traitement dans la «fenêtre de curabilité» pour la guérison [30].

Les critères du groupe à faible risque de progression après traitement de D'Amico sont habituellement retenus (PSA<10ng/ml, score de Gleason<7, T1c ou T2a au toucher rectal). Pour les patients de plus de 72 ans, Klotz a étendu la sélection jusqu'à un PSA à 15ng/ml [31].

Dans la série de Catalonna, l'utilisation de ces critères sur une série de 2345 patients conduit à 39,4 % de facteurs histologiques défavorables sur la pièce de prostatectomie (extension extracapsulaire, atteinte de vésicules séminales, ganglionnaire ou score de Gleason supérieur à 6) .

Plusieurs critères d'inclusion des patients dans les protocoles de SA ont été décrits; Cependant, le risque de manquer le cancer de prostate reste imminent [32].

Albert El Hajj et al. ont lancé une recherche prospective, observationnelle : Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) pour valider

La gestion du cancer de la prostate avec la SA [33] :

Les derniers résultats de cette étude ont montré que les biopsies répétées à une médiane de 1 an, ont conduit à la reclassification du cancer de la prostate chez 21,5% des patients. Le nombre initial de biopsies positives et une densité de PSA plus élevée (PSAD), ont été trouvés comme principaux prédicteurs de reclassification [34]

Les critères d'Epstein ne sont pas parfaits et disclassifient 30 à 40 % des patients, présentant des caractéristiques pathologiques défavorables, dans leur spécimen RP. Ce risque se situe entre 16% et 42% dans des séries sélectionnées de Scardino et Stamey.

Dans notre étude, sur la pièce anatomopathologique, 69,22 % se sont révélées des tumeurs dépassant le stade présumé (T2a) :

- pT2b : 7,69 %
- pT2c : 34,20 %
- pT3a : 23,07 %
- p T3b : 4,26 %

Ces études suggèrent que les critères d'inclusion à la SA sous-estiment la progression d'un pourcentage important de cancers de la prostate, d'où l'intérêt de rajouter des critères supplémentaires dans l'avenir.

4. Critères d'inclusion à ajouter :

Des facteurs pronostiques supplémentaires dans le cadre de la SA, sont déjà utilisés, même si leur évaluation reste incomplète .Leur rôle exact pour repérer la vraie tumeur indolente reste à définir, mais leur intégration validée dans un futur proche dans l'algorithme décisionnel d'une SA, est très vraisemblable.

4.1. Critères biopsiques [35-37]

Notamment biopsiques variables selon les études :

- une carotte positive unique, (comprenant moins de 3mm de cancer pour certains auteurs) ;
- moins de deux carottes positives ;
- moins de 20 % des carottes positives ;
- moins de 30% de chaque carotte envahie.

(DANS NOTRE ETUDE, le critère biopsique était < 2 carottes biopsiques envahies et < 30 % de tissu malin par biopsie positive)

L'établissement de ces critères demeure rétrospectif, basé sur les pièces de prostatectomie ou, parfois, sur des protocoles ne comportant que six à douze carottes biopsiques.

Si la spécificité de ces critères, (fondés principalement sur la proportion du tissu tumoral sur les carottes et le score de Gleason) est supérieure à 95 % dans la quasi-totalité des séries, la sensibilité reste médiocre < 30%.

Appliqués sur des séries rétrospectives de prostatectomies totales, ils ne permettent pas d'éliminer une sous-évaluation du grade de Gleason et du stade anatomopathologique.

Ainsi Griffin et al. rapportent 25 % de stades pT3 ou des scores de Gleason supérieurs à 6 dans 20 à 45 % des cas [35]. De même, Zelefsky, appliquant les critères du JHU ou de UCSF, retrouve 20 à 27 % de sous-évaluation du grade de Gleason et 6 à 8 % du stade. Des critères supplémentaires deviennent logiquement nécessaires. [36]

La longueur tumorale totale : sur une série rétrospective de prostatectomies totales, la longueur tumorale totale inférieure à 3mm, en plus des critères habituels de SA (2 biopsies positives max, PSA<10ng/ml) permet d'éliminer le risque de passer à côté de tumeurs pT3, retrouvées dans 15 à 20 % des séries ne prenant pas en compte ce critère [37].

4.2.Rapport PSA libre/total [38].

Sur une série prospective de 326 patients de risque faible ou intermédiaire, Van As et al. ont montré que le risque de traitement différé à trois ans, était nul pour les patients ayant un rapport PSA libre/total supérieur à 18 %, associé à un PSA total inférieur à 6,4ng/ml (résultats médians de la série) [38].

Sur 326 patients de risque faible ou intermédiaire sans grade 4 majoritaire et un nombre de biopsies positives inférieures à 30 %, le rapport PSA L/T était un facteur prédictif de traitement, avec une valeur seuil inférieure à 18 % [38].

c. Le gène PCA3 et le gène TMPRSS2 : ERG Fusion [39-45]

Au cours de la dernière décennie, un grand nombre de biomarqueurs ont été proposés pour le diagnostic du PCa, mais Très peu d'entre eux ont passé le processus de validation et atteint la pratique clinique [39]

L'histoire de La Sarcosine met parfaitement en évidence les pièges dans le domaine: après avoir été considérée comme le biomarqueur le plus prometteur, elle a été presque abandonnée parce que la communauté scientifique n'a pas pu reproduire les premiers résultats [40].

Depuis, des étapes de validation pour le développement de nouveaux biomarqueurs ont été proposées [41, 42]. La comparaison de l'expression tissulaire dans le cancer et dans le tissu normal, est l'une des étapes obligatoires.

Aujourd'hui, le gène PCA3 et le gène TMPRSS2: ERG Fusion sont les biomarqueurs les plus prometteurs [43]. Leurs niveaux d'expression dans les tissus étaient décrits anecdotiquement dans PCa, et dans une certaine mesure infime et faible, dans les échantillons de BPH ou de NIP (néoplasie intra-épithéliale de la prostate).

Le PCA3 est corrélé au volume tumoral et récemment Ward et al. ont montré qu'il était un facteur prédictif de cancer non significatif, indépendant du score de Gleason, du nombre de biopsies positives et de la densité du PSA. Associé à ces facteurs, il améliorerait la sélection de patients porteurs d'un cancer pouvant relever d'une SA [44,45]. Au-dessous d'un seuil de 25 %, 90% des malades sont bons à la SA. Au-dessous d'un seuil de 35%, 78 % des malades sont bons à la SA.

Robert G et Jannink S. ont réalisé une étude dont le but est de quantifier simultanément les niveaux d'expression de PCA3 et TMPRSS2:ERG dans un panneau d'échantillons d'HBP, de néoplasie intra-épithéliale de la prostate (NIP) et de CaP, pour fournir une base rationnelle pour la compréhension des résultats faux positifs et des résultats faux négatifs des tests urinaires. [77]

Ils ont inclus 48 BPH, 32 NIP et 48 PCa. Les niveaux d'expression PCA3 ont augmenté progressivement de BPH à NIP (3 fois) et enfin à PCa (30 fois). Il y en avait un échantillon faux positif et sept échantillons faux négatifs. La fusion du gène TMPRSS2: ERG a été observée dans 6,3% des HBP, 15,6% des NIP et 80% des échantillons de PCa. L'utilisation de TMPRSS2: ERG dans les cas négatifs de PCA3, a permis le diagnostic de quatre des sept faux négatifs et a ajouté un faux-positif.

4.3. Justification de la combinaison de PCA3 et de TMPRSS2: ERG [46,48].

Ces résultats confirment que le PCA3 est un meilleur candidat, pour un test diagnostique de première ligne, que le TMPRSS2: ERG Génétique. Dans les échantillons de tissus, il avait une sensibilité plus élevée (85,4%) et une bonne spécificité (98,7%). Le test urinaire PCA3 a également une sensibilité élevée qui peut atteindre jusqu'à 89% [46,47].

Au contraire, 50% des échantillons de tissus cancéreux n'exprimaient aucune TMPRSS2: ERG et donc la sensibilité de l'analyse urinaire sera limitée à 50%. Cependant, la spécificité du test TMPRSS2: ERG est de valeur supplémentaire et la combinaison de PCA3 Et TMPRSS2: ERG avait une meilleure précision diagnostique. Dans le cas d'un test PCA3 négatif, la combinaison atteignait son plus haut rendement , et a diagnostiqué 67% des échantillons de PCA3 faussement négatifs.

Même en utilisant une combinaison de PCA3 et TMPRSS2: ERG, trois des échantillons de HG (10,7%) n'ont pas été diagnostiqués. D'autres biomarqueurs, qui pourraient améliorer la sensibilité de l'analyse dans le groupe HG sont encore nécessaires dans l'avenir de la biologie moléculaire.

L'efficacité de la combinaison de PCA3 et TMPRSS2: ERG dans les échantillons d'urine a récemment été Évaluée par Salami et al. [48].

Les auteurs ont étudié l'efficacité de différentes combinaisons de marqueurs dans la prédiction des résultats des biopsies prostatiques.

Au niveau du tissu prostatique, les résultats ont confirmé que la combinaison des deux marqueurs pourrait conduire à une plus grande sensibilité.

L'étape suivante consisterait à Étudier l'expression des biomarqueurs, dans les échantillons d'urine prélevés des patients subissant une chirurgie de la prostate Pour PCa et pour BPH. En effet, le Rapport anapath de l'échantillon chirurgical permet une meilleure classification des patients que les biopsies prostatiques, et la comparaison entre deux groupes homogènes, permet une meilleure estimation des résultats positifs et des valeurs prédictives négatives de la combinaison.

4.4.IRM [49-53]

Une autre question est celle du rôle éventuel de l'IRM dans la sélection des patients. Il est logique de penser que la SA ne peut être proposée que si l'IRM ne montre pas d'effraction extracapsulaire. Or, l'IRM n'est pas considérée aujourd'hui comme un des critères pour envisager cette option. Il existe peu d'études utilisant l'IRM comme critère de sélection pour la SA. Cabrera et al. [49] ont récemment analysé une série de patients sélectionnés pour la SA, et se sont demandés si le fait que la tumeur soit visible ou non en IRM avec spectroscopie, était un facteur pronostique. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la visibilité de la tumeur sur l'IRM et les risques de progression tumorale.

Récemment, l'équipe de De Souza [50] a montré qu'il existait des différences flagrantes entre les tumeurs de faible risque de D'Amico et Coleman et les tumeurs de risque intermédiaire ou élevé ,en IRM de diffusion.

Plusieurs études [51, 52,53] sur l'évaluation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique, dans le bilan pré thérapeutique ont montré des résultats similaires. À savoir que les hommes inclus en SA avec une IRM non suspecte, avaient une faible probabilité de lésion cancéreuse étendue ou agressive, et cela avec une forte spécificité et une bonne valeur prédictive négative. Son coût et son accessibilité restent encore un problème cependant.

4.5.IRM fonctionnelle [54-55].

Le coefficient de diffusion en IRM fonctionnelle permettrait de différencier les faibles risques des risques intermédiaires ou élevés [54]. De façon prospective, chez 86 patients en SA pour un adénocarcinome à risque faible ou intermédiaire selon les critères de Klotz, l'étude du coefficient de diffusion est corrélée à la longueur du tissu tumoral, au nombre de biopsies positives, au rapport PSA libre/total ainsi que le risque d'une histologie défavorable sur les biopsies itératives et le délai pour un traitement curatif [55]. Les progrès constants des principes biophysiques de l'IRM devraient permettre d'améliorer cette évaluation.

5. Critères de sortie de la surveillance active :

Ils sont encore assez empiriques et devront être précisés par les études prospectives en cours.

5.1. Le PSA [56-57]

Il est contrôlé, le plus souvent, tous les trois mois les deux premières années, puis tous les six mois. L'évolution du PSA pour des patients avec un CaP de score de Gleason inférieur ou égal à 6, montre que 25 % d'entre eux ont une vélocité supérieure à 2ng/ml/an, et que 7 % vont décéder du cancer. [56]. Ces patients constituent un groupe à risque numériquement faible, mais qui justifie une surveillance initiale rigoureuse du PSA. Pour Klotz, le caractère agressif d'une tumeur peut être déterminé sur les deux premières années de la SA avec 8 à 9 dosages du PSA (tous les trois mois), couplés à deux séries de biopsies itératives [57].

5.2. Les biopsies itératives

Même si l'acceptation initiale des rebiopsies est un critère d'inclusion, la compliance demeure un écueil. Dans l'étude PRIAS, ce taux à un an est de 86 %. Un protocole biopsique initial à dix biopsies, paraît un minimum pour proposer une SA à un patient. Enfin, l'impact des rebiopsies itératives sur la qualité de la dissection des tissus lors de la prostatectomie totale, si elle est réalisée en cas de progression tumorale, reste à préciser.

5.3. Le temps de doublement du PSA [58-59].

Le temps nécessaire pour doubler la valeur du PSA (TDPSA) avant traitement curatif, est proposé comme élément de surveillance. Le temps de doublement du PSA utilisé par le groupe de Klotz inférieur à 3 ans, doit inciter à un traitement actif. Les praticiens scandinaves utilisent un seuil de 4 ans.

Klotz a montré qu'un temps de doublement inférieur à deux ans, était associé à des cancers plus agressifs et sur 240 patients traités par prostatectomie totale pour cette indication, 58 % étaient supérieurs à pT2 sur la pièce opératoire, et 8 % étaient pN1 [58]. D'autres études ont également montré une relation entre un temps de doublement court et un pronostic défavorable. [59].

6. Quel est le moment propice pour renoncer à la S.A et instaurer un traitement actif? [60,63].

Un foyer indolent , à un moment donné, peut évoluer dans le temps : accélération, poussée, croissance, dynamisme des voies de signalisation jusqu'à là passive : autant de processus transformant la maladie en une entité agressive et létale « en absence d'un traitement immédiat ».

- Les Critères de traitement actif sont : Soit la demande du patient, ou l'apparition d'un critère d'exclusion de la S.A

Le traitement différé de 2 à 3 ans n'a jamais eu d'impact négatif sur les caractéristiques anatomopathologiques des pièces opératoires, par comparaison avec une série appariée de patients opérés immédiatement et ayant les mêmes critères initiaux. [Guidelines EAU : 2008-2015].

En revanche, une légère hausse des taux de 4+ 3 sur la pièce, des PT3a et PT3b, des N+ et des récurrences du PSA après P.R, a été constatée chez les malades opérés entre 3 et 8 ans de S.A [Guidelines EAU 2014]

Les résultats d'une étude prospective sur la surveillance active des cancers de la prostate localisés, ont été analysés afin d'identifier les facteurs, au moment du diagnostic, qui prédisent le traitement radical ultérieur.

La surveillance active consiste à une surveillance étroite, avec traitement radical au moment d'apparition de stigmates de progression biochimique ou histologique.

Cependant, la surveillance active comporte deux limites: Premièrement, environ 40% des hommes se lançant dans une surveillance active, procèdent à un traitement radical différé [60,63]. Et On ignore actuellement si ce délai affecte négativement l'efficacité du traitement. Deuxièmement, vivre avec un cancer de la prostate non traité, et ne pas savoir si un traitement sera nécessaire, peut imposer une limitation psychologique. Pour ces deux raisons, il serait idéal d'avoir des marqueurs de progression du cancer de la prostate, disponibles au moment du diagnostic et du traitement. Les patients à un risque élevé de progression de la maladie, pourraient alors bénéficier d'un traitement radical

immédiat, plutôt que différé, alors que ceux qui sont vraiment à faible risque de progression de la maladie, pourraient être observés avec plus de confiance.

Catalonna et al ont rapporté les résultats de Surveillance active chez 2990 patients à risque faible et intermédiaire. Avec un suivi médian De 12 ans, 26 % des patients étaient encore sous surveillance, et 74 % avaient eu une intervention, y compris 12 % qui ont choisi d'avoir un traitement, sans répondre à aucun des critères de la progression de la maladie.

7. Comparaison de nos résultats aux études occidentales : [64–76].

Dans notre expérience, 30 % des patients répondant aux critères de la SA et opérés d'emblée, avaient une extension extracapsulaire et 12 % avaient des marges chirurgicales positives. Ces résultats ont été obtenus en utilisant les critères les plus stricts reconnus de SA, et en réalisant, de plus, une IRM préopératoire à tous les patients inclus. Ce résultat suggère que les critères classiquement utilisés pour la SA, manquent de fiabilité pour définir les cancers à faible risque. En effet, le stade pathologique pT3 représente un des critères du cancer à haut risque de récurrence et de progression après traitement local. Les différentes études considèrent que le risque de récurrence biochimique à dix ans des tumeurs pT3a est de l'ordre de 50 %.

D'autres travaux corroborent les résultats que nous avons obtenus [64–73].

Dans ces études, 18,5 à 29 % des patients répondant aux critères de la SA, avaient une atteinte extracapsulaire et 2,9 à 8,2 % avaient une extension aux vésicules séminales. Récemment, Chun et al. [74] ont étudié les pièces de prostatectomie radicale de 2095 patients, qui avaient seulement une biopsie

positive sur 12 et un Gleason 3+3. Les auteurs rapportaient 28 % de tumeurs pT3a, 34 % de Gleason 7 (3+4 et 4+3 confondus) et 11% de Gleason 8.

Selon l'essai TORONTO, Memorise et PCRP, au moment de la biopsie :

- 60% de ces malades ont de vrais Kc indolents,
- 40% ont au moment de la biopsie des KC agressifs avec des données biopsiques faussement rassurantes.
- 60 % de vrais indolents vont évoluer de la manière arithmétique suivante:
 - 20% vont modifier leur comportement histo-biologique avant 3 ans, et vont ainsi nécessiter un TRT actif.
 - Moins de 20% avant 8 ans vont subir le même sort.
 - En revanche, après la 8^{ème} année, dans toutes les ethnies et les essais publiés (phylogénèse des races), 18 à 20 % vont rester toujours sous S.A, épargnés de TRT actif.

Dans notre étude, nous avons constaté que malheureusement, la concordance entre le score de Gleason Biopsique et celui de la pièce est mauvaise : le risque de sous- stadification (volume tumoral et Gleason) est de 27 à 42%.

Si la spécificité de ces critères, (fondés sur la proportion du tissu tumoral sur la carotte et le score de Gleason) est $> 75 \%$, la sensibilité reste médiocre ($< 33\%$).

Ces études suggèrent que la SA pourrait induire un risque carcinologique, compte tenu du pourcentage significatif de patients ayant déjà, lors du diagnostic, un cancer à haut risque.

Les données comparatives dont nous disposons ont des biais méthodologiques importants. L'étude scandinave publiée en 2009 par Bill-Axelsson et al. a montré un bénéfice du traitement immédiat en termes de survie [75].

Cette étude randomisée a comparé un groupe de patients ayant une prostatectomie radicale d'emblée et un autre groupe de patients initialement surveillés. Cependant, cette étude a inclus des cancers qui ne correspondent pas aux critères actuels de la surveillance, puisque beaucoup, étaient localement avancés ou de grade élevé. Par ailleurs, il ne s'agissait pas de SA car les patients surveillés recevaient une hormonothérapie en cas de progression. Il s'agissait donc d'un traitement différé (aussi appelé watchful waiting), qui est une option palliative et non curative. L'étude de Wong et al. a comparé, avec un suivi moyen de 12 ans, le traitement d'emblée (radiothérapie ou prostatectomie radicale) au traitement conservateur (SA ou watchful waiting) [76].

Dans cette étude, la survie spécifique et la survie globale étaient significativement supérieures dans le groupe traité d'emblée d'environ plus de 19 % et 12 % respectivement.



Conclusion



Le cancer indolent est une réalité, mais sa prévalence et son incidence sont peu fréquentes, comparé à son homonyme évolutif et patent.

Le challenge de l'urologue et des chercheurs de la science fondamentale (Biophysique, biologie moléculaire), est de développer des tests diagnostiques avec une exactitude pertinente, permettant de réduire ou d'annuler le risque de faux positifs et de faux négatifs :

- Le premier enjeu est, bien entendu, de sélectionner d'emblée le faux cancer indolent pour pouvoir le traiter à l'intérieur de la fenêtre de curabilité, optimisant ainsi le résultat thérapeutique et la survie.

- Le deuxième but est de repérer le vrai indolent (carcinologiquement statique ou dynamique) via des tests radio-biologiques permettant à l'avenir, de repérer précocement, sans retard diagnostique, un changement du génotype, du phénotype et une éventuelle bascule vers la prolifération et l'agressivité.



Résumés



Résumé

Titre : résultats de la prostatectomie radicale chez les patients éligibles à la surveillance active

Auteur : EL HAOUZI Majda

Mots clés : cancer de prostate, prostatectomie radicale, surveillance active

Nous relatons une étude rétrospective au sein du service d'urologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat sur une période de 13 ans allant de 2002 à 2014, portant sur 50 cas de prostatectomie radicale remplissant les critères d'inclusion suivants : Stade clinique T1c-2a, PSA ≤ 10 ng/ml, Score de Gleason biopsique ≤ 6 sans composante de grade 4 ou 5, < 2 carottes biopsiques envahies, $< 30\%$ de tissu tumoral par biopsie positive, Densité du PSA $\leq 0,15$ ng/ml/cm³.

L'âge moyen des patients inclus était de 63 ans. Le PSA mesuré en préopératoire était de 6,65 en moyenne. Le stade clinique était T1c chez 92 % des patients et T2a chez 8 %. Le Gleason préopératoire était de 3+3 chez 88 % des patients, 2+3 chez 12 % . Le nombre de carottes prélevées par biopsie en moyenne était de 18. En moyenne, il y avait 15,9 % des carottes envahies et le tissu malin représentait 17.5 % du tissu des biopsies positives. Sur la pièce anatomopathologique, 30,7 % des tumeurs étaient classées pT2a, 7,69 % pT2b, 34,20 % pT2c et 23,07 % pT3a et 4,26 % pT3b .Le Gleason anatomopathologique était de 3+3 chez 59,23 % des patients et de 3+4 chez 30,76% et 4+3 chez 10,01 %. 15,38 % des patients avaient des marges chirurgicales positives .

Il s'est révélé que 61.53 % des patients répondant aux critères de SA avaient en réalité un stade pathologique pT2c ou plus et que dans 40.77 % des cas un score de Gleason pathologique de 7(3+4) a été retrouvé.

Abstract

Title: Anatomopathological findings of radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance.

Author: EL HAOUZI Majda

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, active surveillance

We report a retrospective study in the urology department of the Military Hospital of Instruction Mohammed V in Rabat over a period of 13 years from 2002 to 2014, involving 50 cases of radical prostatectomy fulfilling the following inclusion criteria : clinical stage T1c-2a, PSA ≤ 10 ng /ml, biopsy Gleason score ≤ 6 , < 2 biopsy cores invaded, $< 30\%$ positive tumor tissue by biopsy, PSA density of $\leq 0,15$ ng /ml/cm³.

The average age of patients included was 63 years. The PSA measured preoperatively was 6,65 on average. In 92 % of patients, the tumor was initially neither palpable nor visible on imaging (cT1c stage), in 8 %, there were a stage cT2a. A biopsy, preoperative Gleason score was (2+3) and (3 +3) in 12 %, and 88 % of case, respectively. The number of cores per biopsy was 18 on average. The average number of invaded cores was 15,9 % . The tumor tissue was on average 17.5 % on the positive biopsies. Histological study of the surgical specimen showed that 30,7 % of CaP had a pT2a pathological stage, 7,69 % pT2b, 34.20 % pT2c, 23,07 % pT3a and 4,26 % pT3b. Pathological Gleason was 3+3 in 59,23 % , 3+4 in 30,76%, and 4+3 in 10.01% . 15,38 % of cases had positive surgical margins.

It proved that 61.53 % of men fulfilling the AS criteria had actually a pathological stage T2c or more and that 40.77 % of cases had pathological Gleason score of 7(3+4)

ملخص

العنوان : نتائج عملية جذرية للبروستاتا لدى المرضى المستجيبين لمعايير المراقبة النشطة

من طرف : ماجدة الحوزي

الكلمات الأساسية : سرطان البروستاتا، عملية جذرية للبروستاتا، المراقبة النشطة

نقدم في هذه الاطروحة دراسة استذكارية بقسم المسالك البولية في المستشفى العسكري محمد الخامس للتعليم في الرباط من العام 2002 إلى عام 2014 حول 50 حالة عملية جذرية للبروستاتا تستجيب لمعايير الإدراج التالية: المرحلة السريرية T1c-2a، معدل مولد المضاد الخاص بالبروستاتا لا يتعدى 10 ملغ/مل، معدل جليزون الخزعي >6 ، أقل من 2 قلوب خزعة مغزاة، نسيج الورمي الإيجابي بواسطة خزعة >30٪، كثافة معدل مولد المضاد الخاص بالبروستاتا >0,15 نانوغرام/مل / سم مكعب .

كان متوسط عمر المرضى 63 عاما. قياس معدل مولد المضاد الخاص بالبروستاتا قبل الجراحة كان في المتوسط 6,65 وكانت المرحلة السريرية cT1c ل92% و cT2a ل8% منهم .

كان معدل جليزون الخزعي قبل الجراحة (2+3) و (3+3) في 12 ٪ و 88 ٪ من الحالات على التوالي. كان عدد النوى في خزعة 18 في المتوسط، كان متوسط عدد قلوب خزعة مغزاة 15,9 ٪. وكان نسيج الورم في 17.5 ٪ من متوسط الخزعات إيجابي.

بعد الفحص النسيجي للعينة جراحية، تم العثور على 30,7 ٪ من الغطاء pT2a و 7,69 ٪ من pT2b و 34.20 ٪ من pT2c و 23,07 ٪ من pT3a و 4,26 ٪ من pT3b. كان معدل جليزون 3+3 و 4+3 و 3+4 في 59,23 ٪ و 30,76 ٪ و 10,01 ٪ من الحالات على التوالي.

تبين ان 61.53 ٪ من المرضى المستجيبين لمعايير المراقبة النشطة كانت pT2c مرحلتهم المرضية أو أكثر في الواقع ، وفي 40.77 ٪ من الحالات تم العثور على معدل جليزون 7(4+3).



Références



- [1]. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol* 1972;107:1008- 16.
- [2]. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006 Suppl;2:3- 6.
- [3]. Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie- Urologie* ; 1993:18500- B- 10.
- [4]. T. Ylikomi, I. Laaksi, YR Lou, P. Martikainen, S. Miettinen, P. Pennanen, et al. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm* 2002;64: 357-406.
- [5]. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathologie* 1988;12:619- 33.
- [6]. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/ total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 1999;54:517-22.
- [7]. P.-M. Martin, X. Muracciole, C. Berenguer, F. Boudouresque , L'H. Ouafik. Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante–hormono-indépendante *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 5–23.
- [8]. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:209–17.

- [9]. Cussenot O, Fournier G. Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2000;10:857–95.
- [10]. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71—4 [discussion 74—5].
- [11]. L .Lemaitre, A. Delebarre, A. Villers, P. Puech. Échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. *Radiodiagnostic – Urologie Gynécologie* 34-420-A-10 2007.
- [12]. D.Theodorescu, TL. Krupsky. Prostate Cancer - Biology, Diagnosis, Pathology, Staging, and Natural History. *Emedicine* ; 2009.
- [13]. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long- term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *EurUrol* 2012;62:213-9.
- [14]. Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology* 2008;71:723-7.
- [15]. Suprita Krishna, Yunhua Fan,Stephanie Jarosek, Oluwakayode Adejoro, Karim Chamie, Badrinath Konety, Racial Disparities in Active Surveillance for Prostate Cancer .2016.3.

- [16]. Michael L. Chera , , Apoorv Dhir, Gregory B. Auffenberg, Susan Linsell, Yuqing Gao, Bradley Rosenberg, S. Mohammad Jafri, Laurence Klotz, David C. Miller, ‡, Khurshid R. Ghani, Steven J. Bernstein , James E. Montieb, Brian R. Lanef, Appropriateness Criteria for Active Surveillance of Prostate Cancer .The Journal of Urology.2017.197(1): 67-74.
- [17]. Matthias Meunier, , ,Rémi Eyraud,Cédric Sénéchal,Gilles Gourtaud, Virginie Roux, Cécilia Lanchon, Laurent Brureau,, Pascal Blanchet, Active Surveillance for Favorable-Risk Prostate Cancer in African Caribbean Men: Results of a Prospective Study.2016.4
- [18]. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Johansson J-E; for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144—54.
- [19]. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095—101.
- [20]. [20] Lu-Yao GI, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Dipaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302:1202—9.
- [21]. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum-specific prostate antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004;100:1397—405.

- [22]. Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers en France : mortalité en 2003, évolution depuis 1968 et cancers de l'enfant. *Bull Cancer* 2007;94:7—13.
- [23]. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from the Associations of the French Cancer registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007;43:149—60.
- [24]. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664—70.
- [25]. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95: 956—60.
- [26]. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times and outcome. *Eur Urol* 2007;51:1244—50.
- [27]. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664—9.
- [28]. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165—9.

- [29]. D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* 1996;14(1):304—15.
- [30]. Matthew R, Cooperberg PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3669–76
- [31]. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126—31.
- [32]. Maria Komisarenko, Narhari Timilshina, Patrick O. Richard, Shabbir M.H. Alibhai, Robert Hamilton, Girish Kulkarni, Alexandre Zlotta, Neil Fleshner, Antonio Finelli Stricter Active Surveillance Criteria for Prostate Cancer do Not Result in Significantly Better Outcomes: A Comparison of Contemporary Protocols. *The Journal of Urology*.2016.196(6):1645–1650
- [33]. Albert El Hajj, Guillaume Ploussard, Alexandre de la Taille, Yves Allory, Dimitri Vordos, Andras Haznek, Claude Clément Abbou et al. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). *BJU International* ;111 :1-1
- [34]. Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 2012; 61: 370–7

- [35]. Griffin CR, Yu X, Loeb S, Desireddi VN, Han M, Graif T, et al. Pathological features after radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *J Urol* 2007;178:860—3.
- [36]. Smaldone MC, Cowan JE, Carroll PR, Davies BJ. Eligibility for active surveillance and pathological outcomes for men undergoing radical prostatectomy in a large community based cohort. *J Urol* 2010;183:138—44.
- [37]. Suardi N, Briganti A, Gallina A et al. Testing the most stringent criteria for selection of candidates for active surveillance in patients with low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2010; 105: 1548–52
- [38]. Van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54:1297—305.
- [39]. Allison H. Feibus ,Oliver Sartor , Krishnarao Moparty , Kevin Chagin , Michael W. Kattan , Elisa Ledet ,Justin Levy , Benjamin Lee, Raju Thomas, Jonathan L. Silberstein. Clinical Use of PCA3 and TMPRSS2:ERG Urinary Biomarkers in African-American Men Undergoing Prostate Biopsy .2016.5
- [40]. Schalken JA. Is urinary sarcosine useful to identify patients with significant prostate cancer? The trials and tribulations of biomarker development. *Eur Urol* 2010;58(1):19–20.

- [41]. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, Winget M, Yasui Y. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(14): 1054–1061.
- [42]. Ptolemy AS, Rifai N. What is a biomarker? Research investments and lack of clinical integration necessitate a review of biomarker terminology and validation schema. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2010;242:6–14.
- [43]. Scott A. Tomlins, John R. Day, Robert J. Lonigro, Daniel H. Hovelson, Javed Siddiqui, . Priya Kunju, Rodney L. Dunn, Sarah Meyer, Petrea Hodge, Jack Groskopf, John T. Wei . Arul M. Chinnaiyan
Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. 2015.4
- [44]. Guillaume Ploussard, Alexandre de la Taille, Does PCA3 Really Help Urologists?. 2015.3
- [45]. Massimo Lazzeri, Giorgio Guazzoni, Francesco Montorsi, Total and Free PSA, PCA3, PSA Density and Velocity. *Prostate Cancer (Second Edition). Science and Clinical Practice*. 2016, 83–90
- [46]. Zahra Rafiei Fallahabadi, Mohammad Reza Noori Dalooi, Reza Mahdian , Farhkondeh Behjatid, Mohamad Ali Shokrgozar, Maryam Abolhasani, Mojgan Asgari, Hossein Shahrokh. Frequency of PTEN alterations, TMPRSS2-ERG fusion and their association in prostate cancer. 2016.2
- [47]. Allison H. Feibus, Oliver Sartor, Krishnarao Moparty, Kevin Chagin, Michael W. Kattan, Elisa Ledet, Justin Levy, Benjamin Lee, Raju Thomas, Jonathan L. Silberstein. Clinical Use of PCA3 and TMPRSS2:ERG Urinary Biomarkers in African-American Men Undergoing Prostate Biopsy . 2016.5

- [48]. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, Bueti G, Siddiqui J, Tomlins SA, Wei JT, Chinnaiyan AM, Rubin MA, Sanda MG. Combining urinary detection of TMPRSS2: ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol* 2011; May 19 [Epub ahead of print].
- [49]. Cabrera AR, Coakley FV, Westphalen AC, Lu Y, Zhao S, Shinohara K, et al. Prostate cancer: is inapparent tumor at endorectal MR and MR spectroscopic imaging a favorable prognostic finding in patients who select active surveillance? *Radiology* 2008;247:444—50.
- [50]. DeSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fischr C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol* 2008;63:774—82.
- [51]. Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology* 2013;268(1):144—52.
- [52]. Mullins JK, Bonekamp D, Landis P, Begum H, Partin AW, Epstein JI, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. *BJU Int* 2013;111(7):1037—45.
- [53]. Suardi N, Gallina A, Capitanio U et al. Age-adjusted validation of the most stringent criteria for active surveillance in low-risk prostate cancer patients. *Cancer* 2012; 118: 973—80

- [54]. DeSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol* 2008;63:774—82.
- [55]. Van As NJ, De Souza NM, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, Dearnaley DP, et al. A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localized prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol* 2009;56:981—7.
- [56]. D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351: 125—35.
- [57]. Barocas DA, Cowan JE, Smith Jr JA, Carroll PR. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for active surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol* 2008;180:1330—4. (repetee,,)
- [58]. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47:16—21.
- [59]. Van den Bergh RC, Vasarainen H, Van der Poel HG, Vis-Maters JJ, Rietbergen JB, Pickles T, et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre prostate cancer research international active surveillance study. *BJU Int* 2010;105:956—62.

- [60]. Van den Bergh RCM, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007;52:1560—3.
- [61]. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT):
- [62]. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165—9.
- [63]. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:355—7.
- [64]. Hima Bindu Musunuru, Toshihiro Yamamoto, Laurence Klotz, Gabriella Ghanem, Alexandre Mamedov, Peraka Sethukavalan, Vibhuti Jethava, Suneil Jain, Liying Zhang, Danny Vesprini, Andrew Loblaw. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience .2016.3
- [65]. Suardi N, Capitanio U, Chun FK, Graefen M, Perrotte P, Schlomm T, et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer. An analysis of pathologic features. *Cancer* 2008;113:2068—72.
- [66]. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95: 956—60.

- [67]. Mufarrij P, Sankin A, Godoy G, Lepor H. Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2010; 76: 689–92
- [68]. Thaxton CS, Loeb S, Roehl KA, Kan D, Catalona WJ. Treatment outcomes of radical prostatectomy in potential candidates for 3 published active surveillance protocols. *Urology* 2010; 75: 414–8
- [69]. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times and outcome. *Eur Urol* 2007;51:1244—50.
- [70]. Conti SL, Dall’era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol* 2009; 181: 1628–34
- [71]. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664—9.
- [72]. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165—9.
- [73]. D’Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* 1996;14(1):304—15.

- [74]. Chun FK, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ahyai S, Graefen M, et al. Assessment of pathological prostate cancer characteristics in men with favorable biopsy features on predominantly sextant biopsy. *Eur Urol* 2008;(consulté le 15 mai 2008).
- [75]. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977—84.
- [76]. Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 2006;296:2683—93.
- [77]. Robert G1, Jannink S, Smit F, Aalders T, Hessels D, Cremers R, Mulders PF, Schalken JA. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis. 2012.5

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجمل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

نتائج عملية جذرية للبروستاتا لدى المرضى المستجيبين لمعايير المراقبة النشطة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: ماجدة الحوزي

المزودة في: 15 شتنبر 1992 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان البروستاتا - عملية جذرية للبروستاتا - المراقبة النشطة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: علي إيكن
مشرف	أستاذ في جراحة المسالك البولية
	السيد: عبد اللطيف جنان
	أستاذ في جراحة المسالك البولية
	السيد: خالد حدادي
	أستاذ في الأورام والعلاج بالأشعة
	السيد: الطيب الكبداني
	أستاذ مبرز في الأورام والعلاج بالأشعة
أعضاء	السيد: توفيق دبلالي
	أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة
	السيدة: نجاة العلمي
	أستاذة مبرزة في التشريح الدقيق