

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 276

**L'UTILITÉ DE LA PSADT DANS LE CANCER
LOCALISÉ DE LA PROSTATE**

THESE:

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Taha Ismail SEFRIOUI

Né le 25 Mars 1990 à Sidi Kacem (Maroc)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS CLES : Temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate-
cancer localisé de la prostate- Utilité

JURY

Mr. L. BENSLIMANE

Professeur d'Urologie

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

Mr. M. GHADOUANE

Professeur d'Urologie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. K. HADADI

Professeur de Radiothérapie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ



**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. El Hassane AHALLAT

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

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. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – *Dir. HMIM*
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur ERSM*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
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

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
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. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed

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

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie

Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
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
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
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. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHARCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
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. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Parasitologie
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
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie

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

Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-physiologie
 Microbiologie

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. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam

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
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

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

Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'ammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika

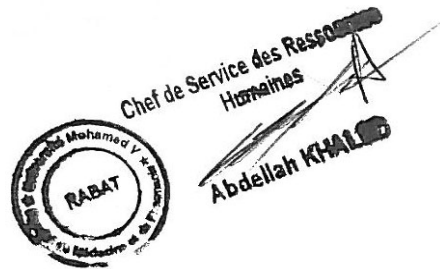
Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui ma guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce qui je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Dédicaces



Je dédie ce travail.....

Toutes les lettres

Ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse à ...

A MES CHERS PARENTS,

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A Ma SŒUR HOUDA,

En témoignage de l'immense affection que je te porte malgré la distance et l'Océan Atlantique qui nous sépare, je te dédie ce travail et je te souhaite tout le bonheur du monde pour toi et mon beau frère Mohammed BEAJ.

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.

A mon oncle ABDALLAH ROUGUI

Vous étiez toujours et vous serez toujours un ami fidèle. Je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite

A mes très chers oncles et tantes

Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande source de motivation pour moi.

Votre aide m'a toujours été précieux, Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

A mes cousins, mes cousines

En gage de témoignage de mes sentiments d'amour et nos souvenirs partagés, je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite
Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant

A tous les membres de ma famille

Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité et de considération envers ma personne.

Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour.

Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.

*Aux familles BEAJ, DAHBI, MOZDAHIR, BRIMA, DRIF,
BELHAJ, TANTANI, BENHAIDA*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère. Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

*A mes amies et mes collègues qu'on s'est partagé plusieurs années
d'étude*

Au sein de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

A Tous les membres de l'AMIR et en particulier

à mes collègues de la promotion 2013.

A tous mes très chers amis (es)

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Ce travail n'a pu voir le jour que grâce à l'aide précieuse qui m'a été apportée pour guider ma démarche.

A cet égard, je tiens à remercier particulièrement :

DR AMBOULOU VENCE

DR JENDOZI OMAR

Merci pour votre soutien et encouragements.

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

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

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

Remerciements



A

Mon Maître et Président de Thèse

Monsieur LOUNIS BENSLIMANE

Professeur d'urologie.

Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme vos qualités professionnelles et humaines

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

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

Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.

A

Mon Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur le Médecin LT-Colonel ABDELLATIF 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 Le Médecin LT-Colonel KHALID HADADI

Professeur de Radiothérapie.

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse malgré vos engagements professionnels. Ce geste non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants. Veuillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères. Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

A

Mon Maître et Juge de Thèse

Monsieur Le Médecin LT-Colonel MOHAMED OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique.

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse malgré vos engagements professionnels.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

A

Mon Maître et Juge de thèse

Mr Le Médecin Colonel MOHAMED GHADOUANE

Professeur d'Urologie

Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges malgré vos engagements professionnels.

En dehors de vos connaissances claires et précises, vos qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration et soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

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	: vélocité 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

SOMMAIRE :

<i>Introduction :</i>	1
<i>PARTIE I :</i>	5
1-Rappel anatomique de la glande prostatique :	6
2-Rappel physiologique de la glande prostatique :	15
3-Rappel histologique de la glande prostatique :	17
4-Rappel biochimique sur le PSA (antigène spécifique de la prostate) et ses iso formes /notion PSA Doubling Time(DT) :	19
<i>PARTIE II : Histoire naturelle du cancer de la prostate/</i>	
<i>Modalités d'extension et de progression :</i>	25
<i>PARTIE III : Epidémiologie du cancer localisé de la prostate:</i>	29
<i>PARTIE IV : Moyens diagnostiques et du suivi du cancer</i>	
<i>localisé de la prostate :</i>	42
<i>PARTIE V : Moyens thérapeutiques actifs du cancer localisé</i>	
<i>de la prostate :</i>	58
<i>PARTIE VI : Matériels et méthodes :</i>	63
<i>PARTIE VII : Résultats</i>	66
<i>PARTIE VIII : Discussion</i>	73
<i>Conclusion :</i>	85
<i>Résumé :</i>	87

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est devenu à l'orée du 3^{ème} millénaire le cancer le plus fréquent chez l'homme. Son incidence clinique est différente de son homologue autopsique. Cette dernière est estimée à 30 % chez les sexagénaires et augmente rapidement avec quelques points par décennie. Ceci a conduit à soulever l'hypothèse de formes « latentes » du cancer de la prostate. Les études de cohortes de patients atteints d'un cancer de prostate localisé non traité ont montré que la survie globale des patients ayant un score de Gleason < 7 est excellente [1, 2]. Ainsi, après 10 ans de recul, la survie spécifique de ces patients est comprise entre 72 % et 76 %. Les données rétrospectives montrent dans l'ensemble un bon pronostic pour les patients traités ayant un stade T1c, la survie sans récurrence est supérieure à 89 % à 10 ans, quel que soit le traitement curateur réalisé en cas de PSA < 10 ng/ml et de Gleason < 7.

Quatre des études randomisées comparant la surveillance à la prostatectomie totale [3] montrent un gain de survie spécifique de l'ordre de 9 % au 22% à 10 ans en faveur de la prostatectomie.

Dans la classification pronostique de D'Amico, les cancers « latents » appartiennent tous au groupe de bon pronostic. Cette classification est simple à utiliser, mais sa précision est insuffisante et sa pertinence pêche par certaines lacunes : ils n'incorporent pas les résultats de l'IRM (Dynamique ou spectroscopique), les dérivés et les iso formes du PSA : densité, vélocité, pro-PSA le "PCA3" et l'apport de l'immunophénotypage et la carte génétique des cellules tumorales dont les résultats prometteurs et probants.

Des outils plus pertinents (biologie moléculaire, imagerie, avec des bases biophysiques de discrimination du vrai bas risque et des entités agressives du cancer) sont actuellement disponibles dans les centres pionniers du cancer de la

prostate, conciliant les soins du malade et la recherche scientifique fondamentale.

Le suivi des patients est inéluctable après prostatectomie radicale (PR) : il est basé sur la clinique (Toucher Rectal TR), le PSA post opératoire 6 à 8 semaines après PR selon la valeur initiale du PSA pré-thérapeutique ainsi que les données de la pièce de la prostate : le Gleason définitif, les marges d'exérèse chirurgicale, l'état de capsule, l'invasion de la vésicule séminale et l'histologie du curage ganglionnaire.

Bien entendu Le PSADT est un facteur indépendant pour augurer la nature locale ou systémique d'une récurrence annoncée par l'augmentation de PSA post opératoire $>0,2\text{ng/ml}$ (Stamey-Eastham-Scardin) annonçant l'échec thérapeutique.

Un PSADT <6 mois est prédictif de récurrence systémique, en revanche un PSADT >12 mois annonce une récurrence locale imminente, entre les 2 volets : Il faut se baser sur une analyse minutieuse des données histologiques de la pièce pour retenir le caractère potentiellement local ou général de la récurrence.

Bien entendu ce dilemme persiste même dans les grands centres disposant d'un P.E.T scan à la choline : surtout pour les récurrences ne dépassant pas $2,4\text{ng/ml}$ de PSA post opératoire.

La pertinence du P.E.T scan (VPN et VPP sont de 56% à 69% respectivement). Pour des PSA entre $2,4\text{ng/ml}$ et 5ng/ml et elle est dite excellente (VPN et VPP sont de 90% et 84% respectivement) pour le PSA supérieur à 5ng/ml .

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'apport du PSADT dans la prédiction de la récurrence locale ou générale après échec biologique post prostatectomie radicale rétro-pubienne (PRR). Nous l'avons toujours associé à d'autres données histologiques de la pièce opératoire pour améliorer notre réflexion thérapeutique

en cas de récurrence biologique avant que la maladie récurrente soit détectable par l'imagerie.

PARTIE I

Rappels sur la glande prostatique

1-Rappel anatomique

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

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

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

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

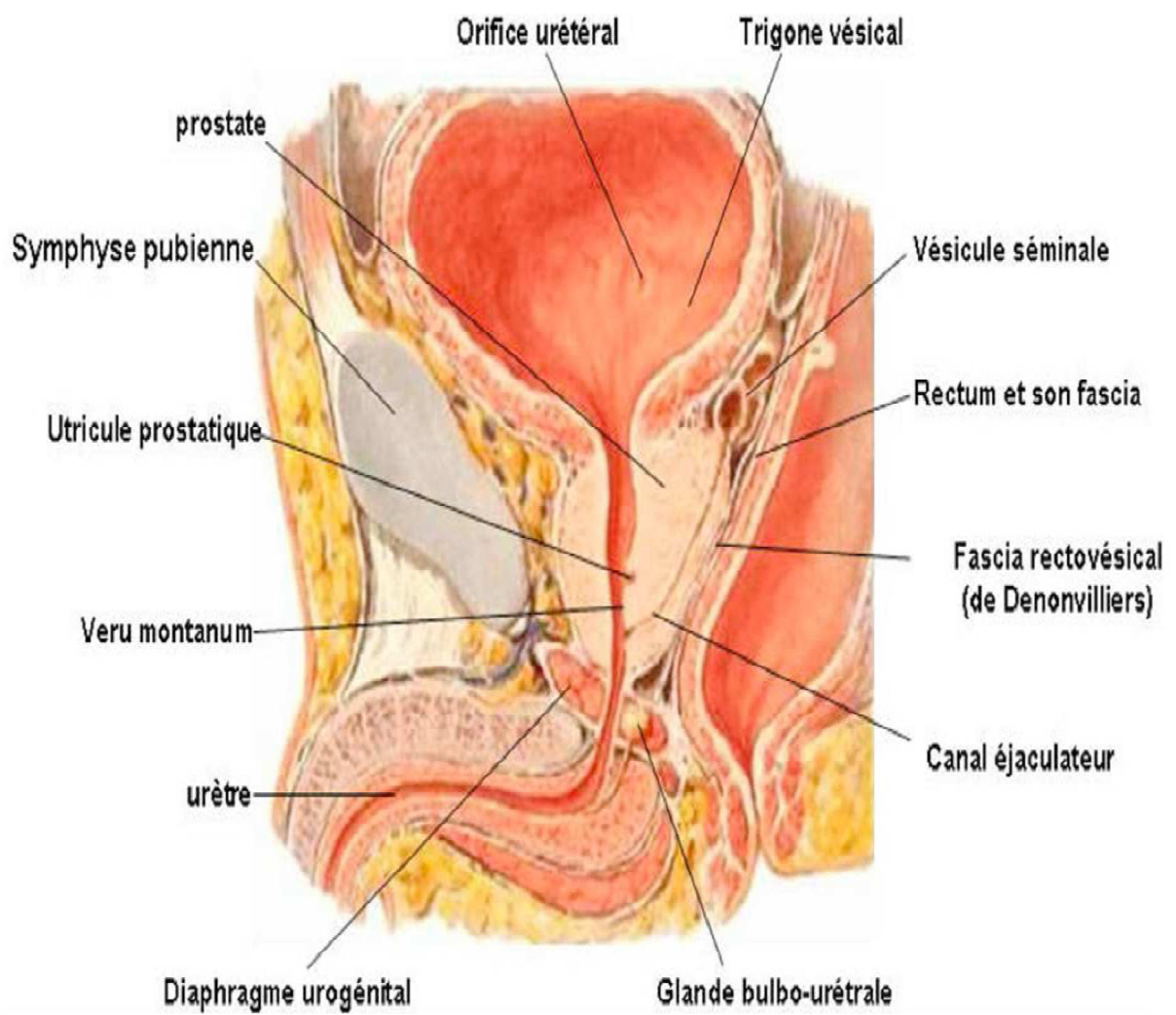


Fig. 1 :.situation et morphologie de la prostate (NETTER)

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 [5].

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) [6]

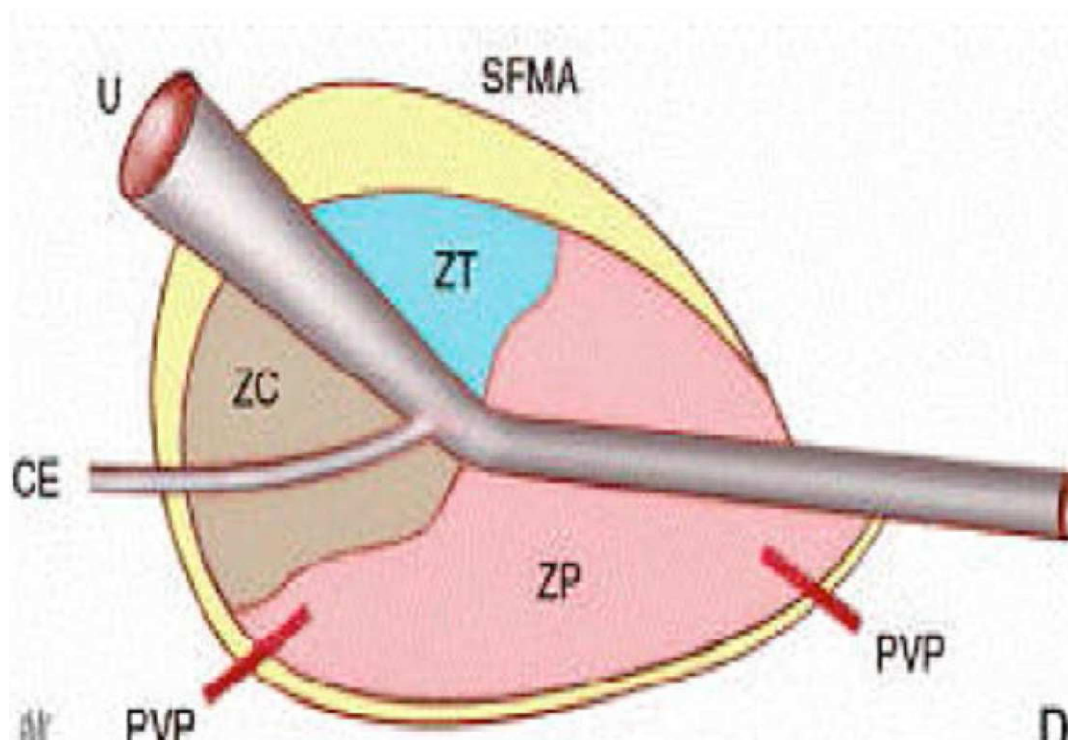


Fig. 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate

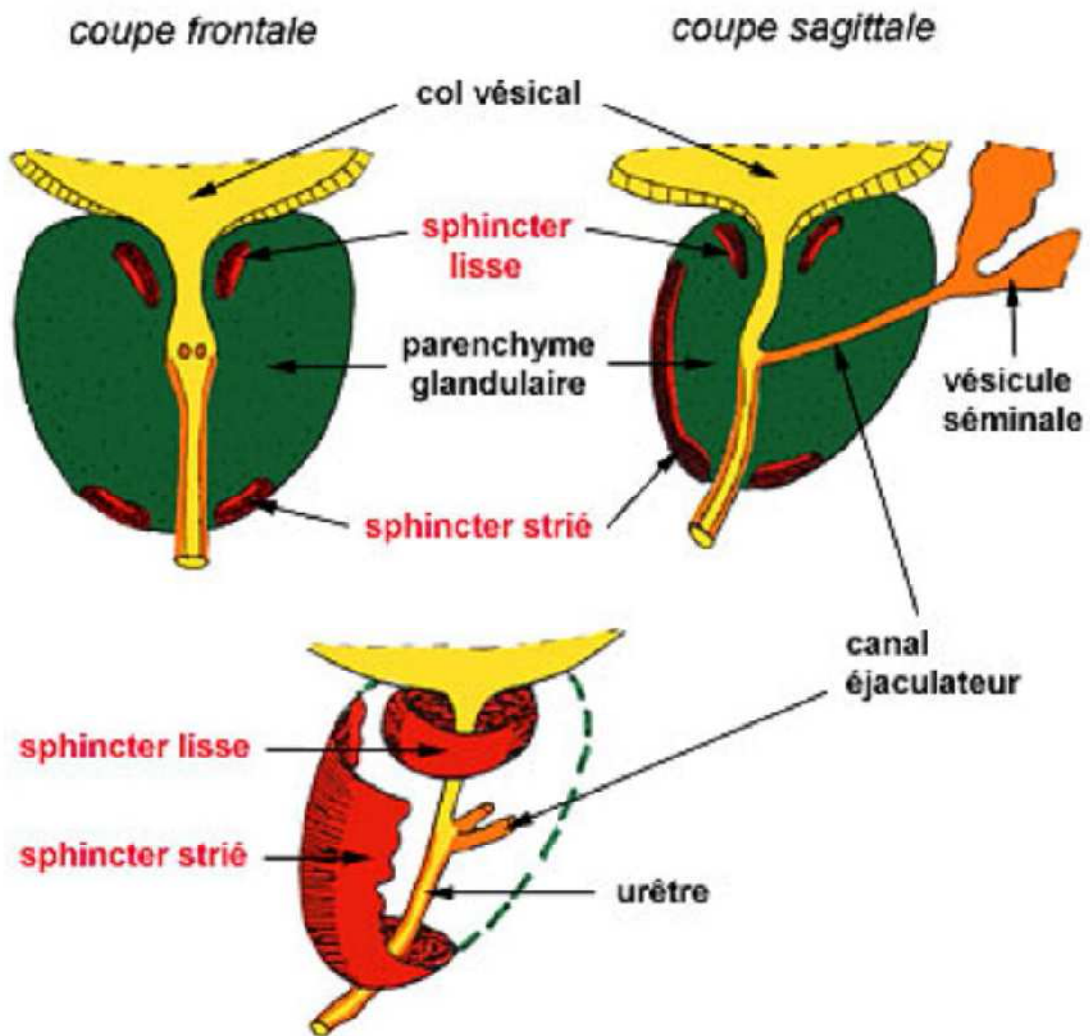


Fig.3 : rapports anatomiques de la prostate

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 séminales 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[7,8]. 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 [9].

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.

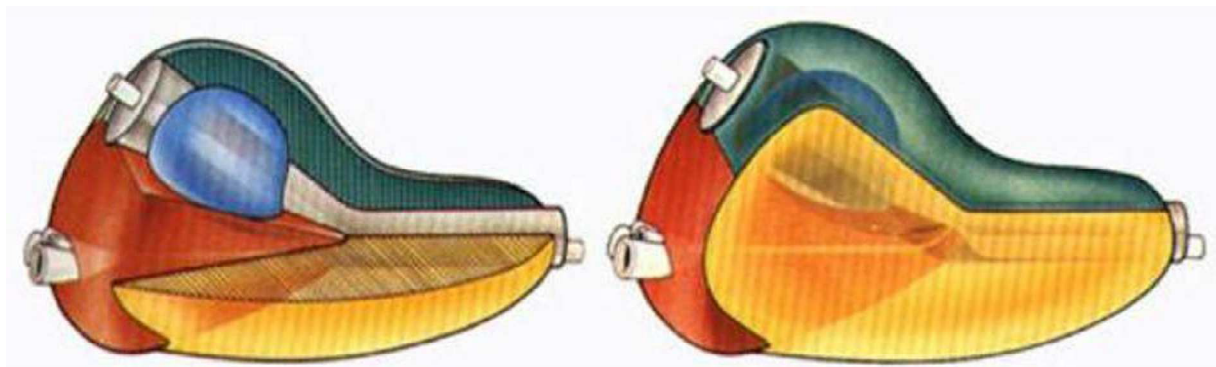


Fig. 4 : disposition zonale de la glande prostatique

□ 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*.

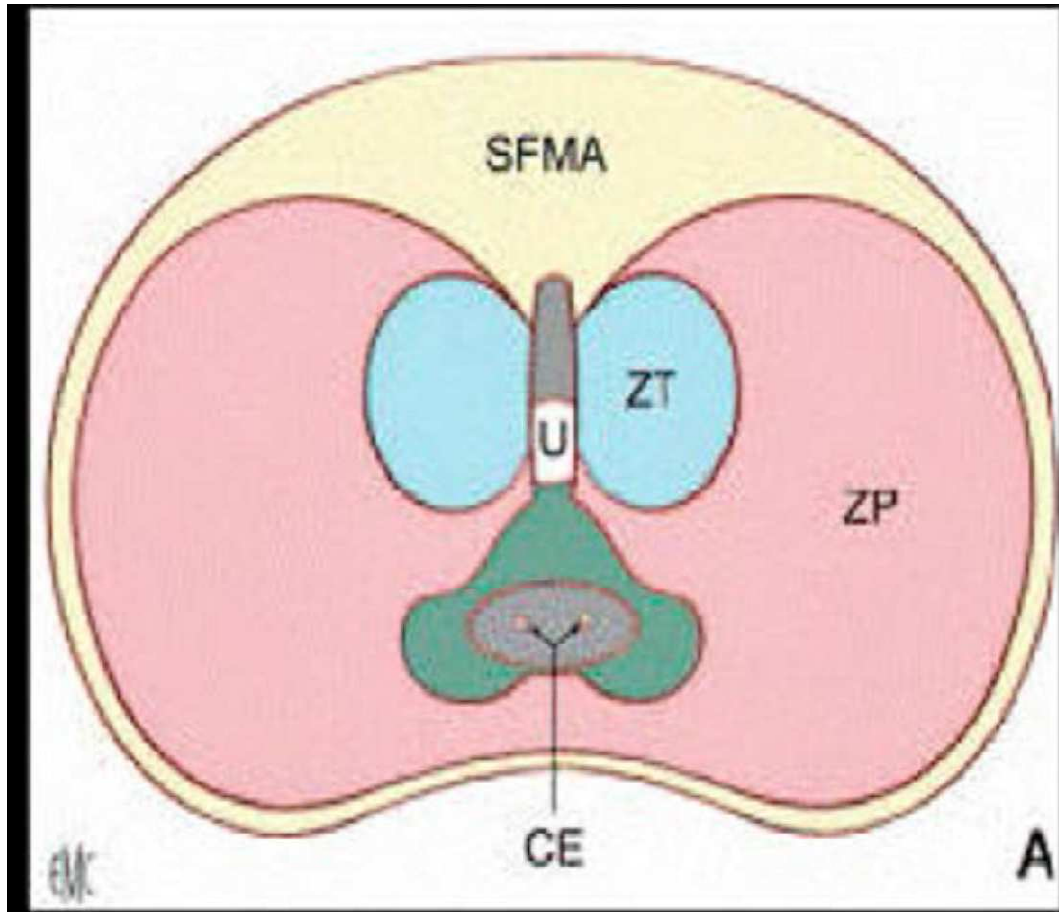


Fig.5 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale

□ 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 fibromusculaire antérieure [10].

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 périprostatiques. 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 [11].

Le retour veineux prostatique se fait par des veines qui se jettent dans le plexus veineux périprostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI parcourant le fascia préprostatique pour rejoindre les veines iliaques internes) et en plexus latéraux [12,13].

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 prostato-péritonéale de Denonvilliers.

Les nerfs destinés aux corps érectile 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 [14].

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 lymphonœuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonœuds artérioveineux de la même chaîne.

Le drainage de la partie moyenne de la glande s'effectue vers les lymphonœuds 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 lymphonœuds sacraux latéraux du groupe iliaque interne ou vers les lymphonœuds présacraux du promontoire de la chaîne iliaque commune.

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lymphonœuds pudental situé sous le ligament sacroépineux [15].

2. Rappel physiologique :

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) [16].

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 [16].

□ Homéostasie prostatique :

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes

impliqués font intervenir les éléments suivants [17]:

- Des **facteurs endocrines** : qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse. . .), arrivant à la prostate par la circulation sanguine

(testostérone, oestradiol, LH, FSH, prolactine, insuline) ;

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

- Des **facteurs paracrines** ou des facteurs de croissance (b-FGF, EGF, IGF...),

produits localement par la prostate, diffusent localement vers les cellules adjacentes via la matrice extracellulaire [28], 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 [16].

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule

négativement l'effet stimulant des androgènes, et elle est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation, voire l'apoptose [18,19].

3. Rappel histologique : figure 6

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 [20].

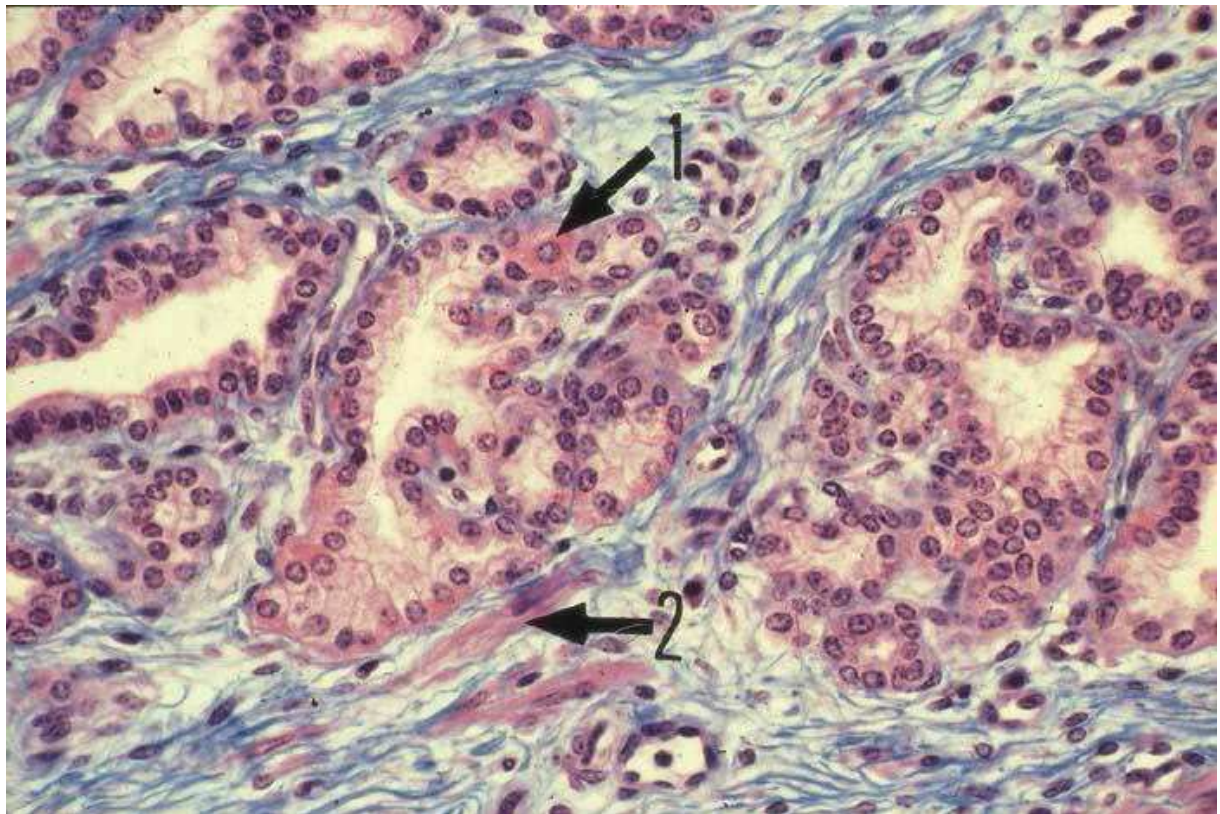


Fig. 6 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion.

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 [21].

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** [22].

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* [23].

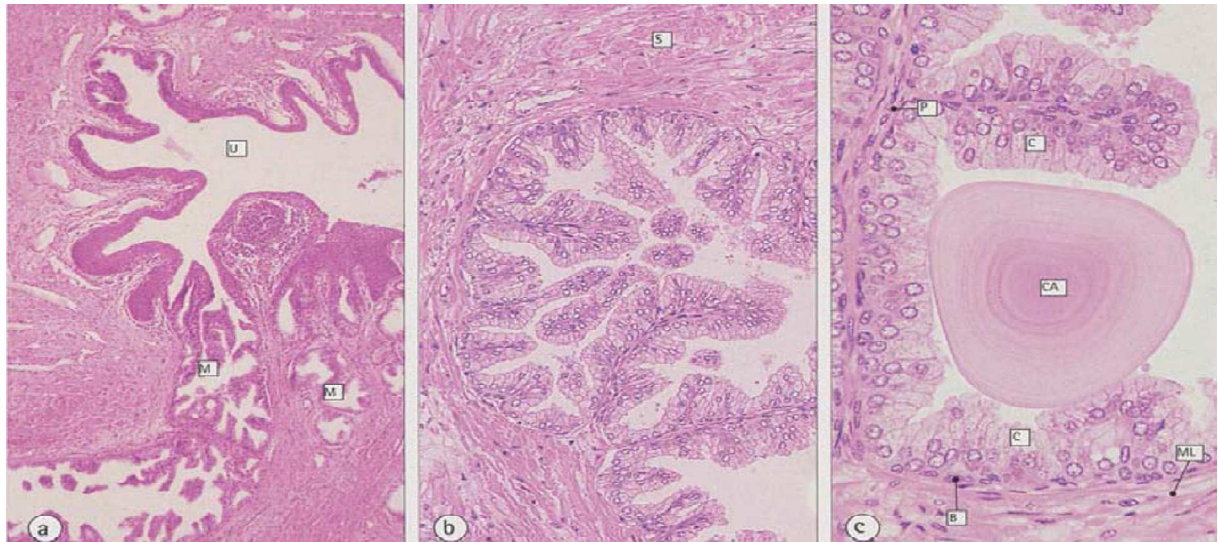


Figure 7: histologie de la prostate montrant les corps de Robin

4. Rappel biochimique :

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.[24]

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 [60]. 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 [25]. 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. Il est plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, dans la détection du cancer de la prostate, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10 ng/ml [25]. 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 [26]. 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 [27,28]. L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique exacte et du fait de la variabilité inter-opérateur de cette mesure évaluée entre 15 à 25 % [29].

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 [30,31]. 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 [32, 33].

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 [34]. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives [35]. 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 vélocité du PSA total (PSAV) en cas d'évolution linéaire et le temps de doublement du PSA (PSADT) qui s'applique en cas d'évolution exponentielle. Le PSADT correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA est l'inverse du PSADT). L'analyse des courbes d'évolution du PSA suivant la pathologie étudiée est donc importante. (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 : $PSAV = (PSA(1) - PSA(2)) / \Delta t$ [72]. 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 [37, 38,39]. 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 [40]. 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 [40]) aboutit à une droite de pente K passant par l'axe des ordonnées au point PSA(0), dont l'équation est la suivante : $\ln(PSA) = \ln(PSA(0)) + Kt$ [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 $PSADT = [\ln(2) \times IT] / [\ln(PSA_{final}) - \ln(PSA_{initial})]$ [39], 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 [42]. Les résultats des deux méthodes sont comparables [39].

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 [44]. L'unité de temps est habituellement le mois en ce qui concerne la pathologie cancéreuse [42] alors qu'elle serait plutôt le jour dans le cadre de la pathologie inflammatoire de la prostate [45].

PARTIE II

Histoire naturelle et modalités
d'extension :

1. Comment évoluent les cancers de la prostate :

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est 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.[46]

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).[46]

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. [46]

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. [46]

PARTIE III
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 .

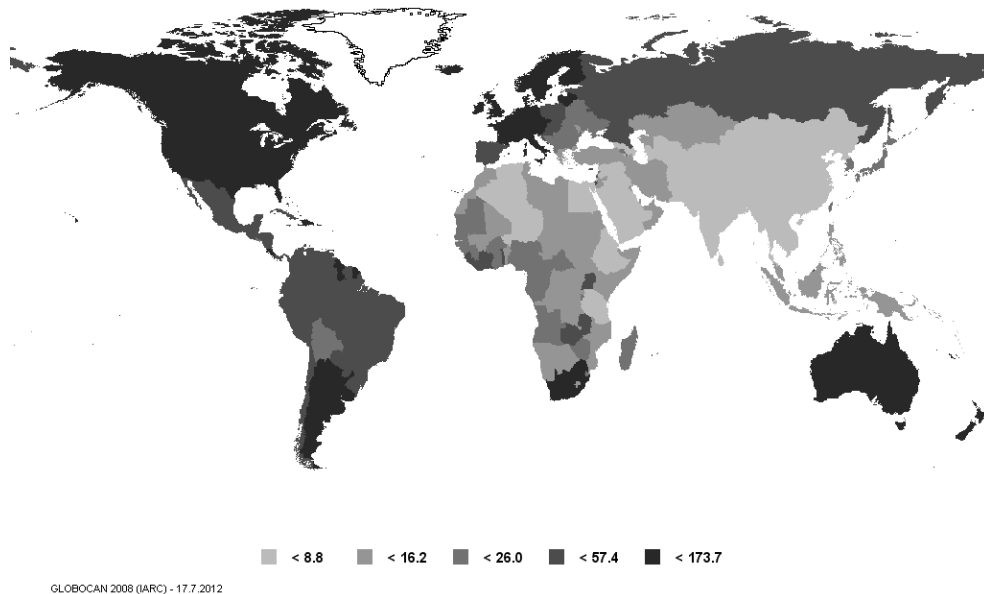


Figure 8: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men). [Source:GLOBOCAN 2008]

1. Son incidence :

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>)[47].

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).

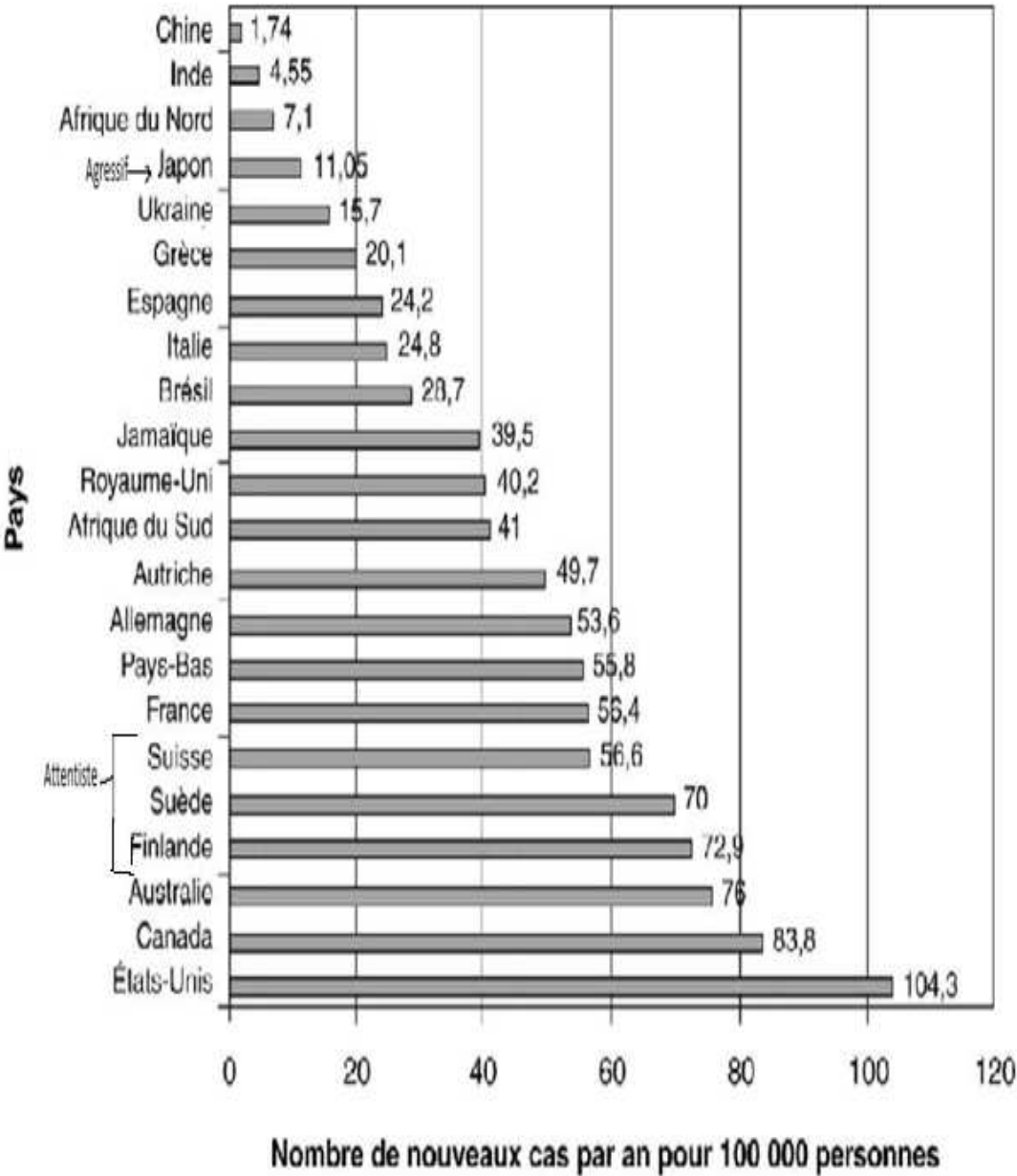


Figure9 : Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année 2000) (<http://www-dep.iarc.fr>).

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 [48,49].

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde. A l'échelle européenne, le cancer de la prostate représente 390 000 cas/an et 90 000 décès en 2004 [49,50].

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 [51,52]. 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 [53]. 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) [47,48].

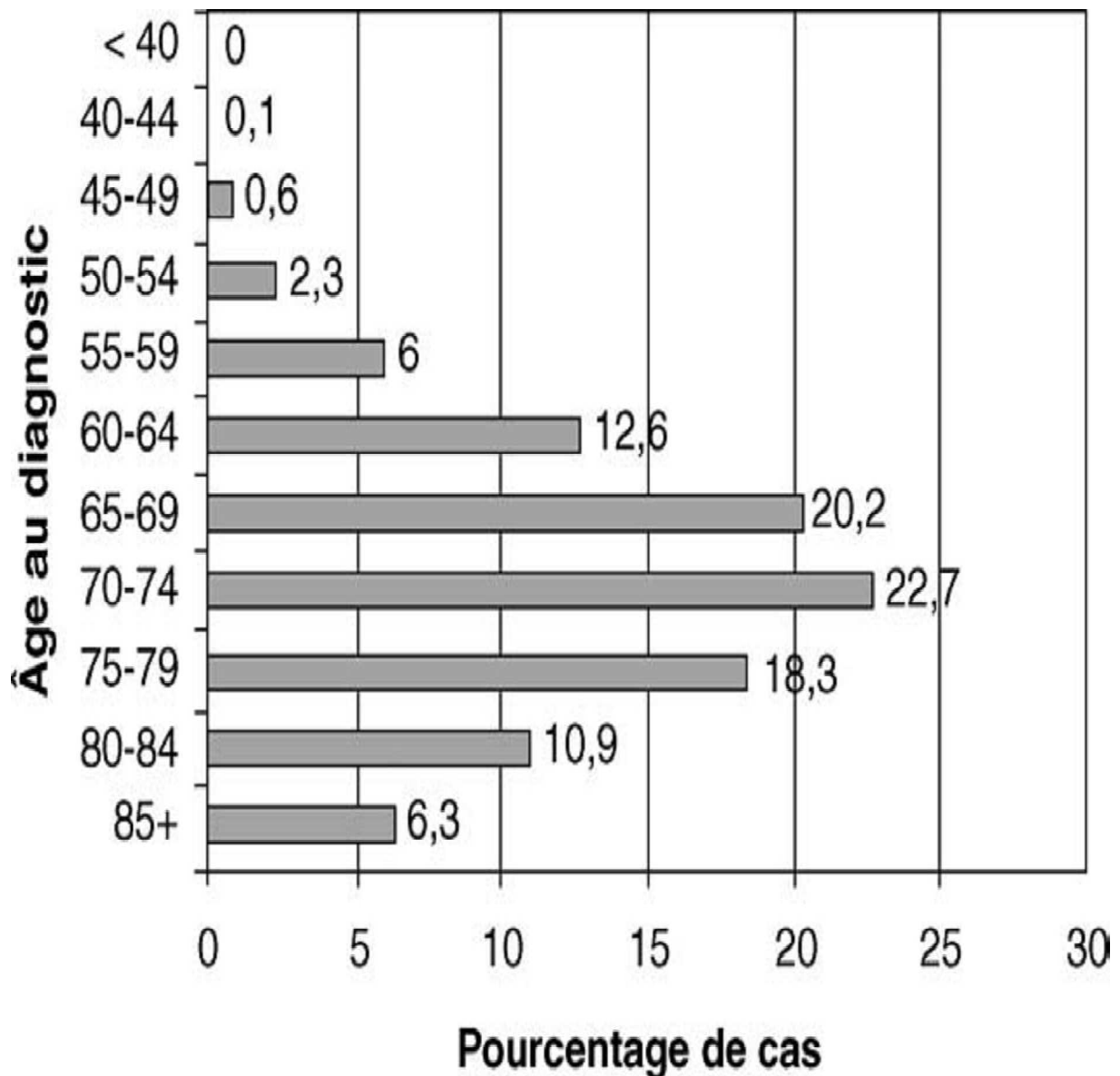


Figure 10 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge (données SEER [Surveillance, Epidémiologie and End Results Program] et NCI [National Cancer Institute]).

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 [49].

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 [47].

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) [54,55].

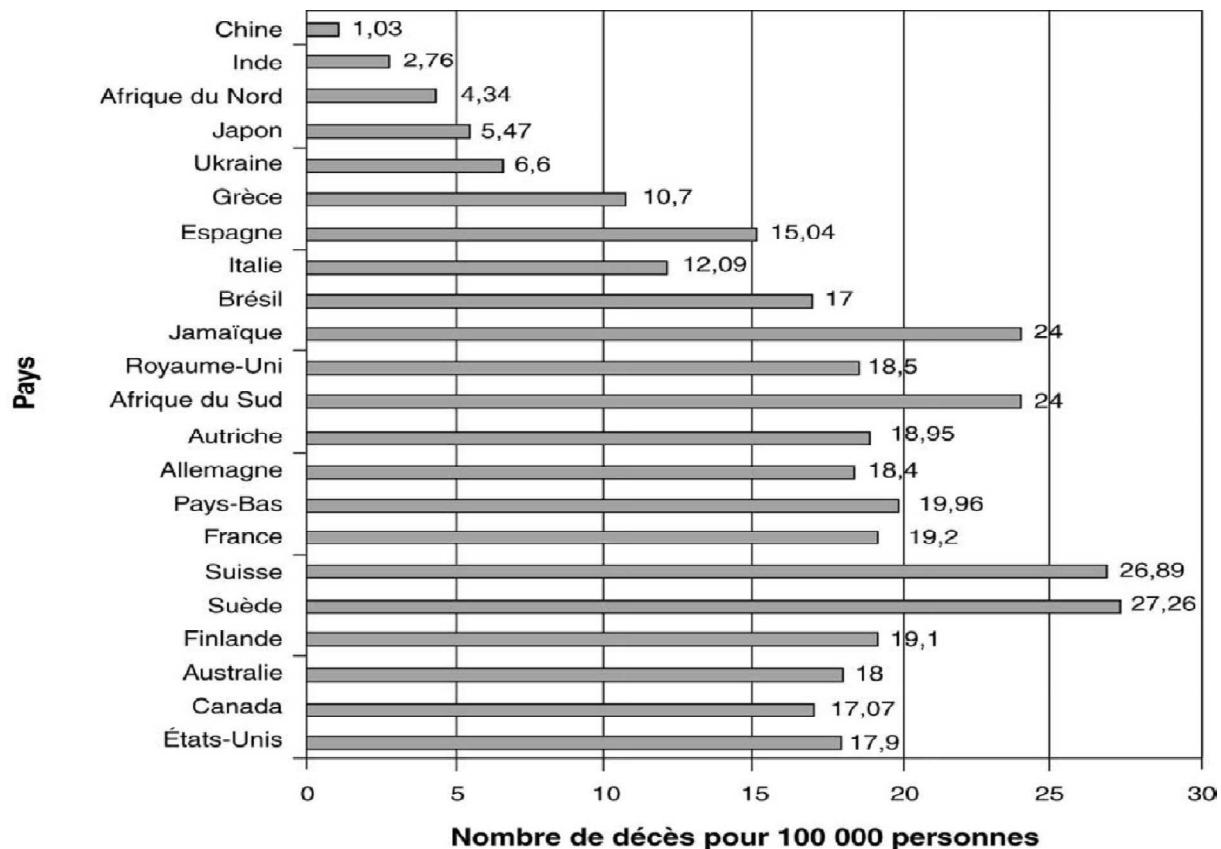


Figure11 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (statistiques année 2000)

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)

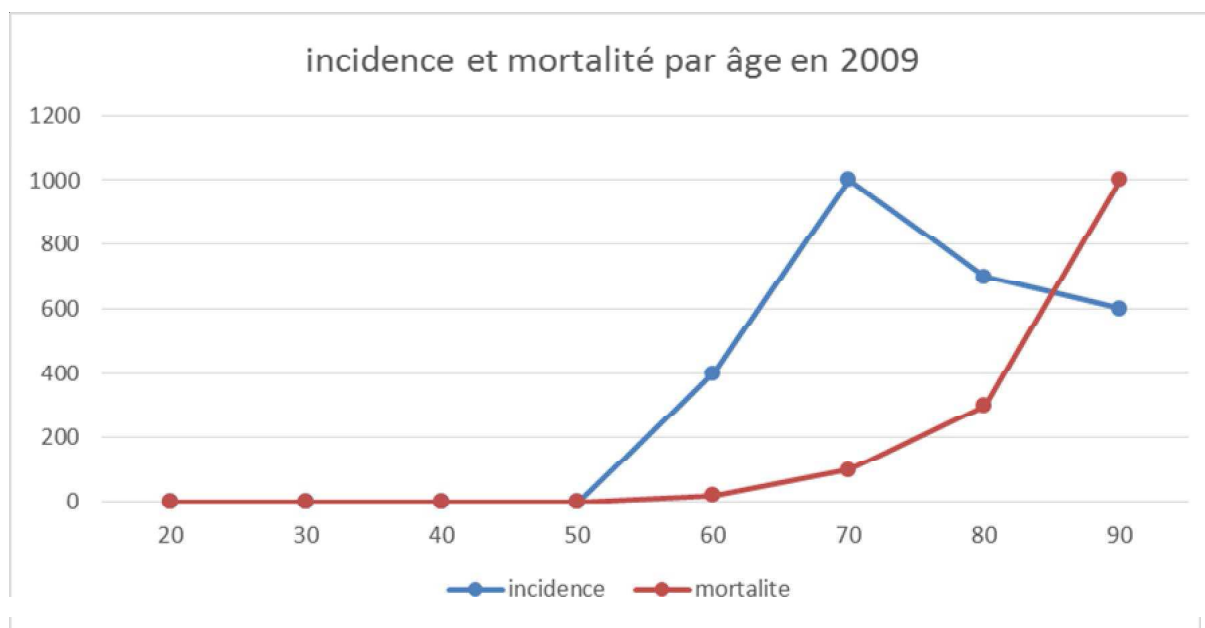


Figure 12 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009.

3. Ses facteurs de risque :

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 [56].

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 [57] et des analyses de ségrégation [58,59], ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie [55 ,60].

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 [61].

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 au cancer de la prostate/*predisposing for cancer of the prostate*) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43) [49,58]. 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 [62,63].

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 [64].

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 [65]. 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 élevée [66].

a. Aliments à risque

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température [67]. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linoléique) [68].

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 [69].

□ Polyphénols du thé vert

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

(*epigallocatechin-3-gallate* – EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement [69] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [70]. 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 [71].

□ **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 [72,73].

□ **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 [74].

□ **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 proapoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [75,76].

PARTIE IV

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 :

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 [77].

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 [78].

□ **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% [80].

La concentration normale du PSA augmente avec l'âge :

40-49 ans, 0,0-2,5 ng/ml ;

50-59 ans, 0,0-3,5ng/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%[79]. 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 [80].



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

a. 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 [81].

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

b. Technique

b.1 Phase de préparation

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

□ **Information du patient**

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

□ **Recherche de facteurs de 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.2. Préparation du patient

Elle a pour objectif de diminuer le risque infectieux.

□ **Préparation rectale**

Le lavement rectal avant les biopsies diminue le risque de bactériémie et de bactériurie. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol® ou d'un suppositoire type Édectyl® est optionnelle [79].

□ **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 [80].

c. 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 [82].

□ 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 [82].

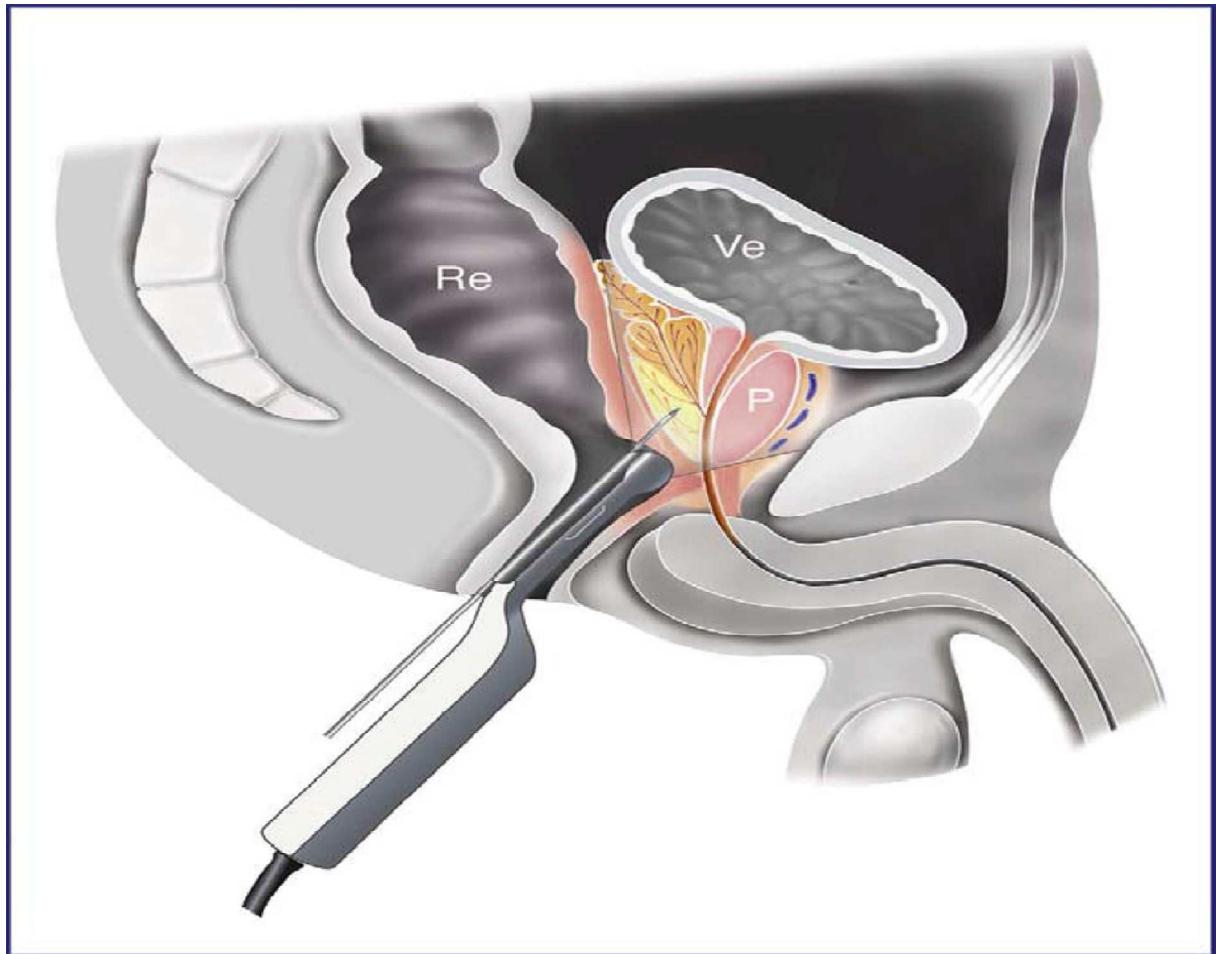


Figure 14 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une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

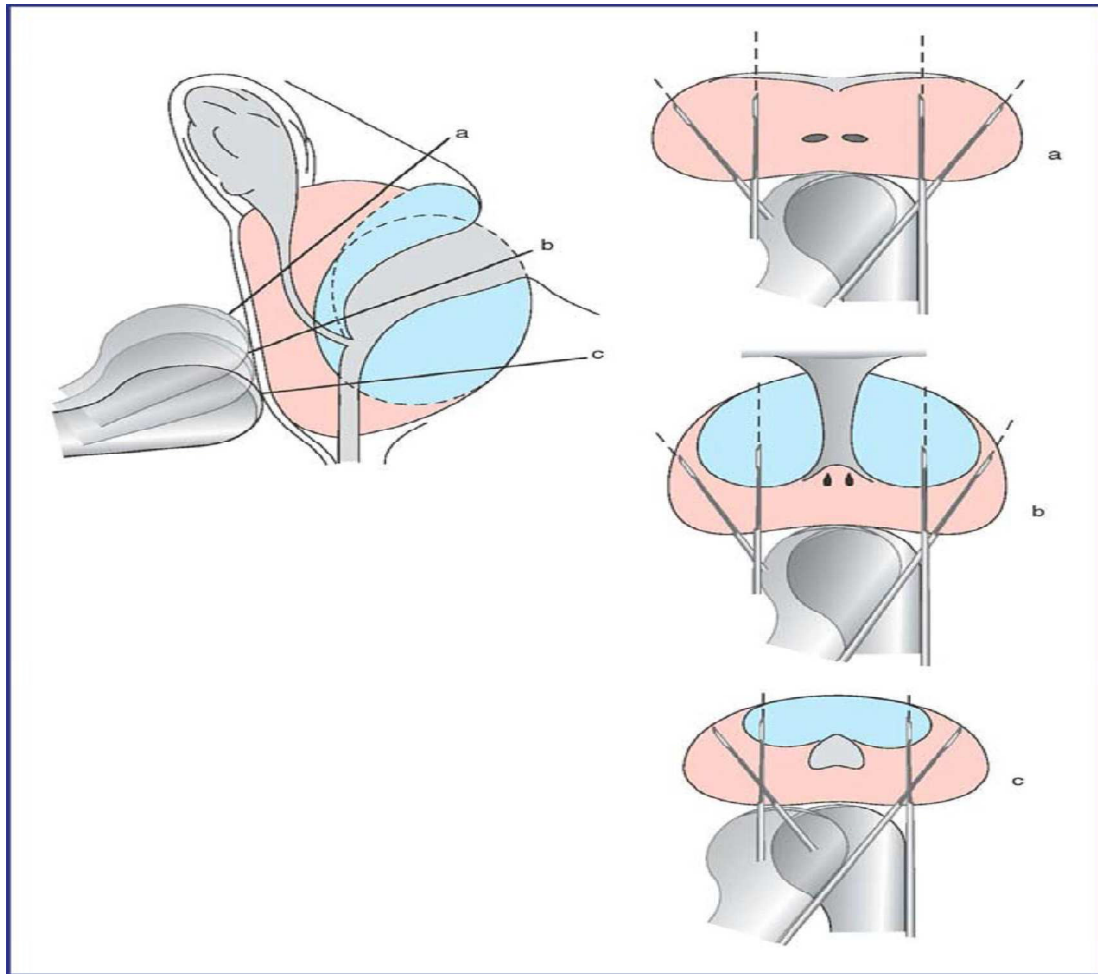


Figure 15 : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les 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 [83].

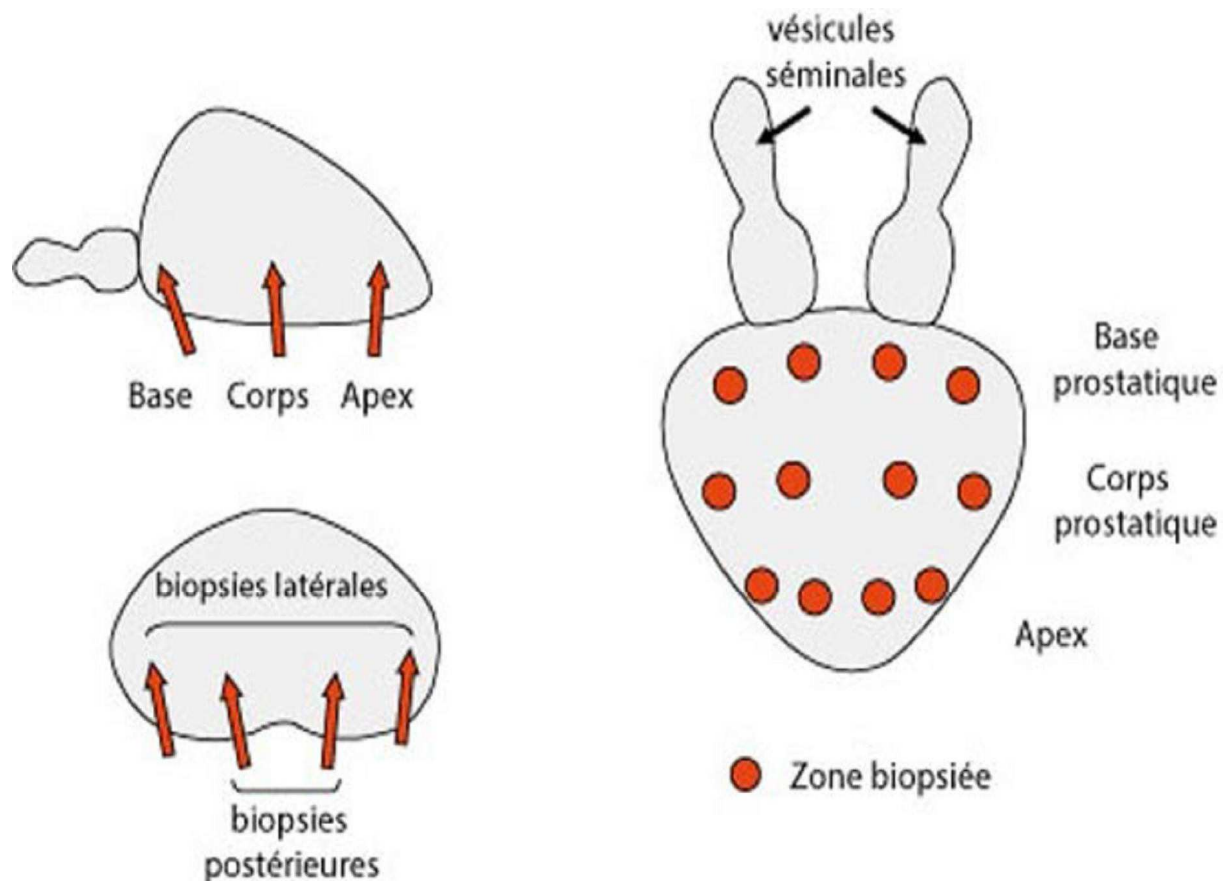


Figure 16: schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement. En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma étendu de 12 prélèvements est recommandé comme schéma standard [84]. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau 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 [84].

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 [84,85].

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 :

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

Les signes de franchissement capsulaire sont l'oblitération de l'angle prostato-rectal, 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 [86].

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

b. 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% [95].

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.

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

Il est réalisé à la lumière des données cliniques imagerie, biologique et histologique du cancer

Classification TNM du cancer de la prostate 2010 non modifiée en 2014
[92]

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'anوس 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'anus 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 [92].

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 [93,94].

PARTIE V

Moyens Thérapeutiques actifs du cancer localisé de la prostate:

1. Prostatectomie radicale : (Rétropubienne ou périnéale)

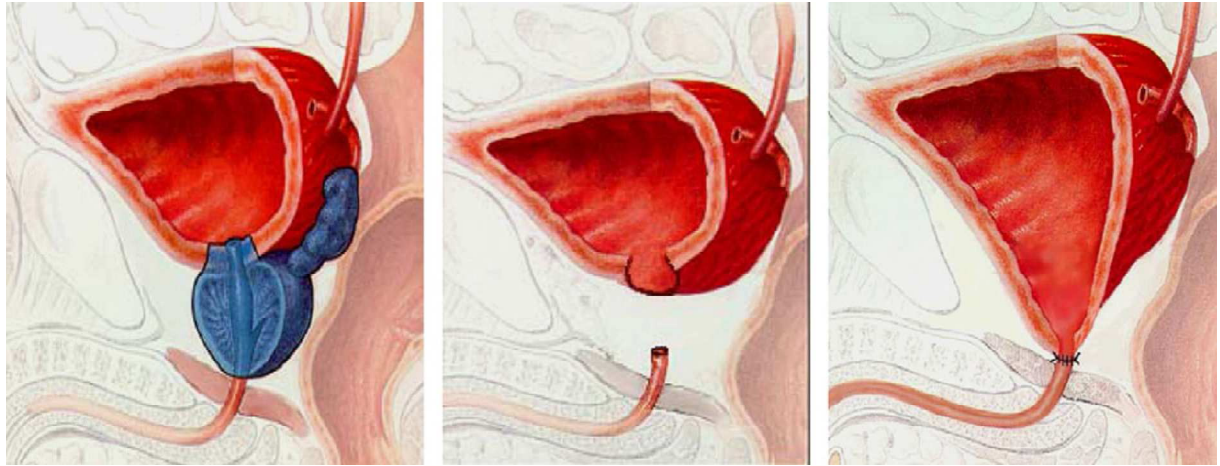


Figure 17: Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale

La première PR pour cancer a été réalisée 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 [87].

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 [87].

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) [88].

2. Radiothérapie :

a. 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 récurrence locale diagnostiquée (elle est dite radiothérapie de rattrapage).

La toxicité aiguë, constante, est principalement urinaire avec une pollakiurie et une dysurie, une rectite et une diarrhée. Cette toxicité chez certains malades est réversible en quelques semaines après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de 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) [89].

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.

b. 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 [90].

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 [91].

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 (Résultats carcinologiques et fonctionnelles) et sa toxicité. Après une prostatectomie ou une irradiation, la récurrence tumorale peut se traduire par une élévation du PSA, une anomalie locale (au TR) ou une évolution métastatique (clinique, biologique ou

morphologique). En conséquence, la surveillance repose sur l'examen clinique et le toucher rectal.

Le toucher rectal sera bi-annuel à la recherche d'une anomalie pelvienne, 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.

PARTIE VI

Matériels et méthodes :

Nous avons réalisés une étude rétrospective sur une période de 8 ans entre Janvier 2002 et Décembre 2008, 222 hommes avaient subi une prostatectomie radicale rétropubienne (PRR) au service d'Urologie de l'Hôpital militaire MEDV (L'H.M.I.M.V) .Les caractéristiques cliniques (âge, BMI), taux du PSA, score de Gleason biopsique, les données anatomopathologiques de la pièce opératoire ont été évalués et entrés dans une base de données.

Les niveaux de PSA sériques ont été obtenus en routine (inspirés des Guidelines de l'EAU, l'AUA) au 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème}, 24^{ème}, 30^{ème}, et 36^{ème} mois après l'opération et ensuite annuellement.

Les hommes ont été considérés comme ayant une récurrence biochimique s'ils avaient 3 niveaux de PSA consécutifs en hausse avec le dernier niveau au dessus de 0,12 ng / dL.

Le PSADT a été calculé en "logarithme naturel de 2 (0,693) divisée par la pente de la relation entre le log de PSA et le temps de mesure de PSA".

Tous les hommes ont eu une scintigraphie osseuse et une imagerie abdomino-pelvienne (IRM) au moment de la récurrence biochimique. L'IRM du squelette axial été indiquée quand il y avait une discordance entre la scintigraphie osseuse et la cinétique du PSA.

Nous avons calculé la signification statistique en utilisant le test de t-Student pour les variables quantitatives de notre étude rétrospective et le test du chi-carré pour catégories variables. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée statistiquement significative pour les deux tests.

Nous avons évalué la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive(VPP) et la valeur prédictive négative(VPN) d'un PSADT moins de 3 mois pour prédire les métastases visibles à l'imagerie (imprimable).

Le but est d'évaluer la pertinence du PSADT dans la prédiction des métastases osseuses ou viscérales.

Notre méthodologie a été basée sur une fiche d'exploitation, inspirée des données de la littérature. Nous avons recueilli et analysé les paramètres suivants : l'âge, la taille, le poids, le BMI, le PSA préopératoire, le score de Gleason biopsique, l'analyse minutieuse des détails histologiques de la pièce opératoire et les différents PSA postopératoire.

PARTIE VII

Résultats

Sur les 222 hommes ayant eu une prostatectomie radicale rétropubienne (PRR), 16 avaient développés une récurrence biochimique.

Le Tableau 1 résume les caractéristiques de base statistiquement exploitable des 222 patients ayant eu une PRR.

Les caractéristiques de base ont été comparées entre les patients avec et sans récurrence biochimique. Après une analyse statistique rigoureuse, nous avons pu constater que les patients qui ont développé une récurrence biochimique avaient des niveaux de PSA préopératoires considérablement plus élevés, un score de Gleason plus élevés, sur les biopsies de la prostate, un plus grand taux d'extension extra-capsulaire et de marges chirurgicales positives et un score de Gleason plus élevés sur l'examen de la pièce opératoire.

2 à 3 mois après la récurrence biochimique annonçant l'échec thérapeutique ($PSA > 0,2 \text{ ng/ml}$), tous les patients avaient bénéficiés d'une scintigraphie osseuse et d'une imagerie abdominale / pelvienne type IRM abdomino-pelvienne.

Chez 3 des 16 (18,75%) patients en récurrence biologique l'imagerie avaient révélées des métastases visibles :

- 2 malades avec métastases osseuses sur la scintigraphie.
- 1 malades avec métastases hépatique sur l'IRM abdomino-pelviennes.

Les patients ayant une récurrence biochimique étaient subdivisés entre ceux ayant et ceux n'ayant pas de métastases visibles à l'imagerie (tableau 2).

Les malades ayant des métastases visibles étaient plus âgés et avaient d'une manière significative un taux de marges de résection chirurgicale positives, un taux d'extension extra-capsulaire plus important et un PSADT plus court < 2 mois.

Le tableau 3 montre la capacité de PSADT à prédire les métastases visibles. Les 3 hommes ayant des métastases visibles avaient un PSADT inférieur à 3 mois. Seulement 1 homme ayant PSADT inférieur à 3 mois ne présentait pas de métastases imprimables. La sensibilité de 100% et la valeur prédictive négative de PSADT inférieur à 3 mois suggèrent que le PSADT est un excellent indicateur de métastases visibles au moment de la récurrence biochimique.

Le tableau 4 illustre les caractéristiques histo-biologiques des malades ayant eu une récurrence locale plutôt que systémique. Les synthèses qu'on pourrait retenir via l'analyse des tableaux de notre série sont les suivantes :

- Les malades ayant développés une récurrence locale plutôt que systémique ayant tous eu un PSADT > 9 mois.

- Les malades ayant développés une récurrence locale plutôt que systémique n'ayant pas eu un grade 4 sur la pièce de PRR.

- Les malades ayant développés une récurrence locale plutôt que systémique avaient majoritairement des marges chirurgicales positives et une atteinte de la capsule.

- Les malades ayant développés une récurrence locale plutôt que systémique avaient tous une absence d'atteinte de la vésicule séminale à l'histologie définitive et l'absence d'invasion ganglionnaire à l'analyse histologique de curage ganglionnaire.

- Enfin tous les malades ayant développés une récurrence de la maladie uniquement au niveau pelvien avant le PSA préopératoire < 10 ng/ml.

TABLEAU 1 : Caractéristiques de l'étude de cohorte

Caractéristiques de base	Nombre total de patient 222 cas	Pas de récurrence biochimique 206 cas (92,8%)	Récurrence biochimique 16 cas (7,2%)	Valeur-P
Age moyen (année)	58,4	58,3	59,9	0,1757
Indice de masse corporel(IMC) Kg /m ²	27,16	27,11	27,98	0,1105
PSA (Prostate Spécifique Antigène) sérique moyen	6,46 ng/ml	6,16 ng/ml	10,66 ng/ml	<0,0001
Score de Gleason biopsique				
%<7	69%	72,2%	24,3%	<0,0001
%>ou=7	31%	27,8%	75 ,5%	
Anomalie découverte				
% extension extracapsulaire	19%	15,9%	62,2%	<0,0001
Invasion de la vésicule séminale (v.s)	9,5%	7 ,95%	82 ,05%	<0,0001
%les marges chirurgicales positives	9,2%	7%	40,5%	<0,0001
% Gleason<7	56,7%	60,2%	8,1%	<0,0001
%Gleason>ou=7	43,3%	39,8%	91,9%	
Atteinte ganglionnaire (gg)	9,5%	7,95%	82,05%	<0,0001

TABLEAU 2 : les paramètres pour la prédiction des métastases imprimables chez les 16 malades ayant eu une récurrence biochimique :

Paramètres	Métastases Imprimables		Valeur P
	non	oui	
Age moyen(années)	59,4	65,3	0,0374
Indice de masse corporel(IMC) Kg /m ²	28,31	28	0,8974
Score de Gleason biopsique			
%<7	24,5	14,3	0,4807
%>ou=7	75,5	85,7	
Anomalie découverte			
% extension extracapsulaire	57,6	100	0,0290
% les marges chirurgicales positives	36	85,7	0,0201
Invasion de la vésicule séminale	3%	100%	
Atteinte ganglionnaire	3%	100%	
PSA DT (Prostate Spécifique Antigène Doubling Time) En mois	8,37	1,97	0,0264

TABLEAU 3 : La capacité de PSADT à prédire les métastases imprimables

	Métastases imprimables		
	non		oui
PSA DT (Prostate Spécifique Antigène Doubling Time)			
<3	1		1
>ou= 3	14		0
Sensibilité		100%	
Spécificité		98%	
VPP (Valeur Prédictive Positive)		87,5%	
VPN (Valeur Prédictive Négative)		100%	
PSADT			
<ou= 2	0		1
>2	15		0
Sensibilité		100%	
Spécificité		100%	
VPP (Valeur Prédictive Positive)		100%	
VPN (Valeur Prédictive Négative)		100%	

Tableau 4 : Paramètres cliniques biologiques, histologiques des malades ayant une récidives locales 6cas/16

L'âge<60 ans	83%
Gleason<7	100%
Body masse index (BMI)>30kg/m ²	100%
Marges chirurgicales positives	83%
Extension extracapsulaire	83%
Atteinte ganglionnaire	0%
Atteinte de la vésicule séminale	0%
PSADT>9mois	100%
PSA préopératoire<10ng/ml	100%

PARTIE VIII

Discussion :

A l'orée du 3^{ème} millénaire l'antigène spécifique de prostate (PSA) demeure le seul marqueur biologique pouvant refléter la récurrence après prostatectomie radicale. La récurrence biochimique précède généralement les signes cliniques et radiologique de plusieurs années.[96]

Durant les années 1980-1990, il n'y avait pas une définition standardisée pour la récurrence biochimique chez les hommes après une prostatectomie radicale, toutes les définitions précisaient que le PSA monte progressivement au delà de 0,5ng/ml.[97,98]

Le critère actuel de récurrence biochimique au 3ème millénaire retenu par les sociétés savantes suite au méta-analyse de Stamy et Scardin est une valeur seuil >0,2 ng/ml.[99]

Les métastases du cancer de la prostate intéressant principalement le squelette et les ganglions lymphatiques avec la participation sporadique du foie, du poumon et d'autres organes solides.[99] En raison de ces sites typiques de métastases, la scintigraphie osseuse et l'imagerie corporelle par scanner ou une IRM sont régulièrement demandées pour identifier les métastases au moment de la récurrence biochimique. Mais étant donnée la VPN et la VPP des différents moyens d'imagerie qui sont loin d'être pertinents pour détecter les métastases pour des PSA postopératoire entre 0,2 et 5 ng/ml, nous sommes entrains d'exploiter les données histologiques de la pièce opératoire et les données de PSADT pour prédire le risque de récurrence locale ou générale.

A ce niveau de la surveillance se pose le dilemme suivant :

- S'agit il d'une récurrence locale, actuelle ou prochaine.
- Ne s'agit il pas d'une maladie métastatique actuelle ou prochaine ?

Pour répondre à cette interrogation judicieuse. Nous allons exposer les données actuelles de la littérature dans ce sens.

Plusieurs études récentes (Briguent, Karkuiz, Valencien, Zelfesqi) ont mis en doute l'utilité de l'imagerie chez les hommes ayant une récurrence biochimique en raison de son faible rendement.[101,102] L'imagerie était rarement positive lorsque le taux de PSA après prostatectomie radicale était inférieur à 10 ng / mL.[100] Ces critiques annoncées par ces auteurs montrent le manque d'utilité de l'imagerie dans des cohortes de malades au moment du diagnostic de récurrence biochimique (avec des PSAs résiduels entre 0.2 et 10 ng/ml). Malheureusement c'est à ce moment du suivi (où l'imagerie est négative) que les décisions de traitement doivent être prises pour éviter le retard thérapeutiques péjoratifs pour les malades.

Le critère pour le diagnostic de récurrence biochimique (PSA>0,2 ng/ml) était unanime dans toutes les séries figurant sur le Pub Med depuis 2002 à 2015. Tous les hommes ont été invités à subir la scintigraphie osseuse et l'imagerie au moment de la récurrence biochimique.

En tant que centre hospitalier universitaire, nous recevons beaucoup de patients de tout le royaume qui sont suivis en postopératoire par les divers urologues de notre service. Nous avons pu vérifier les résultats d'imagerie des 16 malades ayant une récurrence biochimique sur les 222 malades opérés.

Globalement (3 cas/16 cas), 18,75 % des hommes qui ont eu une imagerie présentant des métastases systémiques au moment de la récurrence biochimique. Le niveau médian de PSA au moment de la récurrence biochimique chez ces deux patients était de 3,30 ng / ml avec un intervalle de 1,82 et 5,1 ng / ml, ce qui suggère que les métastases visibles peuvent se voir chez des malades ayant un bas niveau de PSA postopératoire<2ng/ml. Les métastases systémiques

identifiées chez ces 3 cas représentaient un critère d'exclusion absolue de radiothérapie de rattrapage et nous avons plutôt initié immédiatement une hormonothérapie. Ca aurait été une irradiation pelvienne toxique et plutôt inutile.

D'Amico et al . ont rapporté qu'un PSADT inférieure à 3 mois est un facteur de mauvais pronostic après prostatectomie radicale, ce qui pourra être un argument contre les attitudes des auteurs qui irradient toutes les malades avec des marges positives sans faire le calcul de PSADT. [103]

Freedland et coll.[104] ont également signalé que le PSADT est un fort prédicteur du risque de mortalité spécifique du cancer de la prostate suite à une récurrence biochimique après prostatectomie radicale . Après prostatectomie radicale, la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 5 ans chez les hommes ayant un PSADT inférieur à 3 mois par rapport à ceux ayant un PSADT de 3 mois ou plus était d'environ 30 % et 2 %, respectivement. Les rapports de l'AFU 2006-2010 ont montrés qu'un court PSADT est également un facteur pronostique très médiocre de réponse à une radiothérapie de sauvetage.[105,106]

Okotie et al . ont examiné le PSADT comme un prédicteur de métastases visibles dans un groupe de 128 hommes ayant une récurrence biochimique parmi les anciens combattants de Los Angeles Affaire et Médical Centers.[107] Les hommes ayant un PSADT de moins de 6 mois sont à risque accru d'avoir une scintigraphie osseuse ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) positive par rapport à ceux ayant un PSADT supérieure à 6 mois. Le PSA médian pour une IRM négative était de 0,6 ng / mL et une seule personne avait un PSA de 25,6 ng / ml au moment de la scintigraphie osseuse, ce qui suggère que l'imagerie détecte les métastases à un point temporel tardif dans l'évolution

de la maladie. Se basé uniquement sur l'imagerie pour détecter les métastases expose le clinicien à des retards pour l'instauration du traitement adjuvant impactant la survie.

Basé sur les constatations de D'Amico et al (1995-2005) que le PSADT rapide <3 mois est associé à une augmentation de la mortalité spécifique du Cancer de la prostate après une prostatectomie radicale, [103] nous avons examiné la capacité des PSADT à prédire les métastases visible à l'imagerie. Nous avons sélectionné un PSADT à 3 mois comme un prédicteur de métastases visibles chez nos patients présentant une récurrence biochimique. La sensibilité de 100% et la valeur prédictive négative d'un PSADT inférieur à 3 mois pour les métastases visibles sont d'une grande importance clinique. Nos résultats suggèrent que tous les hommes ayant des métastases au moment de la récurrence biochimique auront un PSADT inférieur à 3 mois, et qu'aucun homme avec PSADT supérieur à 3 mois n'auront des métastases visibles à l'imagerie.

Après avoir effectué une analyse univariée des facteurs prédictifs de métastases imprimables, nous avons tenté de construire une analyse multivariée. Deux résultats ont empêché une analyse multivariée des métastases imprimables. Premièrement, nous n'avons eu que deux sujets atteints de métastases visibles, ce qui a limité l'analyse multivarié. Deuxièmement, les métastases visibles ont été complètement séparées par PSADT. Tous les patients atteints de métastases visibles avaient un PSADT de 2 mois ou moins.

Les limites de notre étude sont marquées par le petit groupe qui présentait des métastases visibles à l'imagerie au moment de la récurrence biochimique, probablement dû à la petite taille de l'échantillon d'hommes qui ont des métastases visibles et non au petit échantillon d'hommes qui ont eu la prostatectomie radicale ou ceux présentant une récurrence biochimique

respectivement 222 opéré, 16 récurrence et 3 cas de métastases. Le PSADT présente une spécificité de 100% pour les 13 hommes n'ayant aucune métastase visibles. Le PSADT a des limites pour l'identification de métastases systémiques chez les hommes ayant une récurrence biochimique. Le PSADT représente l'un des nombreux paramètres qui permettent de prédire la probabilité d'avoir des métastases occultes (non détectées par la scintigraphie, l'IRM ou le PET scan) chez les hommes sans métastases visibles.

Han M, Partin AW ont constaté qu'environ un tiers des patients qui subissent un traitement curatif pour cancer de la prostate à risque intermédiaire (CaP) auront une augmentation de PSA détectable dans les 10 ans [108]. Cependant, les valeurs de PSA varient fortement, tout comme le taux de progression clinique et la récurrence biochimique qui ne peuvent pas prédire exactement le moment de récurrence du CaP.

Ces aux années 1998, PSADT a été reconnu par des équipes de chercheurs comme un paramètre en corrélation avec le temps pour développer une rechute clinique [109,110].

Abbou et Valenciennes décrivaient le PSADT comme un facteur prédictif de rechute de la maladie, ainsi que le type de rechute, après l'échec de la chirurgie ou de la radiothérapie [111,112]. En outre, Okotie et al ont démontré que les hommes ayant un PSADT <6 mois avaient un risque accru d'avoir une scintigraphie osseuse positive ($p = 0,007$) ou tomographie par ordinateur (p = 0,017) par rapport aux hommes ayant un PSADT plus allongé > 12 mois et ils avaient recommandé d'incorporer le PSADT en tant que facteur de détermination de la nécessité d'une scintigraphie osseuse ou de l'IRM du squelette axial après récurrence du PSA [113].

Ces données suggèrent que les patients qui ont un PSADT plus court avec métastases décelables sont les mieux adaptés au traitement systémique, alors qu'un PSADT plus lent peut suggérer la présence d'un processus néoplasique pelvien de croissance lent où le traitement local peut être plus approprié. Des études récentes ajoutent corroborant cette hypothèse [112,116,117]. Dans une analyse multicentrique de 501 patients, Stephenson et al ont publiés des résultats excellents permettant d'avoir des PSA <0,05 après une ascension postopératoire >0,5 ng/ml. Ces malades avaient un PSADT entre 6 et 12 mois avec une maladie de haut grade, des marges chirurgicales positives, ont bénéficiés d'une radiothérapie adjuvantes [117]. Chez ces patients, le PSADT entre 6 et 12 mois ne reflète pas une maladie métastatique mais plutôt un résidu tumoral d'une tumeur agressive au niveau pelvien où le traitement local adjuvant précoce avait permis de prévenir les métastases.

Bien qu'il soit important de noter que ce ne sont pas tous les patients qui ont un PSADT rapide qui vont progresser, PSADT peut être suffisamment précis pour prédire les résultats des patients. Plusieurs études récentes ont caractérisé le PSADT < 6 mois comme une variable pronostique défavorable pour la mortalité [114]. En outre, la stratification de 1064 patients suivis après PRR dans les groupes élevé, intermédiaire et à faible risque selon le PSADT a montré des différences significatives dans l'évolution clinique et la mortalité chez les personnes ayant PSADT <3mois, 3 - 6 mois, 6 - 9 mois, 9 - 12 mois et > 12 mois :

- Le groupe le plus favorable est le groupe de PSADT>12 mois.
- Le groupe le plus défavorable est le groupe< 3mois.
- Le groupe potentiel à haut risque d'évolution systémique est le groupe PSADT entre 3 et 6mois.

-Le groupe à haut risque de récurrence local est le groupe PSADT entre 9 et 12mois.

-En revanche le groupe dont PSADT est compris entre 6 et 9 mois constitue une zone grise mitigée, dans laquelle il y a un risque de récurrence local ou systémique.

Pour cette catégorie il faut se fier à la classification de D'Amico 2005 {EAU Guidelines 2010 et 2014}.

Selon l'EAU 2014, le PSADT était le meilleur prédicteur de mortalité par CaP après récurrence biochimique dans une étude de 33379 patients avec un PSADT < 3 mois indiquant un risque très élevé de décès, pour cette raison qu'il est recommandé une chimio-hormonothérapie vu la tendance à la diffusion métastatique et vu le caractère indifférent et hormono-indépendant des cellules tumorales [103]. Dans une étude de suivi de la même cohorte, un PSADT court été en corrélation avec la mortalité spécifique du cancer à 5ans ($p < 0,001$), le PSADT subdivise les groupes à risque en 3 sous groupes :

-PSADT < 3 mois.

-PSADT de 3 à 9 mois.

-PSADT de 9,0 à 12 mois.

Après stratification :

-100 % des décès étaient dus au CaP chez ceux ayant PSADT < 3 mois.

-42 % des décès chez ceux ayant un PSADT de 3 et 9 mois.

-11 % des décès avec PSADT 9,0 à 12 mois.

Malgré la puissance pronostique de PSADT suivant le traitement curatif, une question demeure quant au PSADT Est il précieux comme un critère de substitution pour la survie spécifique du cancer (CSS). Stephenson et al ont proposé un nomogramme validé qui peut être cliniquement utile pour prédire la

probabilité de récurrence et sa nature ainsi que la survie sans progression à 6 ans chez des patients ayant subi une PRR [115].

Stewart et al ont démontrés une mortalité spécifique au cancer sur 7 ans a 72 %chez les patients ayant un PSADT pré- hormonothérapie < 3 mois [118]. Dans la même étude des patients sélectionnés avec un PSADTs < 6 mois : aucune différence significative de la mortalité spécifique au cancer entre PSADTs < 3 mois et 3-6 mois [119]. Ces patients à haut risque sont porteur de micro-métastases hormone-résistante et seraient donc des candidats idéaux dans l'avenir des essais cliniques thérapeutiques (Chimiothérapie hormonothérapie 1^{ère} et 2^{ème} ligne associée à un traitement anti-angiogéniques ou à d'autres thérapie ciblée).

.D'autres points à retenir se dégagent de notre revue de la littérature concernant la cinétique et la vélocité de la PSA.

L'application clinique du PSADT découle de la suggestion que la croissance du cancer de la prostate est exponentielle et par conséquent, le temps de doublement reflète activité biologique de la tumeur. [120,123] Eastham et coll. [125] ont récemment évalué la variation des niveaux de PSA < 15 ng/ml chez une cohorte de 972 hommes (sans un diagnostic de cancer de la prostate) au cours d'une période de 10 ans. Leurs résultats ont montré qu'un grand pourcentage 96% des hommes, quel que soit le Critère de PSA utilisé sont revenus à des niveaux normaux de PSA après une mesure de PSA élevé solitaire. Bien que cette étude a exclu les patients ayant précédemment un cancer de la prostate diagnostiqué, concluant à la possibilité que les fluctuations naturelles de PSA peuvent représenter des élévations faussement positives lorsque le calcul du PSADT est ignoré.

Le Département d' Urologie, du Johns Hopkins University School of Medicine avait présenté sur le rapport de l'AUA 2014 un nombre croissant de preuves qui suggèrent que la PSAV est un prédicteur utile pour l'agressivité du CaP. D'Amico et al ont montré que les hommes ayant une PSAV > 2 ng / ml par an dans l'année précédant le diagnostic ont 9,8 fois le risque de mortalité spécifique par CaP après une prostatectomie radicale par rapport aux hommes ayant une PSAV inférieure < 2ng/ml par an [126]. Scardino retrouvé que chez des malades une PSAV > 2 ng / ml par an, 2 ans avant le diagnostic était associé à un risque relatif de 12,4 fois de décès par CaP similaire au taux non ajusté de D'Amico et al [127]. Des résultats similaires ont été rapportés par Zelfsqui chez les patients subissant une radiothérapie (en modulation d'intensité) pour une maladie cliniquement localisée [128].

En outre, le groupe Scardino-Partin a récemment montré que même la PSAV mesurée 5-6 ans avant le diagnostic (où tous les hommes avaient des niveaux de PSA < 15 ng / ml), était corrélée à la CSS :

- Les hommes ayant une PSAV < 0,75 ng / ml par an avaient une survie spécifique au cancer de 92%.

- les hommes ayant une PSAV > 0,75 ng / ml par an avaient une survie spécifique au cancer de 64%.

Richard K et Valenceti ont réalisés une étude basée sur des données prospectives randomisées d'un ensemble de patients atteints de cancer de la prostate localisé traités avec une combinaison de l'hormonothérapie et de la radiothérapie (RT) pour évaluer le PSADT post-traitement comme un marqueur de surveillance. Le PSADT pré-thérapeutique s'est révélée comme un facteur prédictif de l'échec du traitement et du risque de décès. [129]

Les recommandations de l'EAU et l'AUA 2014 stipule que l'intérêt de la vélocité annuelle est plutôt pré thérapeutique. En revanche, le PSADT est fortement recommandé comme outils de surveillance post-thérapeutique :

1. La récurrence locale devient imminente quand uniquement le malade présente les paramètres suivants : une atteinte de la capsule ou des marges chirurgicales positives avec un grade 4 minoritaires (< 5% du volume du cancer, avec absence d'atteinte de la vésicule séminale ou d'invasion ganglionnaire) et surtout un $PSADT > 9$ mois.
2. La récurrence systémique est imminente s'il y a eu au moins 2 paramètres suivants : une atteinte de la capsule ou des marges chirurgicales positives avec un grade 4 ou 5 majoritaire sinon une atteinte de la vésicule séminale ou un curage ganglionnaire positif et surtout un $PSADT < 6$ mois.

Les données les plus récemment mises à jour appuient l'idée d'une utilisation de PSADT comme un prédicteur post thérapeutique important pour les CSS. [130] Dans notre analyse, il a été noté qu'un $PSADT < 3$ mois se comportait plus comme un facteur pronostique post thérapeutique péjoratif, mais ne répond pas aux critères de Prentice. 2 /3 malades avec $PSADT < 3$ mois sont décédé respectivement 4 et 6 ans après une hormonothérapie.

Bien entendu, les traitements adjuvants ou de rattrapage peuvent entraîner une morbidité compétitive, et l'identification des patients à risque de récurrence locale ou générale et de décès par cancer de la prostate aidera les cliniciens à mettre en route des stratégies de traitement appropriées. Des mesures potentiels tels que PSADT associée aux données histologique de la pièce sont plus pertinents et importants lorsque les traitements efficaces supplémentaires sont disponibles.

Sachant que la scintigraphie osseuse, l'IRM du squelette axial, l'IRM pelvienne sont loin des études histologiques avec un taux de faux positif et de faux négatif dépassant respectivement 42% et 35%.

Tout comme les modèles de PSA pré thérapeutique sont suggérées comme facteurs importants à considérer dans la prise initiale de décision pour les hommes ayant un cancer de la prostate, le PSADT post-thérapeutiques peut aussi être reconnu comme un facteur important dans la prise des décisions concernant les thérapies supplémentaires pour optimiser la survie des malades après la PRR. Le PSADT post-thérapeutique peut également être un important critère d'admissibilité ou de stratification variable pour les essais cliniques de thérapie supplémentaires chez les hommes qui ont eu un échec thérapeutique de 2^{ème} ligne pour le cancer de la prostate.

L'incapacité de cet ensemble d'examens morphologiques à satisfaire rigoureusement tous les critères de Prentice sous-tend les difficultés inhérentes à établir des marqueurs de substitution au PSA pour le suivi du cancer de la prostate. [131]

L'émergence du dosage des cellules tumorales circulantes (CTC) pourra aider l'avenir a départagé les malades entre récurrence locale et générale.

Malheureusement son coût, sa disponibilité réduite, ses alias techniques (qui sont en manque de recul) limite son incorporation dans la pratique quotidienne. Nous restons optimistes pour les perspectives d'avenir pour la biologie moléculaire et les principes biophysiques qui nous permettrons un jour de régler définitivement ce l'imbroglio lexicque entre récurrence locale et systémique; en l'occurrence pour les PSA postopératoire entre 0,2 et 5 ng/ml.

CONCLUSION

Le PSADT reste un outil incontournable dans la prédiction de l'existence ou non de récurrence et de sa nature, en cas d'ascension de PSA > 0,2 ng/ml vérifiable sur 2 dosages successifs.

Nous utilisons dans notre service le PSADT dans notre pratique quotidienne pour proposer le traitement adéquat en cas d'échec thérapeutique après PRR.

D'autres études en cours menées par des chercheurs pour examiner la capacité du PSADT à prédire les métastases imprévisibles sur de large cohorte.

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique majeur en termes d'incidence, d'attitude thérapeutique et de mortalité.

Il s'agit d'un sujet controversé en matière de démarche de diagnostics et de réflexion thérapeutique surtout quand une thérapie de 1^{ère} ligne montre son insuffisance en matière d'irradication de la maladie.

L'avantage d'une PRR de 1^{ère} intention est de mettre à la disposition des thérapeutes des outils histologiques (Gleason définitive, état de la capsule et des marges d'exérèse, atteinte quantitative et qualitative des vésicules séminales et des ganglions, siège exact étendu multifocale et masse tumorale précise) qu'ils pourraient associer aux PSADT pour des décisions thérapeutiques. Nos outils sont exacts et adéquats surtout en cas d'échec thérapeutique après PRR.

RESUMES

Résumé

Titre : UTILITE DE LA PSADT DANS LE CANCER LOCALISE DE PROSTATE

Auteur : SEFRIOUI TAHA ISMAIL

Mots clés: Temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT), Cancer localisé de la prostate, Utilité.

Le cancer de la prostate est devenu à l'orée du 3^{ème} millénaire le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il représente une des causes majeures de décès par cancer chez l'homme.

Entre janvier 2002 et décembre 2008, 222 hommes ont subi une prostatectomie radicale rétropubienne à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. Tous les hommes ont été invités à subir une scintigraphie osseuse et une étude d'imagerie abdominale / pelvienne au moment de la récurrence biochimique. Nous avons constaté la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives d'un PSADT de 3 mois pour prédire la présence de métastases visible à l'imagerie (imprimables).

Seize (8.1%), des hommes ont développés une récurrence biochimique et les métastases étaient imprimables dans 3 cas. Les métastases imprimables ont été identifiés dans 12.5 % et 6.25 % des hommes qui ont subi une scintigraphie osseuse et l'imagerie abdominale / pelvienne, respectivement. Extension extra-capsulaire, l'âge avancé, les marges chirurgicales positives, et PSADT ont été associés à un risque significativement plus élevé d'avoir de métastases imprimables. La sensibilité, la spécificité et Les valeurs prédictives positif et négatif d'un PSADT de 3 mois pour prédire les métastases imprimables étaient 100 %, 98,0 %, 87,5 % et 100 %, respectivement.

Le PCA3, nouveau marqueur tout comme, les gènes de fusion, l'index PHI, détecté dans les urines, a prouvé sa supériorité en termes de sensibilité et spécificité par rapport PSA.

Abstract

Title: UTILITY OF PSADT IN LOCALIZED PROSTATE CANCER

Author: SEFRIQUI TAHA ISMAIL

Keywords: Doubling time of prostate specific antigen, localized prostate cancer, Utility.

Prostate cancer has become the edge of the 3 rd millennium the most common cancer in men. It represents a major cause of cancer death in men.

Between January 2002 and December 2008, 222 men underwent open radical retropubic prostatectomy in the Mohammed V military hospital. All men were advised to undergo bone scintigraphy and an Abdominal/pelvic imaging study at the time of biochemical recurrence. We ascertained the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of a PSADT cut-point of 3 months to predict the presence of imageable metastases.

Sixteen (8.1%) men developed a biochemical recurrence and imageable metastases were demonstrable in 3 cases. Imageable metastases were identified in 12.5% and 6.25% of men undergoing bone scans and abdominal/pelvic imaging, respectively. Extra capsular extension, and older age positive surgical margins, and PSADT were associated with a significantly greater risk of exhibiting imageable metastases. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of a PSADT cut-point of 3 months for predicting imageable metastasis were 100%, 98.0%, 87.5%, and 100%, respectively.

PCA3, as new marker, fusion genes, PHI index, detected in urine, proved its superiority in terms of sensitivity and specificity compared PSA.

ملخص

العنوان : منفعة الوقت المضاعف للمستضد الخاص بالبروستاتا في السرطان المحلي للبروستاتا.

الكاتب : طه إسماعيل السفريوي

كلمات رئيسية : الوقت المضاعف للمستضد الخاص بالبروستاتا ، السرطان المحلي للبروستاتا ، منفعة

أصبح سرطان البروستاتا افة الألفية الثالثة و أكثر أنواع السرطان شيوعا في الرجال . وهو يمثل أحد الأسباب الرئيسية للوفيات بالسرطان في الرجال .

بين يناير 2002 و دجنبر 2008 ، خضع 222 رجلا لعملية استئصال البروستاتا الجذري خلف العانة بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس " م.ع.د.م.خ" . وتمّ نصح كل الرجال بالخضوع لسنتغرافيا و دراسة التصوير البطن والحوض عند التكرار البيوكيميائي . لقد لاحظنا أنّ الحساسية والنوعية ، و القيم الإيجابية والسلبية التنبؤية للوقت المضاعف للمستضد الخاص بالبروستاتا عند 3 أشهر أن نتوقع وجود النقائل.

ظهر عند ستة عشر من الرجال (8.1%) التكرار البيوكيميائي و كانت الانبثات الظاهرة في دراسة التصوير في 3 حالات. وقد تم تحديد الانبثات الظاهرة في دراسة التصوير في 12.5% و 6.25% من الرجال الذين يخضعون لسنتغرافيا و دراسة التصوير البطن والحوض ، على التوالي. ارتبط التمديد الإضافي للمحفظة ، و كبر السن والهوامش الجراحية الإيجابية ، و الوقت المضاعف للمستضد الخاص بالبروستاتا مع خطر كبير لظهور الانبثات الظاهرة في دراسة التصوير البطن والحوض . الحساسية والنوعية ، والقيم التنبؤية الإيجابية و السلبية للوقت المضاعف للمستضد الخاص بالبروستاتا عند 3 أشهر للتنبؤ بورم خبيث توفروا على النسب التالية 100% ، 98.0% ، 87.5% ، و 100% على التوالي.

ب.س.أ.3 ، و علامة جديدة ، جينات الانصهار، مؤشر ب.ش.ا ، اكتشفت في البول ، وثبت تفوقها من حيث الحساسية والخصوصية مقارنة مع المستضد الخاص بالبروستاتا .

RÉFÉRENCES:

- [1] Albertsen PC, Hanley JA, Fine J 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
- [2] Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, Montie JE, Wei JT. Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1134-41.
- [3]. CARTER H.B., PEARSON J.D. : PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol. Clin. North Am.*, 1993 ; 20 : 665-670.
- [4]. Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Néphrologie- Urologie ; 1993:18500- B- 10.
- [5]. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006 Suppl;2:3- 6.
- [6]. Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Lieber MM, Oesterling JE, Panser L, et al. Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study. *Urology* 1991 Suppl;38:20- 6.
- [7]. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic?synthesis. *J Urol* 1972;107:1008- 16.
- [8]. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathologie* 1988;12:619- 33.
- [9]. Lowsley OS. The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915;62:716- 37.
- [10]. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347- 57.

- [11]. McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. Prog Clin Biol Res 1980;37:149- 60.
- [12]. **Sanaâ Benhaourech.** Cancer de prostate avec PSA \leq 4ng/ml. Thèse N°.197 2010 (Université Hassan II : Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca).
- [13]. **D.Theodorescu, TL. Krupsky.** Prostate Cancer - Biology, Diagnosis, Pathology, Staging, and Natural History. Emedicine ; 2009.
- [14]. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2:35- 49.
- [15]. **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.
- [16]. **J.-N. Cornu, O. Cussenot.** Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique, Urologie 2011 18-500-B-10.
- [17]. **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.
- [18]. **LV Stewart, NL.Weigel.** Vitamin D and prostate cancer, Exp Biol Med 2004; 229:277

- [19]. 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.
- [20]. McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res* 1984;145:27- 53.
- [21]. Rabbani F, Stapleton AM, KattanMW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164(6):1929–34.
- [22]. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 1978;15:340- 5.
- [23]. McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. *Prog Clin Biol Res* 1980;37:149- 60.
- [24]. BILHARTZ DL, TINDALL DJ, OESTERLING JE Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase : biomolecular and physiologic characteristics. *Urology* 1991 ; 38 : 95-102 [crossref]
- [25]. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-99.
- [26]. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al. A Four-Kallikrein Panel Predicts Prostate Cancer in Men with Recent Screening: Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res* 2010;16:3232-9.

[27]. 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.

[28] . Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml. *Eur Urol* 2004;45:92-6.

[29]. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection ? *Urology* 1999;54:846-52.

[30] . D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-35.

[31] . D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005;294:440-7.

[32] . O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27:3591-7.

- [33] . Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.
- [34] . Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
- [35] . Remzi M, Haese A, Van Poppel H, De la Taille A, Stenzl A, Hennenlotter J, et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer ? *BJU Int* 2010.
- [36] . CIATTO S., BONARDI R., LOMBARDI C., ZAPPA M., GERVASI G. and CAPPELLI G. : Analysis of PSA velocity in 1666 healthy subjects undergoing total PSA determination at two consecutive screening rounds. *Int. J. Biol. Markers*, 2002 ; 17 : 79-83.
- [37] . D'AMICO A.V., COTE K., LOFFREDO M., RENSHAW A.A., SCHULTZ: Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20 : 4567-4573.
- [38] . GUESS B., JENNRICH R., JOHNSON H., REDHEFFER R., SCHOLZ M.: Using splines to detect changes in PSA doubling times. *Prostate*, 2003 ; 54: 88-94
- [39] . POUND C.R., PARTIN A.W., EISENBERGER M.A., CHAN D.W., PEARSON J.D., WALSH P.C. : Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 1999 ; 281 ; 1591-1597.

- [40] . CHOO R., KLOTZ L., DEBOER G., DANJOUX C., MORTON G.C. : Wide variation of prostate-specific antigen doubling time of untreated, clinically localized, low-to-intermediate grade, prostate carcinoma. *BJU Int.*, 2004 ; 94: 295-298.
- [41] . HANLON A.L., HORWITZ E.M., HANKS G.E., POLLACK A. : Short-term androgen deprivation and PSA doubling time: their association and relationship to disease progression after radiation therapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004 ; 58 : 43-52.
- [42] . CANNON G.M. JR., WALSH P.C., PARTIN A.W., POUND C.R. : Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology*, 2003 ; 62 : 2-8.
- [43] . ROSS P.L., MAHMUD S., STEPHENSON A.J., SOUHAMI L., TANGUAY S., APRIKIAN A.G. : Variations in PSA doubling time in patients with prostate cancer on “watchful waiting” : value of short-term PSADT determinations. *Urology*, 2004 ; 64 : 323-328.
- [44] . LOBERG R.D., FIELHAUER J.R., PIANTA B.A., DRESDEN S., CHRISTMAS P., KALIKIN L.M., OLSON K.B., PIANTA K.J. : Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology*, 2003 ; 62 : 128-133.
- [45] . GAME X., VINCENDEAU S., PALASCAK R., MILCENT S., FOURNIER R. and HOULGATTE A. : Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur. Urol.*, 2003 ; 43 : 702- 705.

- [46] Détection précoce du cancer de la prostate; Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Mai 2013
- [47] Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl8):S4– S66.
- [48] . Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90:162–73.
- [49] . Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8–30 1995.
- [50] Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017–24.
- [51] . Evans HS, Moller H. Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England. *Eur Urol* 2003 ; 43 : 337-41
- [52] Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A. Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie. *Prog Urol* 2005 ; 15 : 255-9.
- [53] A. AMMANI, A. JANANE, J. CHAFIKI, J. SOSSA, Y. EL HARRECH, K. MOUFID, M. GHADOUANE, A. AMEUR, M. ABBAR Service d'Urologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc , *J Maroc Urol* 2007 ; 5 : 11-14

- [54] . Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000;163:503–10.
- [55] Cussenot O, Fournier G. Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2000;10:857–95.
- [56] Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994;152(5Pt1):1484–9.
- [57] . Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:1425–38.
- [58] Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, Fournier G, Mangin P, Berthon P, et al. Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Ann Hum Genet* 2003;67(Pt2):125–37.
- [59]. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3367–71.
- [60] . Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371–4.
- [61] . Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1881–6.
- [62] . Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al.

Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72:1–2.

[63] . Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 2000;60:4513–8.

[64] . Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847–53.

[65] . Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56:4108– 10.

[66] . Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al. Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:Abstract 98.

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

[68] . Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:209–17.

[69] . Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1881–6.

- [70] . Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999;59:2115–20.
- [71] . Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:553–7.
- [72]. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391–8.
- [73]. Miller EC, Giovannucci E, Erdman Jr JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002;29:83–93.
- [74]. Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67– 70.
- [75]. Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeenyear follow-up of the prospective basel study. *Prostate* 1999;38:189–98.
- [76]. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttune JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440–6.
- [77]. Reiter RE, DeKernion JB. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein eds. *Campbell’s urology*. 8th ed. Saunders, p. 3003–3024.

- [78]. Molinié V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, et al. Recommandations pratiques pour les prélèvements prostatiques. *Ann Pathol* 1999;19:549—56.
- [79]. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58—64.
- [80]. Mc Neal JE, Gleason DF. Classification de Gleason des cancers de prostate. *Ann Pathol* 1991;11:163—8.
- [81]. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol* 2005;29:1228—42.
- [82]. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125—8.
- [83]. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol* 2002;167:953—8 (discussion 9).
- [84]. Alfthan O, Koivuniemi A. Mucinous carcinoma of the prostate. Case report. *Scand J UrolNephrol* 1970;4:78—80. focallow dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;109(Suppl. 1):7—16
- [85]. Singh AK, Guion P, Sears-Crouse N, Ullman K, Smith S, AlbertPS, et al. Simultaneous integrated boost of biopsy provenMRI defined dominant intra-prostatic lesions to 95 GraywithIMRT: early results of a phase I NCI study. *RadiatOncol* 2007;2:36

- [86]. Riou O, Laliberté B, Azria D, Menkarios C, LlacerMoscardo C, Dubois JB, et al. Implementing intensity modulated radiotherapy to the prostate bed: dosimetric study and early clinical results. *Med Dosim* 2013;38:117-21.
- [87]. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG- 7/SFUO- 3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
- [88]. 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.
- [89]. 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.
- [90]. Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. *J Urol* 2007 ; 178:1968-73.
- [91]. 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].
- [92]. American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
- [93]. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick

GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.

[94]. D'Amico AV, Moul J, Carrol PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer specific mortality after surgery or irradiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate specific antigen era. *JCO* 2003;21:2163-72.

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

[96]. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, *et al*: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* **281**: 1591–1597, 1999.

[97]. Han M, Partin AW, Pound CR, *et al*: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* **28**: 555–565, 2001.

[98]. Roehl KA, Han M, Ramos CG, *et al*: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* **172**: 910–914, 2004.

[99]. Epstein JI: Pathology of prostatic neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED Jr, *et al*. (Eds): *Campbell's Urology, 8th ed*. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp. 3025–3037.

- [100]. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, *et al*: Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* **160**: 1387–1391, 1998.
- [101]. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, *et al*: Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* **160**: 1387–1391, 1998.
- [102]. Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Rabbani F, *et al*: Pattern of prostate specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* **23**: 1962–1968, 2005.
- [103]. D’Amico AV, Moul J, Carrol PR, *et al*: Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* **172**: S42–S47, 2004.
- [104]. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, *et al*: Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* **294**: 433–439, 2005.
- [105]. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, *et al*: Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* **291**: 1325–1332, 2004.
- [106]. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, *et al*: Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* **19**: 1030–1039, 2001.

[107]. Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, *et al*: Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol* **171**: 2260–2264, 2004.

[108] Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169: 517–23.

[109] D’Amico AV, Hanks GE. Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer* 1993;72:2638–43.

[110] Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, Slivjak A, Schultheiss TE. Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:549–53.

[111] Sartor CI, Strawderman MH, Lin XH, Kish KE, McLaughlin PW, Sandler HM. Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:941–7.

[112] Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE.

Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003;97:1127–33.

[113] Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, *et al*. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:2260–4.

- [114] Albertsen P, Hanley J, Penson D, Fine J. Validation of increasing prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation. *J Urol* 2004;171: 2221–5.
- [115] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035–41.
- [116] Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, Butler EB, Wheeler TM, Slawin KM. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001;19:1030–9.
- [117] Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325–32.
- [118] Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE, Pollack A. Short-term androgen deprivation and PSA doubling time: their association and relationship to disease progression after radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:43–52
- [119] Stewart AJ, Scher HI, Chen MH, et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005;23:6556–60.
- [120] Landis JR, and Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* **33**: 159– 174, 1977.
- [121] Valicenti RK, Desilvio M, Hanks GE, et al. Posttreatment prostatic-specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer-specific survival: An analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1064–71.

[123] Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, *et al*: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* **141**: 1076–1083, 1989.

[124] Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE, Pollack A. Short-term androgen deprivation and PSA doubling time: their association and relationship to disease progression after radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:43–52.

[125] Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, *et al*, the Polyp Prevention Trial Study Group: Variation of serum prostatespecific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* **289**: 2695–2700, 2003. **328**

[126]. RICHARD K. VALICENTI, M.D.,* MICHELLE DESILVIO, PH.D.,† gerald e. hanks, m.d.,‡ arthur porter, m.d.,§ harmar brereton, m.d.,_ seth a. rosenthal, m.d., william u. shipley, m.d.,# and howard m. sandler, m.d.**
posttreatment prostatic-specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer-specific survival: an analysis of radiation therapy oncology group protocol 92–02 ;2006

[127]. D’Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125–35.

[128]. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, *et al*. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521–7.

[129]. Valicenti RK, Desilvio M, Hanks GE, *et al*. Posttreatment prostatic-specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer-

specific survival: An analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1064–71.

[130] D'Amico A, Moul J, Carroll P, *et al.* Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1376–1383.

[131] posttreatment prostatic-specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer-specific survival: an analysis of radiation therapy oncology group protocol 92–02 richard k. valicenti, m.d., michelle desilvio, ph.d., gerald e. hanks, m.d., arthur porter, m.d.,§ harmar brereton, m.d.,_ seth a. rosenthal, m.d.,¶ william u. shipley, m.d.,# and howard m. sandler, m.d.

Serment d'Hippocrate

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

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

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

** Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

** Les médecins seront mes frères.*

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

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

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

** Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration de Genève,
1948*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأُعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلاً صحة مريض هدفي الأول؛
- وأن لا أفشي الأسرار المعمودة إلي؛
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
- وأن لا أستعمل معلوماتي الصحية بصريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بالله.

• والله على ما أقول شهيد.

منفعة الوقت المضاعف للمستند الخاص بالبروستاتا

في السرطان المحلي للبروستاتا

أطروحة :

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرفه

السيد : هبة إسماعيل السفريوي

المزداد في 25 مارس 1990 ب سيدي قاسم (المغرب)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الوقت المضاعف للمستند الخاص بالبروستاتا - السرطان المحلي للبروستاتا - منفعة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: لونيس بنسليمان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: محمد غدوان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

أعضاء

السيد: محمد أوقبلي

أستاذ في التشريح الدقيق

السيد: خالد حدادي

أستاذ في الأشعة الطبية العلاجية