



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 377

**LES RESULTATS CARCINOLOGIQUES DE LA PROSTATECTOMIE
RADICALE DANS LE RISQUE ELEVE DE D'AMICO
(A PROPOS DE 166 CAS)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018

PAR

Monsieur Hamza JIRANI

Née le 07 Mars 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer de la prostate; Haut risque; Prostatectomie radicale; Radiothérapie

Membres du Jury :

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Monsieur Abdellatif JANANE

Professeur d'Urologie

Madame Najat LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Bouchaib RADOUANE

Professeur de Radiologie

Monsieur Hassan SIFAT

Professeur de Radiothérapie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

« Tu dois devenir l'homme que tu es. Fais ce que toi seul peux faire. Deviens sans cesse celui que tu es, sois le maître et le sculpteur de toi-même. »

***Friedrich Nietzsche
(1844-1900)***



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS -Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Directeur Hôpital My Ismail Meknès
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur du Service de Santé des FAR
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

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. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*

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

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**

Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

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

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

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. 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 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 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 Lamy
 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 *

Octobre 2010

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

Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie

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

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
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*

**Enseignants Militaires*

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. BENSNGHIR 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

Anatomie Pathologique

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

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

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

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

Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSI Karim*

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

** Enseignants Militaires*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

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'hammed
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Biochimie – chimie
Physiologie
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

Dédicaces

A ALLAH
TOUT PUISSANT

*Qui m'a inspiré, qui m'a gardé dans le bon chemin,
Je vous dois ce que je suis devenu louanges et remerciements
Pour votre clémence omniprésence et miséricorde*

A mes parents,

A ma mère KHADIJA, *qui a œuvré pour ma réussite,
de par son amour, son soutien permanent,
tous les sacrifices consentis,
pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

A mon père Omar, *qui a su m'inculquer
le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance
en soi face aux difficultés de la vie. Il peut être fier et trouver
ici le résultat de longues années de soutien et d'encouragement.
En ce jour mémorable pour moi ainsi que pour vous deux, recevez
à travers ce modeste travail l'expression de ma vive reconnaissance
et de mon éternelle gratitude.*

A mes frères et confrères AMINE et AYOUB,

*En témoignage de mon affection fraternelle,
de ma profonde tendresse et reconnaissance.*

A mes autres mamans LATIFA ET AICHA,

*Qui m'ont accompagné par leurs prières
et leur douceur.*

A OUIJDANE,

Pour tout le soutien et l'amour.

A mes 2 sœurs et consœurs d'une autre maman

Yasmine Lamghari et Majdouline Bendarag,

Pour tout, merci pour les beaux moments ensemble.

A mes professeurs d'Espagnol et Allemand

Laura, Sira Benitez et Chakir.

*Merci pour votre soutien et pour les beaux moments passés
dans vos classes. « Gracias por todo, Gracias por los buenos
momentos pasados en tu clase », « Danke für alles.
Vielen Dank für die schönen Momente in Ihrer Klasse »*

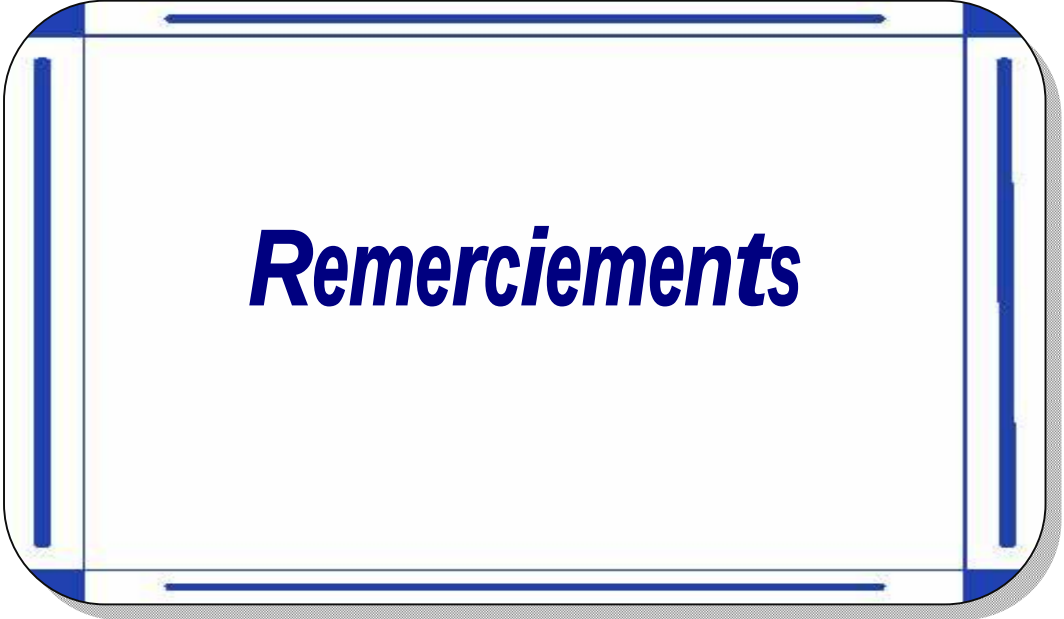
A la mémoire de ma grand-mère

et Mon très cher Oncle ABDELMAJID ELAOUUD,

*Qui, j'en suis certain, auraient été tellement fiers de voir ce
que je suis devenu aujourd'hui. J'aurai tant aimé
que vous soyez présents à mes côtés en ce jour important.*

***A mes chers amis Mehdi Achkar,
Ayoub Elghazi, Giuseppe Quaranta,
Andreea Ficut, Cristina Gupcia.***

En souvenir de notre sincère et profonde amitié, tous les moments agréables et les aventures que nous avons vécus ensemble. Je vous remercie pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés.



Remerciements

A

Notre maitre et Président de thèse

Monsieur le Professeur BELMEKKI Abdelkader

Professeur d'Hématologie

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand
privilège en acceptant présider notre jury de thèse.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail
le témoignage de notre haute considération, de notre profonde
reconnaissance et de notre sincère respect.*

A

Notre maitre et et Rapporteur

Monsieur le Professeur JANANE Abdellatif

Professeur d'Urologie

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance
pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant
de diriger notre travail.*

*Vous nous avez consacré votre temps précieux, Vos conseils
et vos orientations, nous ont été très précieux pour l'élaboration
de ce travail. Sans vous, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.*

*Veuillez trouver, cher Maître, dans ce travail l'expression
de nos vifs remerciements et de notre estime*

A

Notre maître et juge

Madame le Professeur LAMALMI Najat

Professeur d'Anatomie Pathologique

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

*Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et de mon profond respect.*

A

Notre Notre maitre et juge

Monsieur le Professeur RADOUANE Bouchaib

Professeur de Radiologie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

*Veillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et de mon profond respect.*

A

Notre maitre et et juge

Monsieur le Professeur SIFAT Hassan

Professeur de Radiothérapie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

*Veillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et de mon profond respect.*

LA LISTE DES ABREVIATIONS :

AA	: Antiandrogènes
ADK	: Adénocarcinome
AFU	: Association française d'urologie
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ASAP	: atypical small acinar proliferation
AUA	: American urologic association
BP	: Biopsie prostatique
BCR	: Biochemical recurrence
CaP	: Cancer de la prostate
EAU	: European association of urology
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EEP	: Extension extra-prostatique
EMC	: Encyclopédie médico-chirurgicale
ERSPC	: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
HAS	: Haute autorité de santé
HMIMV	: Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V
HT	: Hormonothérapie
GS	: Score de Gleason
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
HR	: Haut risque
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
JL Faure	: Jean-Louis Faure
MCP	: Marges chirurgicales positives
MAB	: Maximum androgen blockage

NCI	: National Cancer Institute
NFS	: Numération formule sanguine
PET scan	: Tomographie par Émission de Positrons
PIN	: prostatic intra epithelial neoplasia
PHI	: Prostate Health Index
PLCO cancer screening Trial:	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PT	: Prostatectomie Totale
PR	: Prostatectomie radicale
PSA	: Prostate Specific Antigen
PSAV	: Vélocité de prostate speific antigen
PSADT	: PSA Doubling Time
pT	: Stade anatomopathologique de la pièce opératoire
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTUP	: Résection Trans-urétérale de la prostate
RT	: Radiothérapie
RTE	: Radiothérapie externe
SEER	: Surveillance, Epidémiologie and End Results Program
SG	: Survie Générale
SS	: Survie spécifique
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TR	: Toucher rectal
UICC	: Union internationale contre le cancer
USPSTF	: US preventive Services Task Force
VS	: Vésicules Séminales

LA LISTE DES FIGURES

Figure1 : situation et morphologie de la prostate.....	6
Figure 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate	7
Figure 3 : Rapports anatomiques de la prostate.....	8
Figure 4 : Disposition zonale de la glande prostatique	9
Figure 5 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale	10
Figure 6 : Anatomie zonale, selon Mac Neal (EMC).	11
Figure7 : coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques (EMC).	14
Figure 8 : coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques.....	15
Figure 9 : Vascularisation artérielle de la prostate.....	16
Figure 10 :Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme (atlas anatomie).....	18
Figure11 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET).....	20
Figure 12 : embryologie de la prostate.....	23
Figure13 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques.....	24
Figure 14 : Coupe transversale de la glande prostatique	26
Figure 15 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate	26
Figure 16 : World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men).	30
Figure 17 : Incidence standardisée pour l'âge du CaP	31
Figure 18 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge données SEER et NCI	33
Figure19 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009.....	35
Figure20 : Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés	46
Figure 21 : Biopsies échoguidées par voie transrectale.....	47
Figure 22 : Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate. Sonde d'échographie avec guide de ponction (A). Aiguille de ponction avec pistolet automatique (B).	49
Figure 23 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Ve : vessie.	50

Figure 24 :Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base.....	52
Figure 25 : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement	53
Figure 26 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite.	58
Figure 27 : Stade clinique .Stage = stade, bladder = vessie, ductus deferens = canal déférent, seminal vesicle = vésicule séminale, urethra = urètre.....	64
Figure 28 : Courbes de survie des hommes inclus dans un programme de dépistage européen (homme dépisté « screening group » randomisé contre non-dépisté « control group ») montrant un avantage au-delà de 10 ans de suivi.	67
Figure 29 : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale	70
Figure 30 : Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal	72
Figure 31 : Mise en place d'une sonde vésicale dans le champ opératoire en préopératoire	72
Figure 32 : incision pubienne sous ombilicale.....	73
Figure 33 : Exposition des vaisseaux iliaques externes et de l'aponévrose pelvienne profonde	74
Figure 34 : Tissu celluloganglionnaire ilio-obturateur.....	75
Figure 35 : Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale	79
Jusqu'à aujourd'hui la prostatectomie totale par laparotomie, reste la référence.	79
Figure 36 : limites anatomiques du curage ganglionnaire.	81
Figure37 : les critères prédictifs de type de récurrence selon Jhaveri.....	82
Figure 38 : Feuille de décision thérapeutique d'après Kattan MW	89
Figure 39 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason ainsi que les sous classifications à l'intérieur des grades	93
Figure 40 : Gleason grade 3 : tubes tortueux, bifurqués séparés les uns des autres.....	95
Figure 41 : Grade 4: glandes tendant à fusionner	96
Figure 42 : glandes fusionnées et massif complet.....	96
Figure 43 : Grade 5 : aspect de comédocarcinome	97
Figure 44 : Passage du grade 2 au grade 3 glandes claires de grade 2	97
et des plus espacées de grade 3.....	97
Figure 45 : passage du grade 2 au grade4 : et des glandes bien séparées de grade 2 glandes coalescentes de grade 4.....	97
Figure 46 : Passage du grade 3 au grade 4 : les glandes en tendance à fusionnées.....	98

Figure 47 : Association de grade 3 et 4 petits tubes épars autour de larges canaux avec prolifération intracanalalaire	98
Figure 48 : glandes bien individualisées les unes des autres mais restant proches : 2+2	98
Figure 49 : Glandes espacées : score 3+3	98
Figure 50 : Glandes espacées et fusionnées : 3+4.....	99
Figure 51 : Glandes fusionnées et des massifs cribriformes : 4+4.....	99
Figure 52 : schéma du grade de Gleason modifié.....	101
Figure 53 : bien différencié : score 2+2	104
Figure 54 : Moyennement différencié score 3+3	104
Figure 55 : Peu différencié score 4+4	105
Figure 56 : Très peu différencié score 5+5.....	105
Figure 57 : Deux contingents score 2+3.....	106
Figure 58 : Deux contingents score 3+4.....	106
Figure 59 : répartition des patients selon leur motif de consultation	114
Figure 60 : fréquence des symptômes chez les malades	115
Figure 61 : la localisation des biopsies positives	118
Figure 62 : Résultats de la scintigraphie osseuse.....	120
Figures 63 : Répartition des patients selon le paramètre T de la classification TNM	121
Figure 64 : Le saignement opératoire	123
Figure 65 : Score de Gleason pathologique.....	125
Figure 66 : Autres paramètres anatomopathologiques	126
Figure 67 : Limites anatomiques du curage ganglionnaire.....	142

LA LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques de l'étude de cohorte.....	116
Tableau 2 : Groupes à risque des cancers de la prostate localisés selon d'Amico	130
Tableau 3 : Principaux essais validant le concept d'hormonothérapie des cancers prostatiques localement avancés	137
Tableau 4 : Résultats des principaux essais comparant hormonoradiothérapie contre radiothérapie exclusive dans les cancers de prostate localement avancés.....	137
Tableau 5 : Résultats à dix ans de l'essai scandinave comparant une hormonothérapie seule à une association radiothérapie-hormonothérapie.....	138
Tableau 6 : Résultats des essais RTOG 92-02 et EORTC 22961 comparant une hormonothérapie courte (quatre mois ou six mois) à une hormonothérapie longue (deux ou trois ans) en association avec l'irradiation.....	140

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I : ANATOMIE DE LA PROSTATE	4
I.DESCRPTION :	5
1. Situation et Morphologie externe :	5
2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique.....	7
3. Anatomie zonale de la glande prostatique	9
II.LA LOGE PROSTATIQUE :	12
1. Le fascia prostatique antérieur :	12
2. Le fascia prostatique latéral :	12
3. Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules séminales :	12
III. VASCULARISATION-INNervation :	16
1. Vascularisation artérielle :	16
2. Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique.....	17
3. Innervation.....	19
PARTIE II : EMBRYOLOGIE, HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE	21
I.RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :	22
II.RAPPEL HISTOLOGIQUE :	24
III. PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE :	27
PARTIE III : LE CANCER DE LA PROSTATE	29
I. EPIDEMIOLOGIE :	30
A. Incidence :	31
B. Age de survenue du cancer de la prostate :	33

C. La mortalité :	34
D. Les facteurs de risque :	36
1. Les facteurs de risque établis :	36
a. L'âge :	36
b. Facteurs familiaux et hérédité :	36
c. Facteurs hormonaux : les androgènes	37
d. L'origine ethnique et géographique :	38
2. Les facteurs de risque probable	38
a. Facteurs environnementaux :	38
b. Aliments à risque :	39
3. Les facteurs protecteurs :	39
a. Polyphénols du thé vert :	39
b. Phyto-estrogènes :	39
c. Lycopène :	40
d. Sélénium :	40
e. Vitamine E :	40
II .DIAGNOSTIC :	41
A .Etude clinique :	41
1. Les signes fonctionnels :	41
2. Le toucher rectal :	41
3 .L'examen clinique.....	42
B .Etude paraclinique :	43
1. Biologie	43
a. Dosage du PSA total sérique :	43

b. Rapport PSA libre/PSA total :	44
c. Cinétique du PSA : vélocité et temps de doublement.....	44
d. PSA et index PHI :	45
e. Densité du PSA :	45
f. Score PCA3 :	46
2) Les biopsies de la prostate :	47
a. Indication :	47
b. Modalités de réalisation :	48
c. Schéma de la première série de biopsies :.....	51
d. Schéma de la deuxième série de biopsies :	51
e. Complications :	54
f. Résultats anatomopathologiques :.....	54
3. Résection trans-urétrale de la prostate	55
C .Diagnostic positif :	55
D.Bilan d'extension :	56
1. Bilan d'extension clinique :.....	56
2 .Bilan d'extension paraclinique :.....	56
a. PSA :.....	56
b. Les biopsies prostatiques :.....	57
c .Imagerie :	57
c-1 .TDM abdomino-pelvienne :.....	57
c-2 .IRM :	57
c-3 .Scintigraphie osseuse :.....	59
c-4. PET-Scan à la choline :	60

E. Stadification tumorale :.....	60
1. Classification TNM 2010 :.....	61
a. Classification clinique	61
b. Classification anatomopathologique (pTNM) :.....	63
c. R : reliquat tumoral postopératoire	65
2. Classification de D'Amico :	65
III. DEPISTAGE :.....	66
IV. PRINCIPES THERAPEUTIQUES : TRAITEMENT DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE	69
A. Prostatectomie radicale.....	69
B. Traitement à base de radiothérapie :	82
1. Radiothérapie adjuvante à la prostatectomie radicale	82
2. La radiothérapie externe à visée curative en première intention :	83
C. Le suivi thérapeutique :	90
PARTIE IV : SCORE DE GLEASON	91
I. DEFINITION :	92
II. DESCRIPTION DE LA CLASSIFICATION DE GLEASON :.....	93
III. GLEASON : POURQUOI UNE REACTUALISATION EN 2005 ?.....	100
IV. LES PRINCIPALES MODIFICATIONS EN 2005.....	101
V. COMMENT ETABLIR LE SCORE DE GLEASON APRES 2005?.....	103
PARTIE V : MATERIEL ET METHODES.....	108

PARTIE VI : RESULTATS.....	112
A. RESULTATS CLINIQUES :	113
1. L'âge :.....	113
2. Durée des symptômes :	113
3. Motif de consultation :	114
4. Les symptômes :	115
5. L'examen clinique :.....	116
B. RESULTATS DES EXAMENS PARACLINIQUES A VISEE DIAGNOSTIQUE :.....	117
1. Le taux de PSA :	117
2. La biopsie prostatique :	117
3. Le score de Gleason biopsique	118
C. RESULTATS DU BILAN D'EXTENSION :.....	119
1. L'imagerie par résonance magnétique :.....	119
2. La scintigraphie osseuse :.....	120
3. Classification TNM :.....	121
D. RESULTATS DU BILAN PREOPERATOIRE :	122
E. RESULTATS OPERATOIRES :.....	123
1. Le temps opératoire :.....	123
2. Le saignement opératoire :	123
F. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES DE LA PIECE OPERATOIRE :.....	124
1. Le sous type histologique :.....	124
2. Le score de Gleason pathologique :.....	124

3. D'autres paramètres anatomopathologiques du spécimen ont été analysés :.....	126
G. LES COMPLICATIONS :.....	127
1. Les complications immédiates :	127
2. Les complications tardives	127
H. LES RESULTATS CARCINOLOGIQUES A LONG TERME :	128
PARTIE V : DISCUSSION	129
CONCLUSION	157
RESUME	159
BIBLIOGRAPHIE	163

Introduction

A l'orée du 3^{ème} millénaire le cancer de la prostate demeure toujours un problème de santé publique. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. Cette entité est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 60 ans. Son incidence annuelle est en perpétuelle augmentation depuis 1982.

Le cancer de prostate est localisé lorsqu'il n'existe pas de franchissement capsulaire décelable à l'examen clinique (stades T1 à T2c). De nos jours , il s'agit de la forme la plus fréquemment diagnostiquée.

Le diagnostic du cancer localisé de la prostate repose essentiellement sur le toucher rectal, le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et les biopsies prostatiques. Les données de l'IRM pelvienne et de la scintigraphie osseuse représentent le bilan d'extension de la maladie.

Le dépistage repose sur le toucher rectal et le dosage de PSA qui reste un test biologique sensible mais peu spécifique de la maladie et responsable de nombreux faux positifs. De surcroît, l'hétérogénéité des facteurs génétiques et environnementaux qui modulent la carcinogénèse prostatique fait de ce cancer une affection très hétérogène et de pronostic variable .Il est d'extension locale et générale rapide chez certains patients, et latent voire indolent chez d'autres.

La prostatectomie radicale demeure le traitement de référence du cancer de la prostate localisé ; elle réduit la mortalité de 12-29 % à 10 ans. Son efficacité est prouvée en matière de contrôle carcinologique et d'augmentation de la survie globale.

Il s'agit d'une intervention très lourde qui entraîne un taux considérable d'effets secondaires fonctionnels qui peuvent altérer définitivement la qualité de vie des patients.

De ce fait, elle ne peut être pratiquée par excès sur des cancers latents, à faible risque extensif ou pour des patients à courte espérance de vie.

La définition des « cancers à haut risque de progression » reste en fonction de sa classification des cancers de la prostate comme les cancers passant directement du stade A/B au stade D.

Face à un patient désirant connaître le pronostic de son cancer de la prostate, le clinicien peut soit se refuser à toute prédiction au motif de l'unicité de chaque individu, soit lui prédire un pronostic en fonction de sa propre expérience ou indiquer une moyenne d'ensemble pour tous les patients. Cette dernière attitude peut être affinée en classant le patient dans un groupe de pronostic homogène ou en utilisant un nomogramme. Cependant la survie spécifique du cancer de la prostate est en effet fonction de divers facteurs :

- Année du diagnostic
- Stade clinique
- Volume tumoral
- Taux de PSA
- Anatomopathologie

A travers cette étude et à la lumière des données de la littérature, nous allons essayer d'évaluer les controverses qui dénotent la prise en charge du cancer de haut risque de D'amico.

Partie I :
Anatomie de la prostate

I.DESCRPTION :

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

Elle a la forme d'une châtaigne, de consistance ferme et élastique.

A la naissance la prostate est peu développée. Ce n'est qu'à la puberté qu'elle commence à s'accroître sous dépendance androgénique.

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

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

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

1. Situation et Morphologie externe :

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum arrière. De forme conique, elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur le plancher pelvien en contact étroit avec le muscle *levator ani* ou le 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.

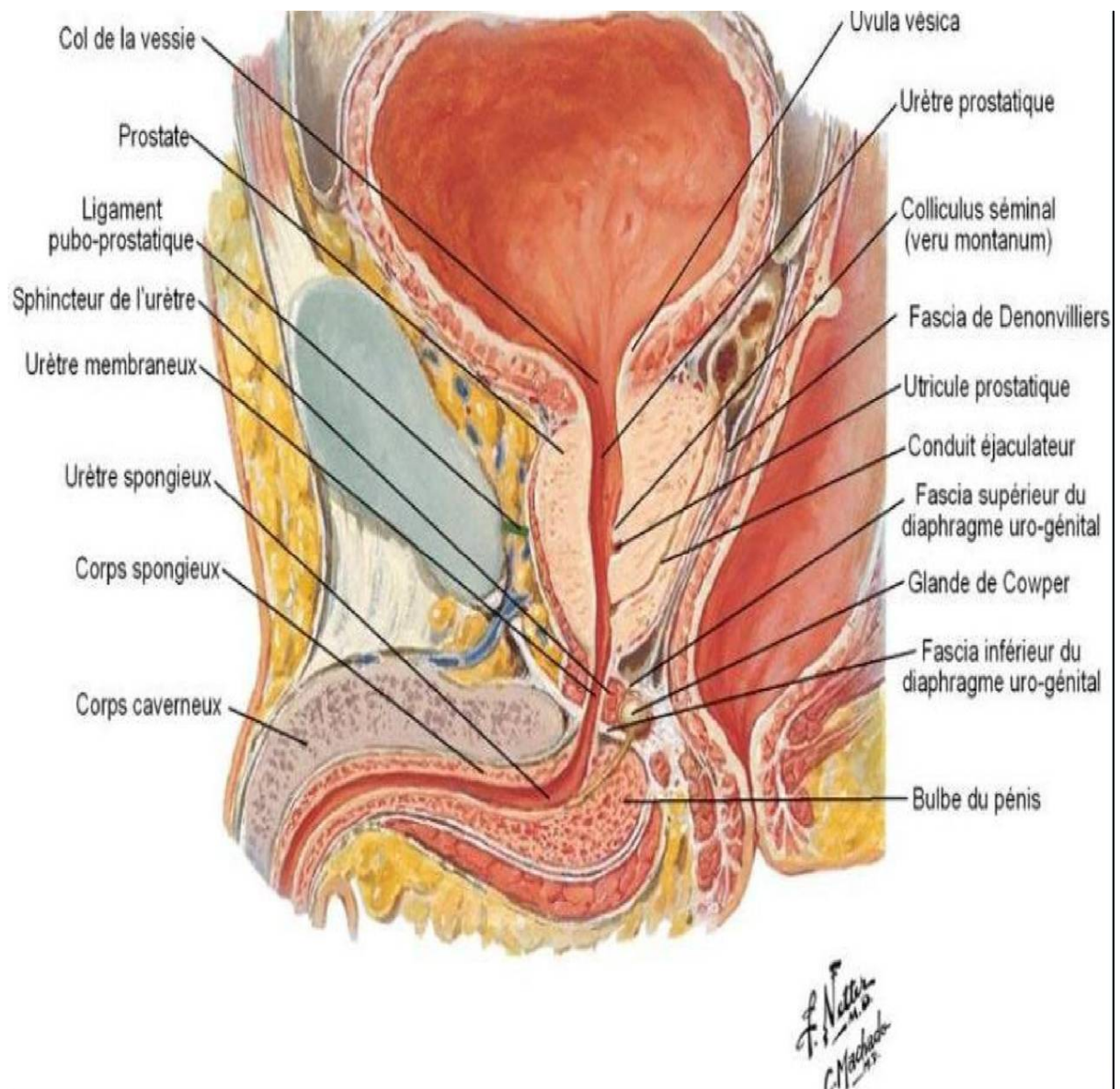


Figure1 : situation et morphologie de la prostate [1].

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 [2].

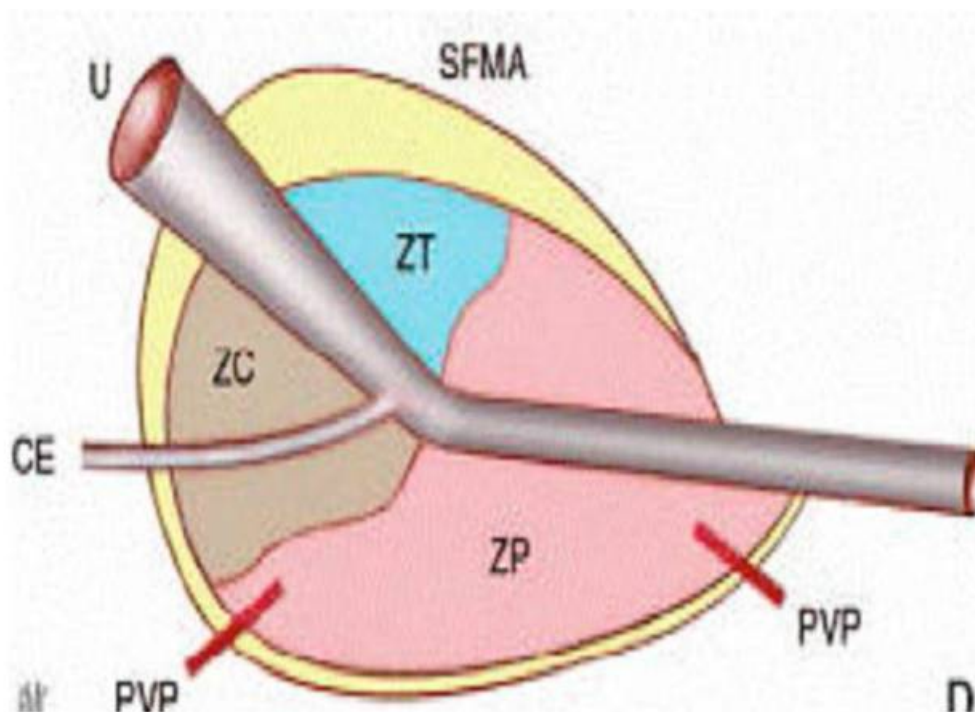


Figure 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate [3].

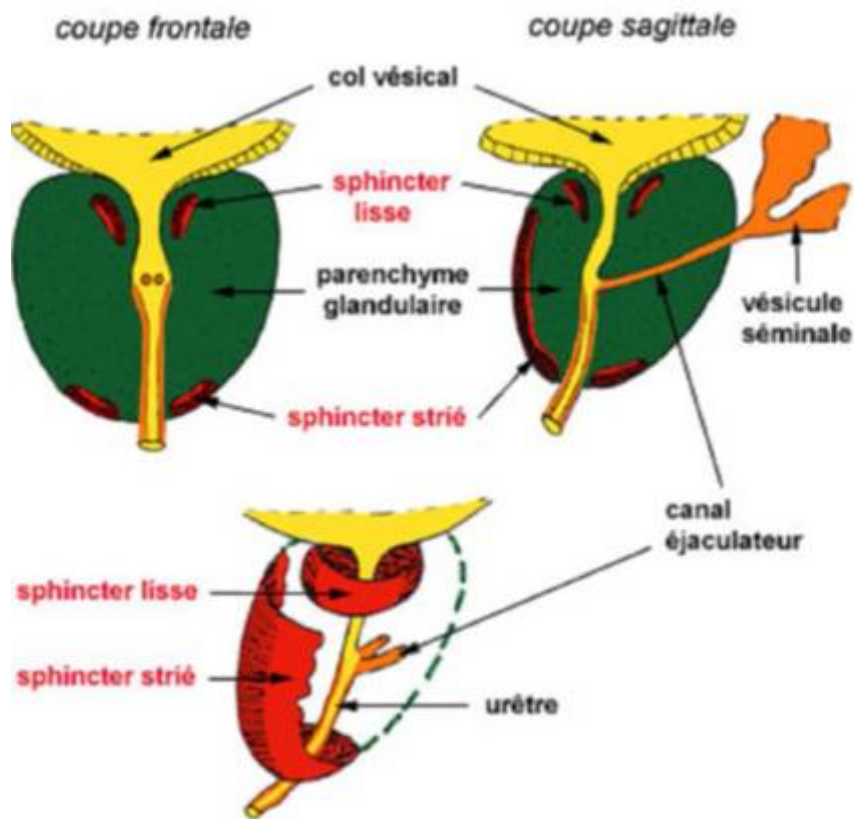


Figure 3 : Rapports anatomiques de la prostate[3].

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

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

3. Anatomie zonale de la glande prostatique

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

L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [6].

La prostate est répartie en quatre zones :

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

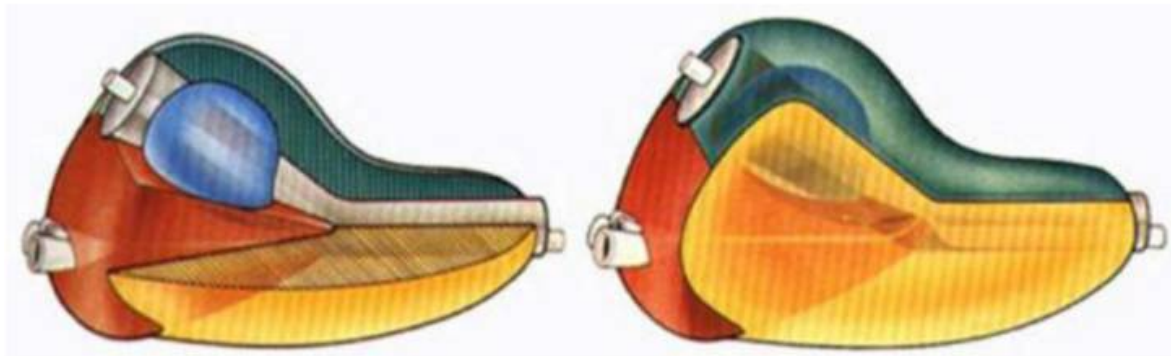


Figure 4 : Disposition zonale de la glande prostatique [3].

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

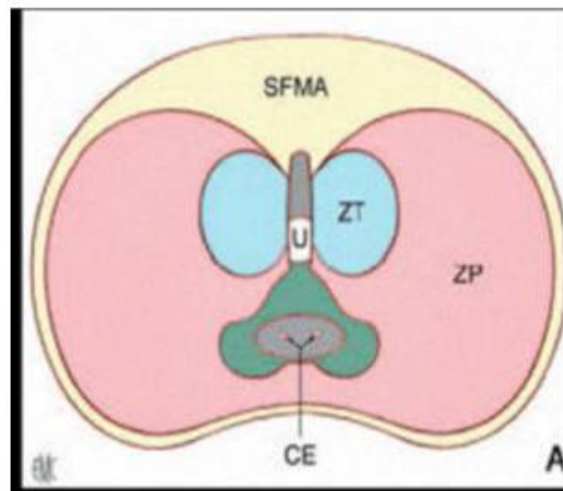
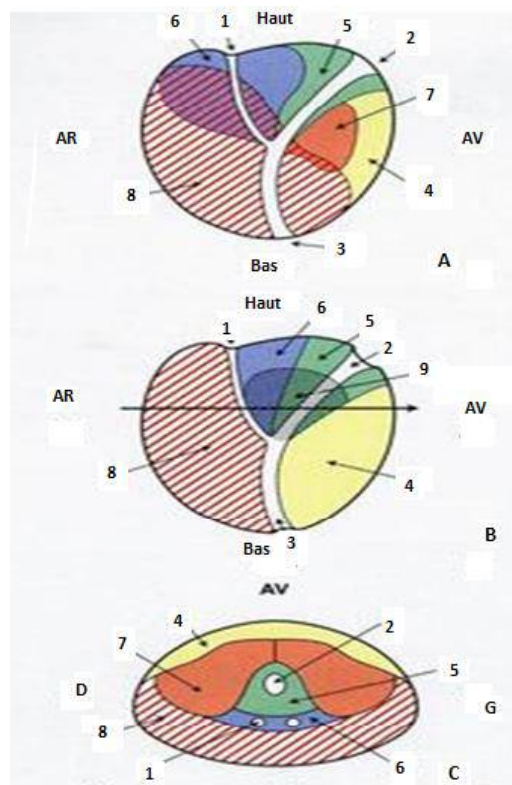


Figure 5 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale [3].

- La zone périphérique entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du veru motanum.
- La dernière zone est le stroma 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 [7].



A. Vue de profil.

B. Coupe sagittale médiane.

C. Coupe transversale (selon la flèche).

1. Canaux éjaculateurs.
2. Urètre proximal.
3. Urètre distal.
4. Zone fibromusculaire antérieure.
5. Zone des glandes péri-urétrale.
6. Zone centrale.
7. Zone de transition
8. Zone périphérique
9. Projection de la zone de transition

Figure 6: Anatomie zonale, selon Mac Neal (EMC).

II.LA LOGE PROSTATIQUE :

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

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

1. Le fascia prostatique antérieur :

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

2. Le fascia prostatique latéral :

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

3. Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules séminales :

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

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

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

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

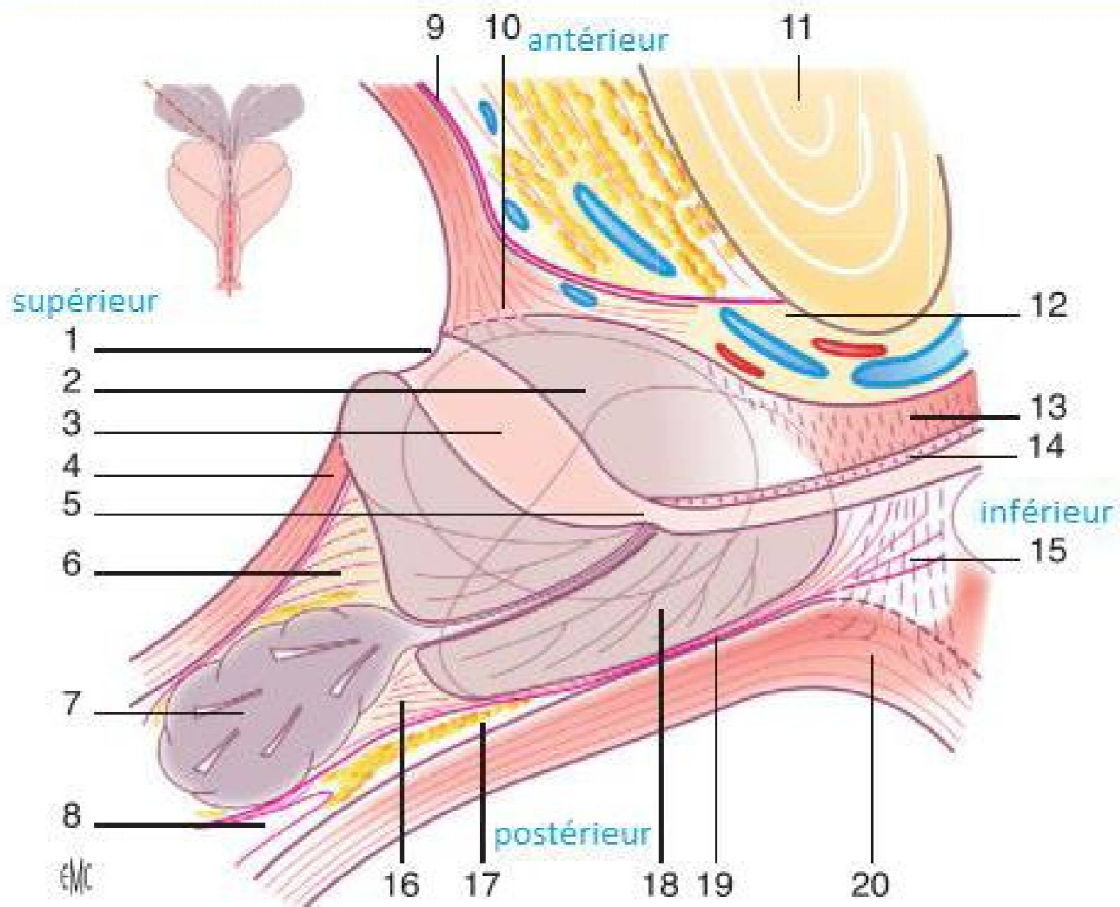


Figure Coupe sagittale de la prostate et des fascias périprostatiques. 1. Col vésical; 2. stroma fibromusculaire antérieur; 3. urètre; 4. paroi vésicale; 5. colliculus seminalis; 6. muscle vésicoprostatique; 7. vésicules séminales; 8. poche péritonéale inter-recto-vésicale; 9. fascia endopelvien viscéral;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

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

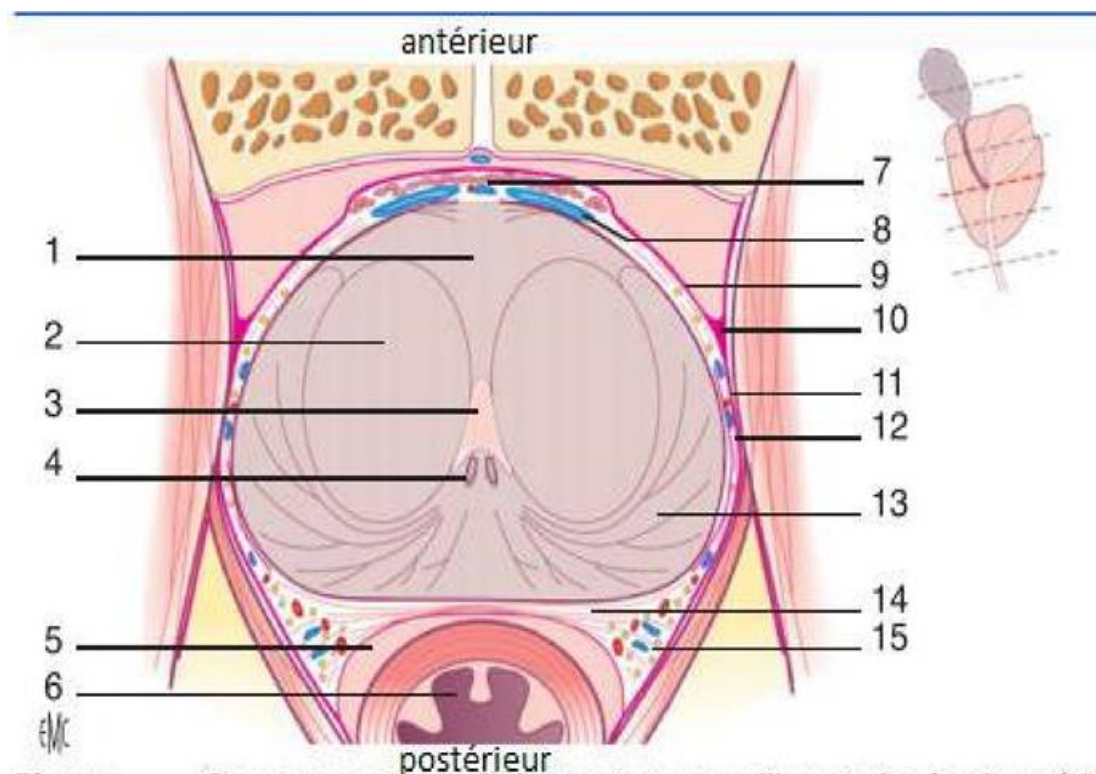


Figure Coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques. 1. Stroma fibromusculaire antérieur; 2. zone de transition; 3. urètre; 4. canaux éjaculateurs; 5. espace prérectal; 6. rectum; 7. tablier détrusorien; 8. complexe veineux dorsal; 9. fascia endopelvien viscéral; 10. arc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

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

III. VASCULARISATION-INNERVATION :

1. Vascularisation artérielle :

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis [5].

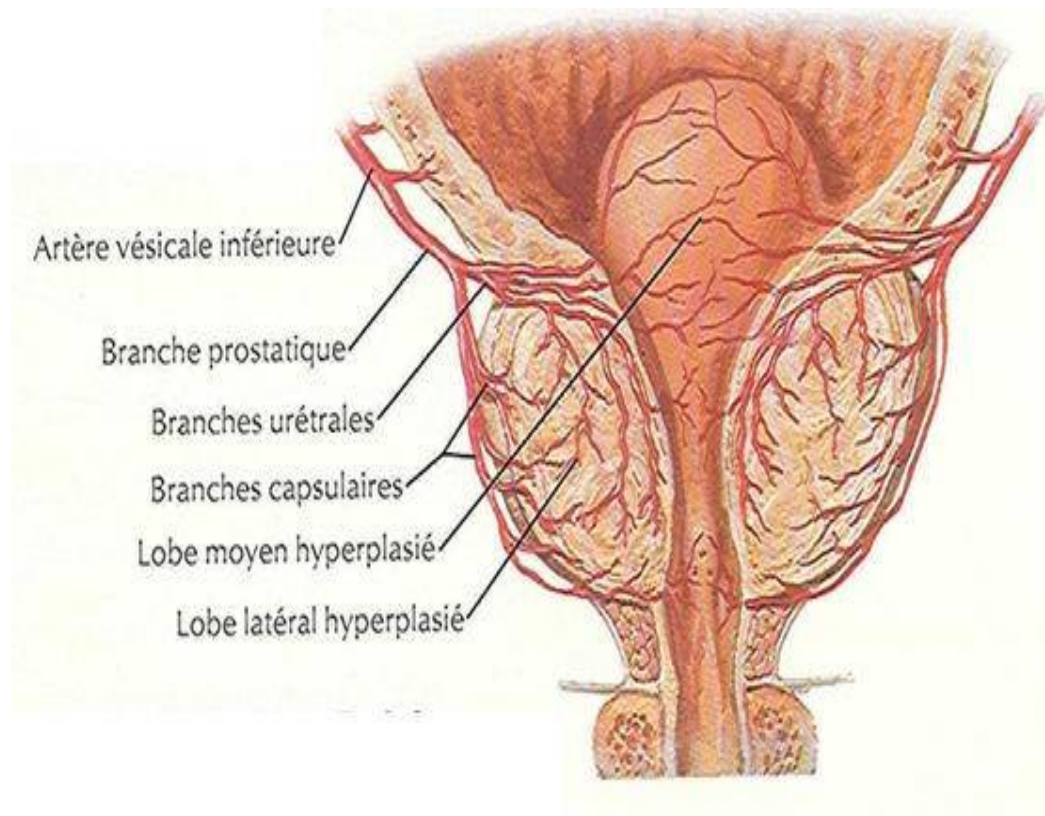


Figure 9 : Vascularisation artérielle de la prostate [10].

2. Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique

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

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

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

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

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

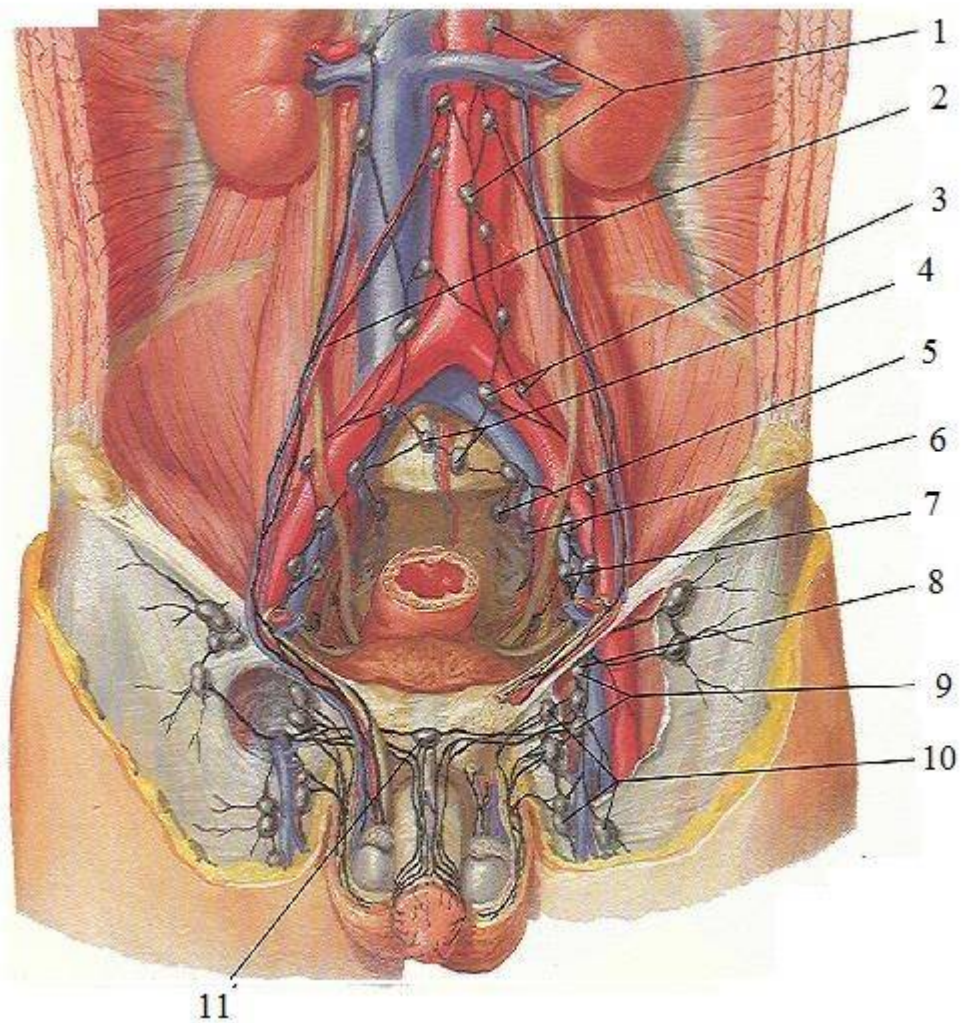


Figure 10 : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme (atlas anatomie) [11].

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

3. Innervation

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

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

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

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

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

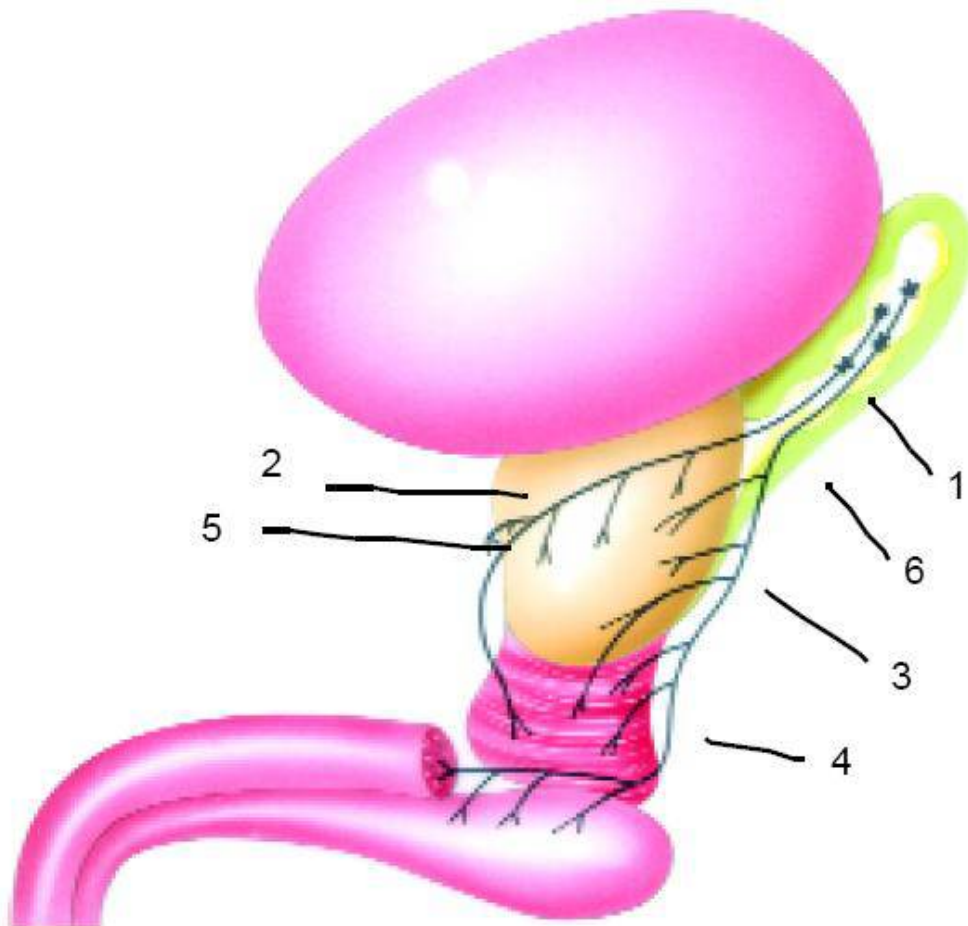


Figure11 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET) [11].

***Partie II :
Embryologie, histologie
et physiologie de la prostate***

I.RAPPEL EMBRYOLOGIQUE : [13]

Au 2^{ème} mois de la vie fœtale, les canaux de Wolff progressent vers le bas et rencontrent le futur urètre prostatique au niveau de ce qui deviendra le Verumontanum et qui sépare le segment proximal du segment distal. Chaque canal de Wolff émet un bourgeon qui devient la vésicule séminale. Puis de part et d'autre de ce bourgeon, il constitue le canal éjaculateur du côté médial, le déférent et l'ampoule déférentielle du côté latéral. Le mésenchyme entourant le canal de Wolff vient au contact du mésenchyme du sinus urogénital qui entoure le futur urètre prostatique et se différencie en tissus fibromusculaires formant le relief antérieur de la prostate et les sphincters péri urétraux.

Toutes les parois du sinus urogénital sont tapissées de bourgeons glandulaires qui vont se différencier sous l'influence du stroma.

***Au niveau de l'urètre distal :** Les bourgeons situés au niveau des canaux éjaculateurs prolifèrent et se différencient sous l'influence à la fois du mésenchyme Wolffien et du mésenchyme urogénital. Cette partie supérieure et postérieure de la prostate, correspond à la zone centrale de McNeil. Les bourgeons des faces postérieures et latérales de l'urètre distal, sous l'influence du seul mésenchyme urogénital, s'arborescent de façon considérable en arrière en bas et latéralement : cette zone postéro-inférieure est la zone périphérique de McNeil. Les glandes de la face antérieure se développent peu et forment un petit lobe antérieur, le plus souvent atrophié.

***Au niveau de l'urètre proximal** : les bourgeons qui s'abouchent juste au-dessus du Veru montanum s'arborisent en deux petits lobes para sagittaux. C'est la zone de transition de McNeil. Les bourgeons qui tapissent le reste de l'urètre proximal ne se développent pas et forment les glandes périurétrales d'Albarran.

Au total, les deux tiers de la prostate sont constitués de tissu glandulaire (zone centrale 25 %, zone périphérique 70 %, zone de transition 5 %), et l'autre tiers par des éléments fibromusculaires.

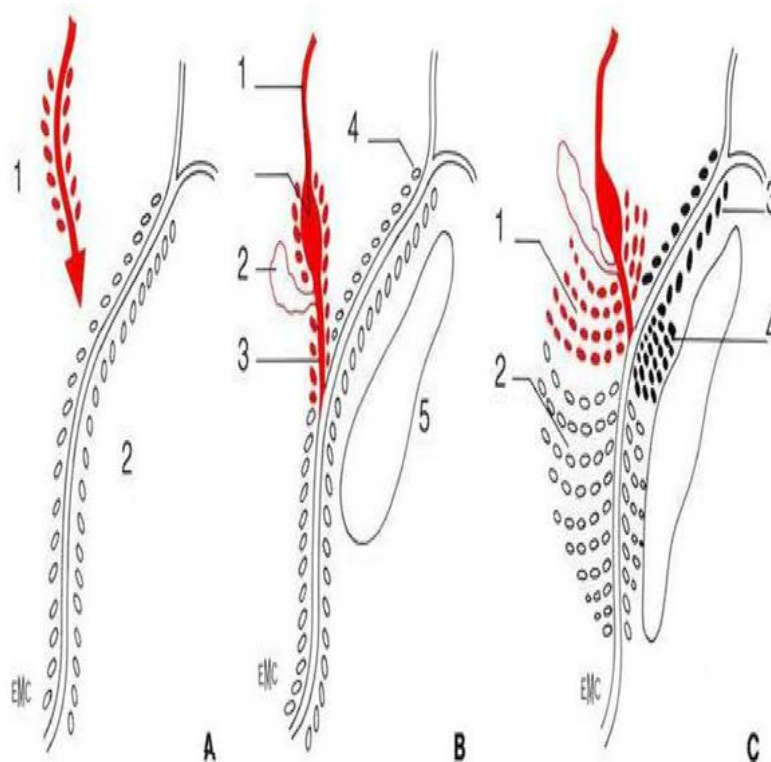


Figure 12 : embryologie de la prostate . A : le carrefour uro-génital ;1 :canal de wolf ; 2 : sinus urogénital. B :voies génitales , le stroma et le tissu fibromusculaire antérieur ;1 :déférent et ampoule déférentielle ;2 :vésicule séminale ;3 :canal éjaculateur ;4 :bourgeon glandulaire .C :prolifération des zones centrales ,périphériques et de transition ;1 :zone centrale ;2 :zone périphérique ;3 :glande périurétrale d'Albarran ;4 :zone de transition [14].

II.RAPPEL HISTOLOGIQUE :

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

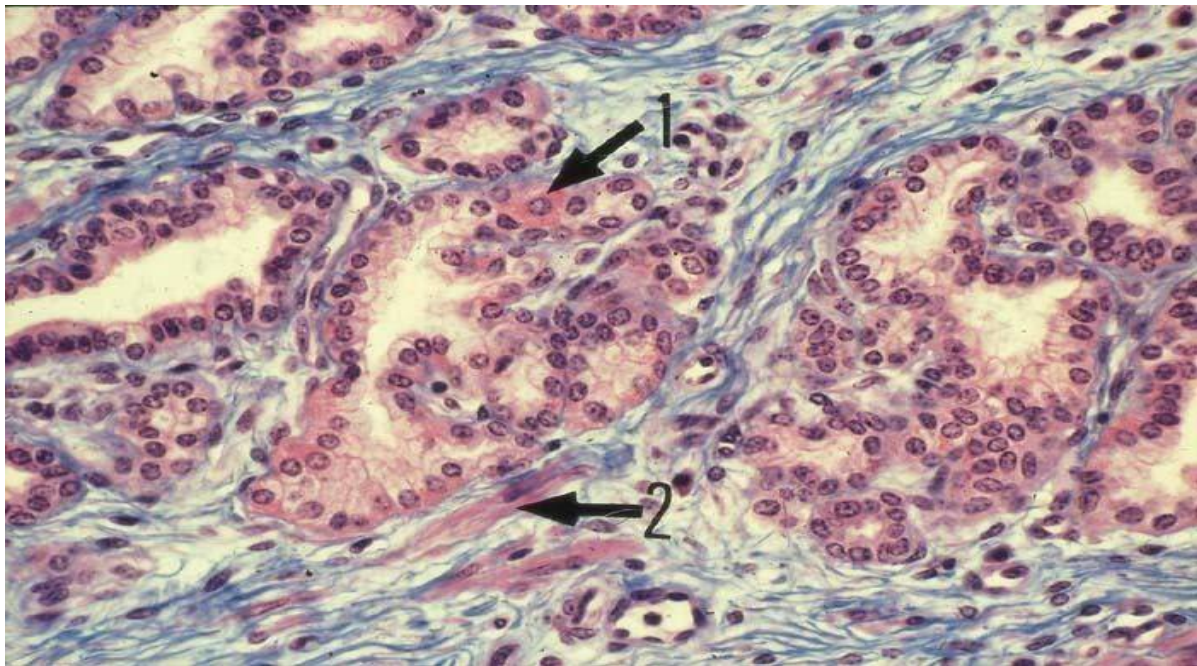


Figure13 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion[16].

La capsule prostatique : épaisse et blanchâtre, il s'agit du tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibro-élastique. Cette couche est absente au niveau de l'apex.

Les glandes prostatiques : environs 50 glandes tubulo-alvéolaires bordées par un épithélium bi-stratifié et qui possèdent chacune un canal excréteur qui s'ouvre dans l'urètre prostatique.

Le stroma myo-élastique : caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif, le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est le plus élevé dans la zone périphérique et de transition et il est faible dans la zone centrale.

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

*La zone centrale: les glandes sont grandes, tapissées d'un épithélium papillaire entouré d'un stroma peu dense, cette zone présente un stroma pauvre et n'est pas entourée de capsule, les fibres musculaires du stroma se continuent avec celle du fascia de denonvilliers.

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

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

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

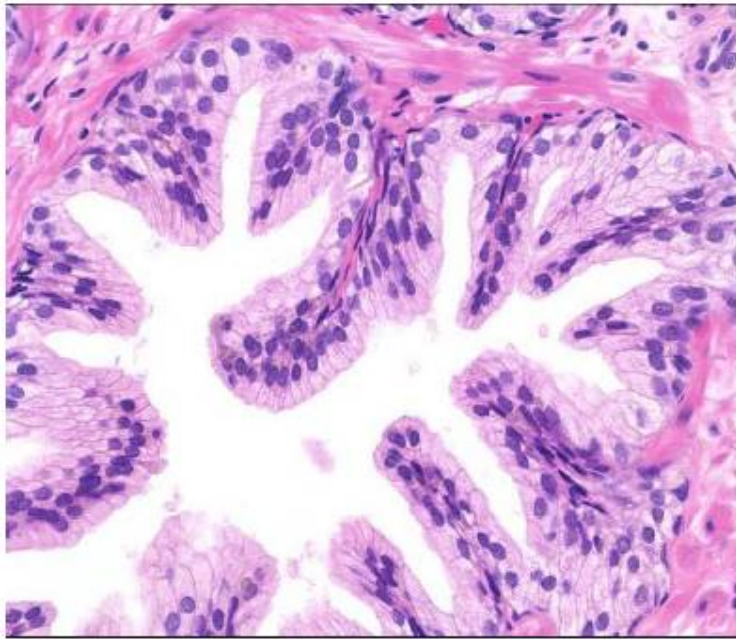


Figure 14 : Coupe transversale de la glande prostatique [16].

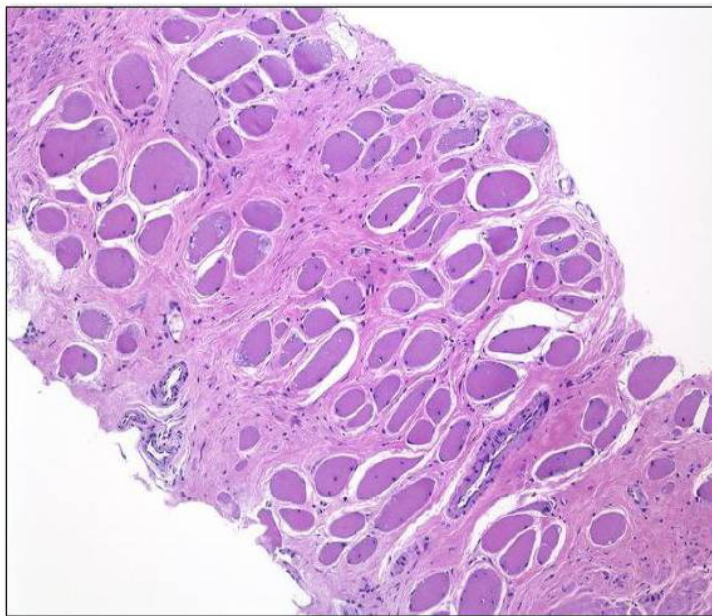


Figure 15 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate [16].

III. PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE :

Organe sexuel secondaire, la prostate est une glande exocrine qui secrète 60% du liquide séminal [17]. Les principaux composants sécrétés par la prostate sont :

- Antigène spécifique de la prostate PSA : [18]

Sa production est sous la dépendance des androgènes par l'intermédiaire de leurs récepteurs prostatiques.

➤ Origine du PSA :

Le PSA, protéine séminale mâle produite par la cellule épithéliale prostatique, de poids moléculaire 33 kD, appartenant au groupe des kallicréines. Initialement retrouvées en 1930 par l'équipe du docteur Frey dans les urines humaines, les kallicréines sont des protéines ayant des propriétés hypotensives.

Le gène du PSA est sous la dépendance des androgènes.

➤ Rôle physiologique du PSA

Produite par les glandes prostatiques, Le PSA est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal où il intervient dans la liquéfaction du sperme et facilite le déplacement des spermatozoïdes.

- Phosphatase acide prostatique : PAP
- Protéine de sécrétion prostatique (PSP 94)
- L'acide citrique, le zinc, la spermine, les prostaglandines, Albumine, alpha 1 acide glycoprotéine, alpha 2 glycoprotéine ; composés azotés

La prostate est également un lieu de prédilection pour la conversion de plusieurs hormones stéroïdiennes telle que la testostérone, le D4-androstenedione et les œstrogènes.

La croissance du tissu prostatique est hautement hormono-dépendante, sous contrôle des androgènes, et des œstrogènes à un moindre degré. Cette théorie de l'hormono-dépendance est ancienne, initialement suggérée par le fait qu'une castration entraînant une diminution des taux de testostérone permettait la régression des cancers.

Depuis, cette théorie a largement évolué avec la découverte du rôle essentiel de la DHT (5 α -Di hydro-testostérone) dans la cancérogenèse.

***Partie III :
Le cancer de la prostate***

I. EPIDEMIOLOGIE :

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

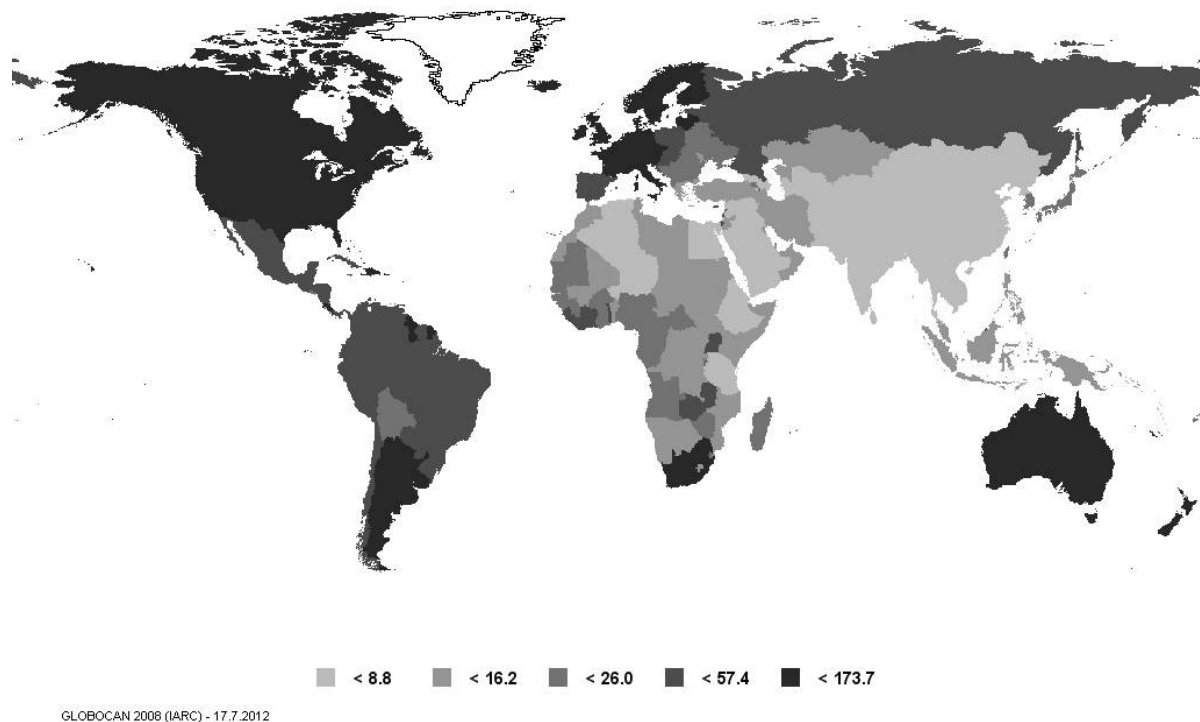


Figure 16: World age-standardized prostate cancer incidence by country
(rate per 100,000 men)[19].

A. Incidence :

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

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.

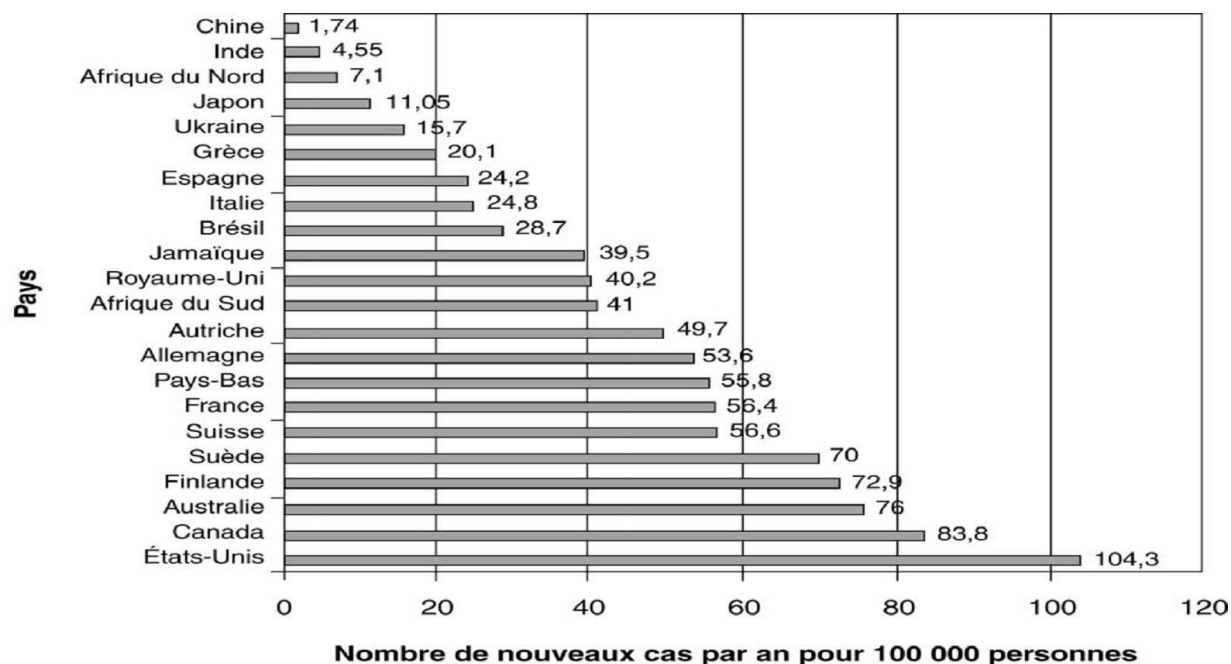


Figure 17 : Incidence standardisée pour l'âge du CaP
(année 2000) (<http://www-dep.iarc.fr>).

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

Ces variations géographiques sont dues en grande partie à l'accès facilité aux soins dans les pays développés et à la forte pratique de dépistage.

Actuellement, il est admis que le CaP est beaucoup plus fréquent chez la population de race noire. Une étude récente focalisée sur le profil épidémiologique de l'affection chez cette population a montré les résultats suivants : l'incidence dans L'Afrique subsaharienne est de 17.5/ 100000 variant entre 59.7/100000 en Afrique de sud et 5.1/100000 au Niger. Cette incidence est largement faible par rapport à l'incidence dans la population afro-américaine 159.6 / 100000 habitants ou dans les Caraïbes 71.1/100000 où deux pays présentait l'incidence la plus élevé dans le monde la Martinique 174 et les îles Barbade 140/100000 [20].

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

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

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

B. Age de survenue du cancer de la prostate :

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

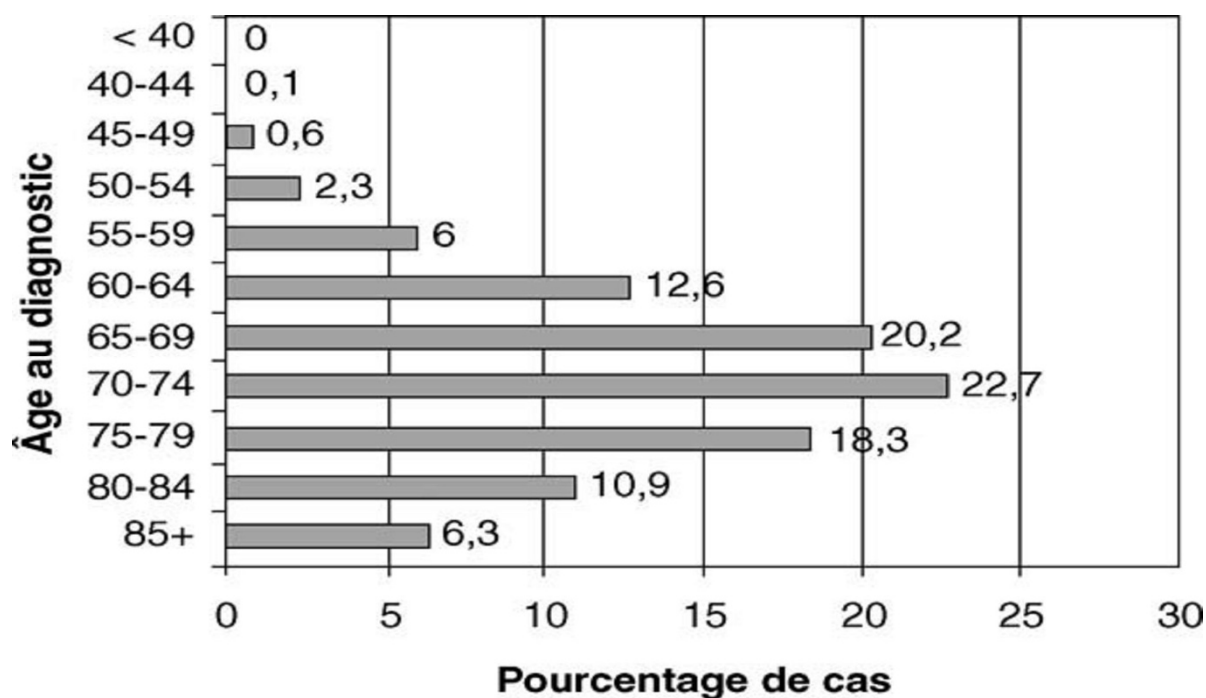


Figure 18 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge données SEER et NCI .

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

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

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

C. La mortalité :

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

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

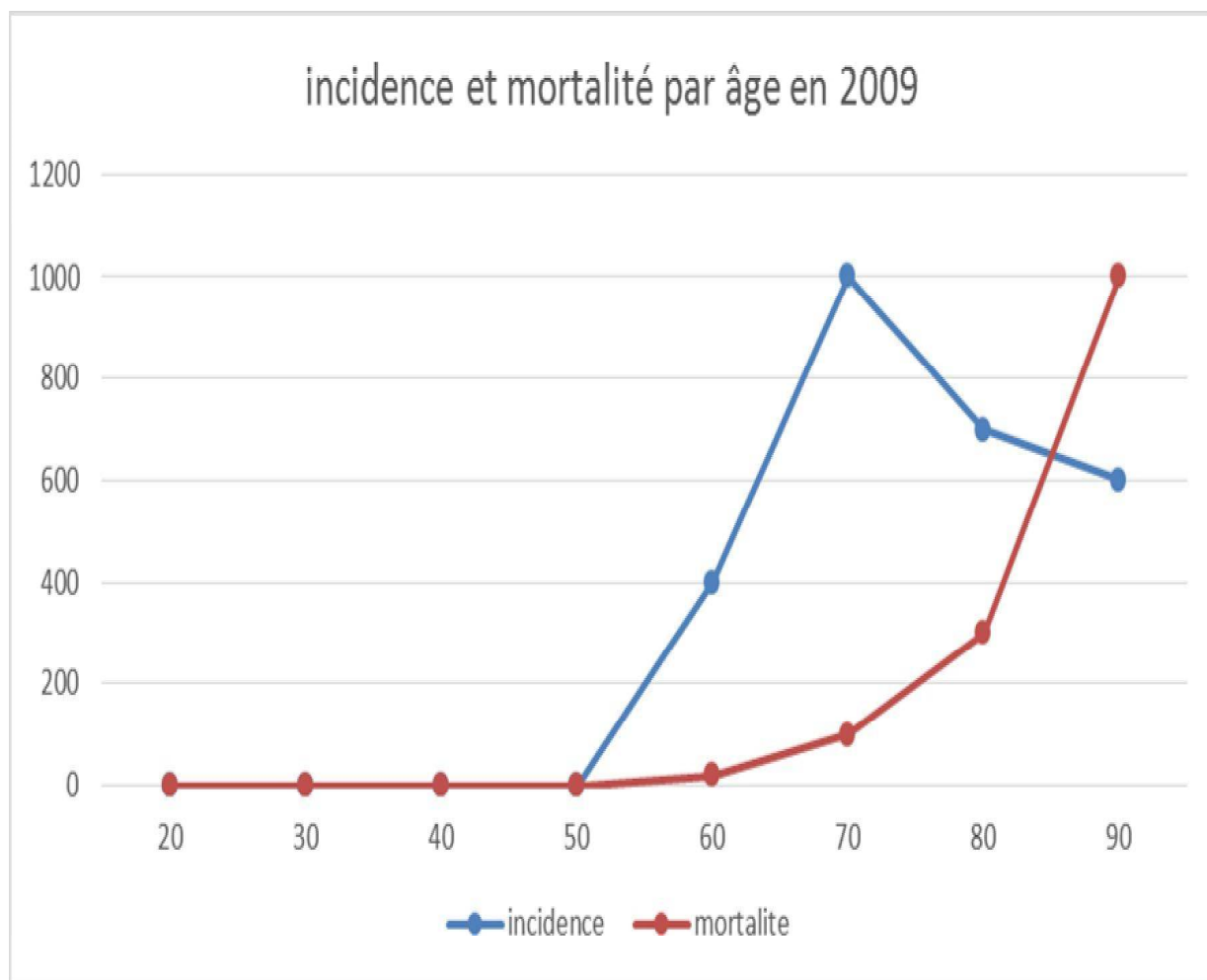


Figure19 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

D. Les facteurs de risque :

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

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

1. Les facteurs de risque établis :

a. L'âge :

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

b. Facteurs familiaux et hérédité : [29]

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

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

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

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

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

c. Facteurs hormonaux : les androgènes [18]

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

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

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

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

d. L'origine ethnique et géographique :

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

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

2 .Les facteurs de risque probable

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

a. Facteurs environnementaux :

Le cancer de la prostate répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié. Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type ostrogénique. 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 [30].

b. Aliments à risque :

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

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

3. Les facteurs protecteurs :

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

a. Polyphénols du thé vert :

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

b. Phyto-estrogènes :

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

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

c. 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 [36,37].

d. Sélénium :

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

e. Vitamine E :

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

II .DIAGNOSTIC :

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

A .Etude clinique :

1. Les signes fonctionnels :

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

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

2. Le toucher rectal :

Le toucher rectal doit être systématiquement réalisé même si le PSA est normal. Il permet de suspecter un cancer de la prostate de la zone périphérique. Il peut donc être normal. L'aspect de la glande est apprécié.

Il doit être recherché :

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

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

3 .L'examen clinique

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

- palpation des fosses lombaires (contact lombaire ?) ;
- œdème d'un des membres inférieurs ;
- examen neurologique.

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

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

B .Etude paraclinique :

1. Biologie

a. Dosage du PSA total sérique :

Le PSA est une protéine de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate puisque d'autres pathologies comme l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'inflammation ou l'infection vont modifier le taux sérique. La valeur normale du taux sérique du PSA est **inférieure** à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population tout âge confondu.

Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate et donc de l'âge il convient d'adapter le taux :

- < 3 ng/mL pour les hommes de 50 à 60 ans,
- < 4 ng/mL de 60 à 70 ans
- et de 5 ng/mL au-delà de 70 ans.

Une valeur du PSA supérieure à la normale doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées.

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

b. Rapport PSA libre/PSA total :

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

La réalisation de ce test est en seconde intention chez des patients ayant un PSA supérieur à la normale et chez qui une première série de biopsies a déjà été réalisée.

c. Cinétique du PSA : vitesse et temps de doublement

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT). La PSAV correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/ml/an. Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de PSAV > 0,75 ng/ml/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages.

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

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

d. PSA et index PHI :

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

L'index PHI intègre différents paramètres (taux de PSA total et libre) et la mesure du proPSA qui augmente en cas de cancer de la prostate [43]. Plus l'index PHI n'est élevé, plus le risque d'avoir un cancer de la prostate augmente. L'index PHI serait également corrélé à l'agressivité tumorale [44,45].

e. Densité du PSA :

Utilisée en cas de volume prostatique augmenté : il s'agit du rapport de la concentration du PSA par le volume prostatique retrouvé à l'échographie endorectale.

Un résultat supérieur à 0,15ng/ml/cm³ est évocateur du cancer.

f. Score PCA3 :

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

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

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

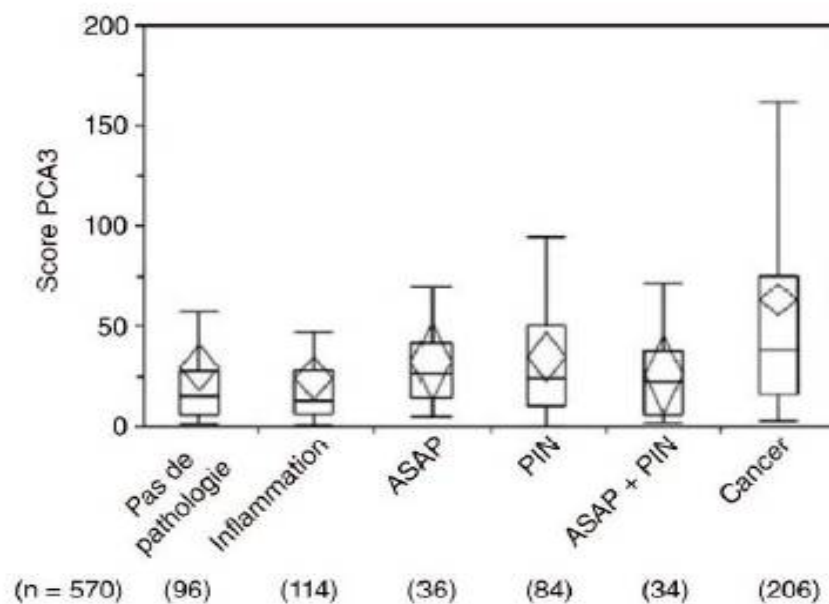


Figure20 : Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés .

2) Les biopsies de la prostate :

a. Indication :

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

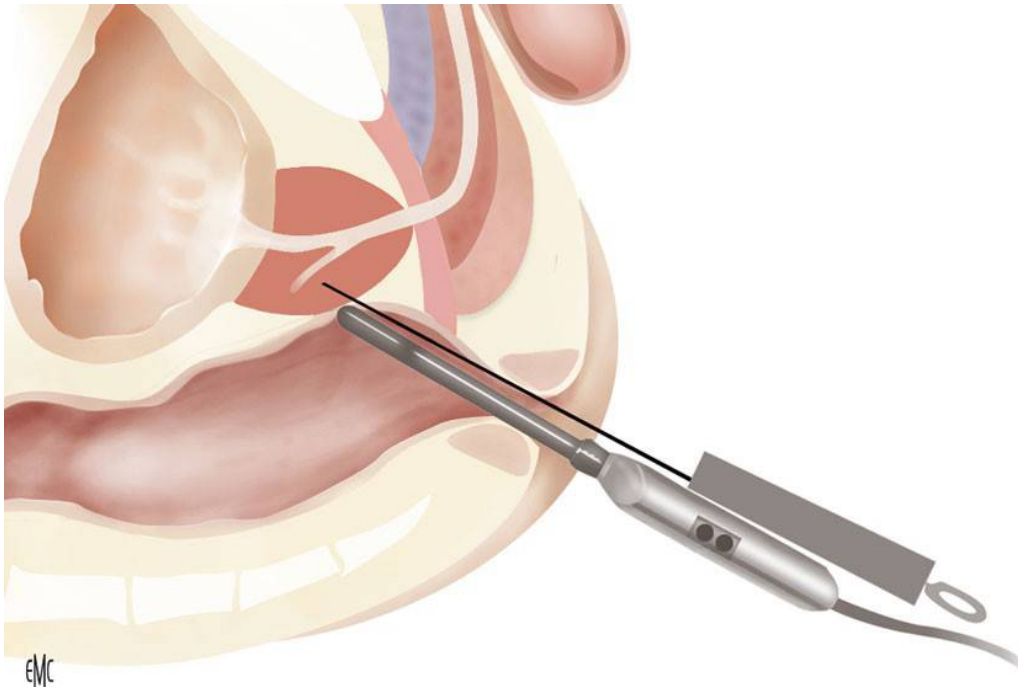


Figure 21 : Biopsies échoguidées par voie transrectale[48].

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

- le score de Gleason (degré de différenciation du cancer) ;
- le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées ;
- la longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies ;
- l'infiltration ou l'envahissement de la capsule et des espaces péri-prostatiques.

b. Modalités de réalisation :

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

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

Un ECBU est réalisé en cas d'antécédent ou de suspicion d'infection urinaire.

Les biopsies sont réalisées par échoguidage, par voie **transrectale**, sous anesthésie locale (ou rarement générale), sous **antibioprophylaxie** et après lavement rectal. (prise unique de fluoroquinolones de 2^{ème} génération (deux comprimés à 200 mg) par voie orale)

Le patient est en décubitus latéral gauche ou en position gynécologique, l'examen commence par un toucher rectal suivi d'un contrôle échographique afin de repérer la prostate en coupe sagittale et frontale et analyser son échostructure.

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

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



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

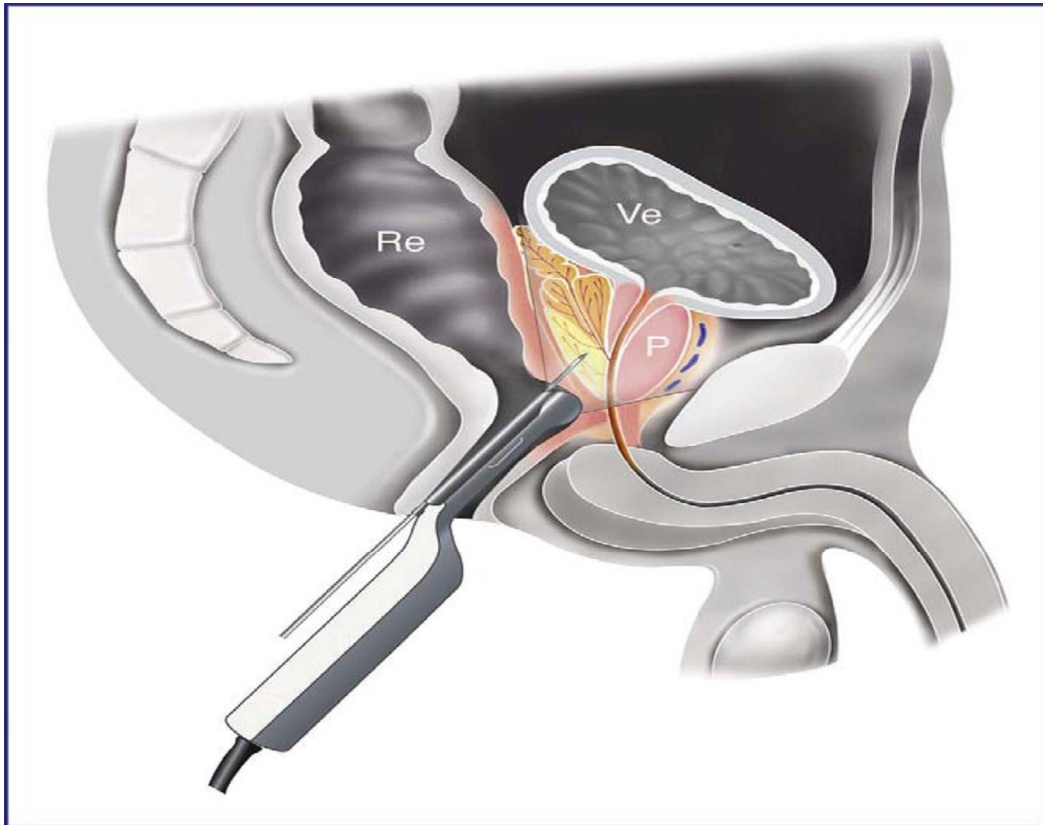


Figure 23 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une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

c. Schéma de la première série de biopsies :

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

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

d. Schéma de la deuxième série de biopsies : [41]

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

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

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

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

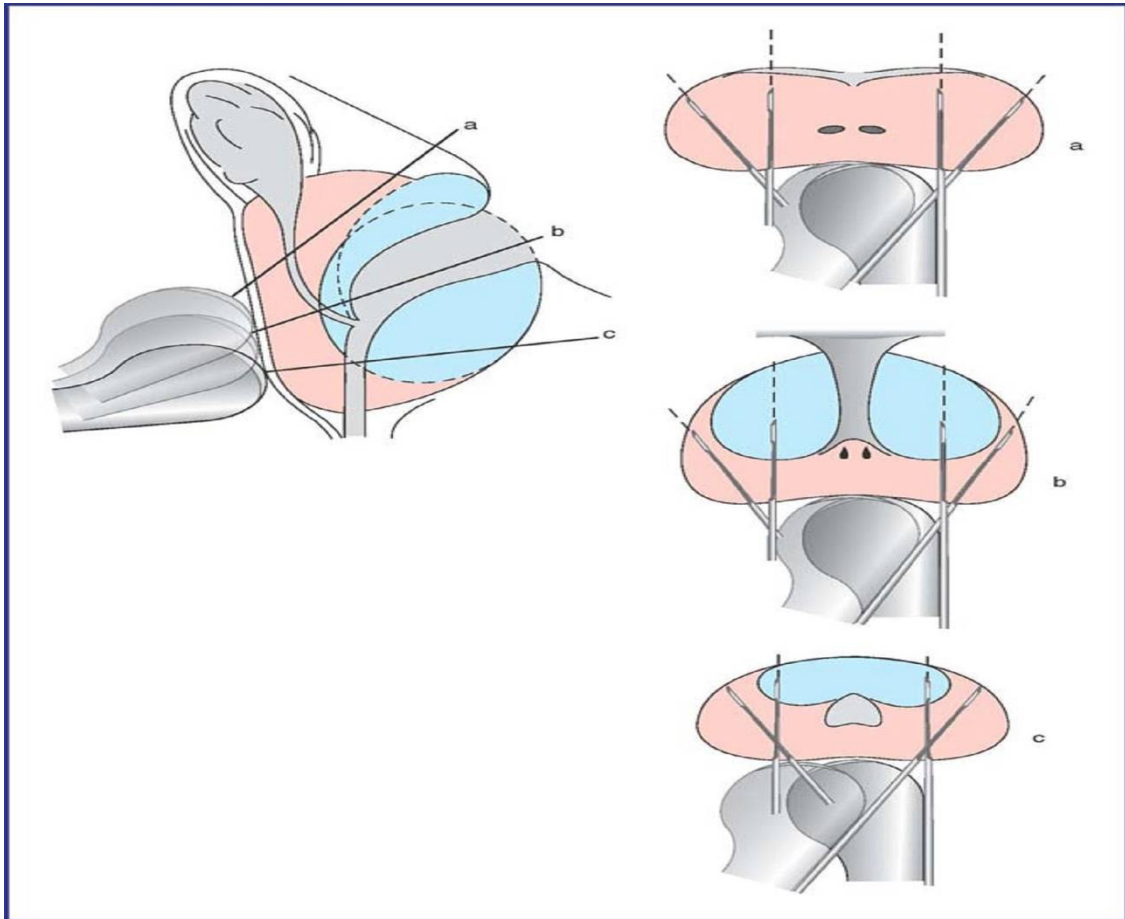


Figure 24 : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les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

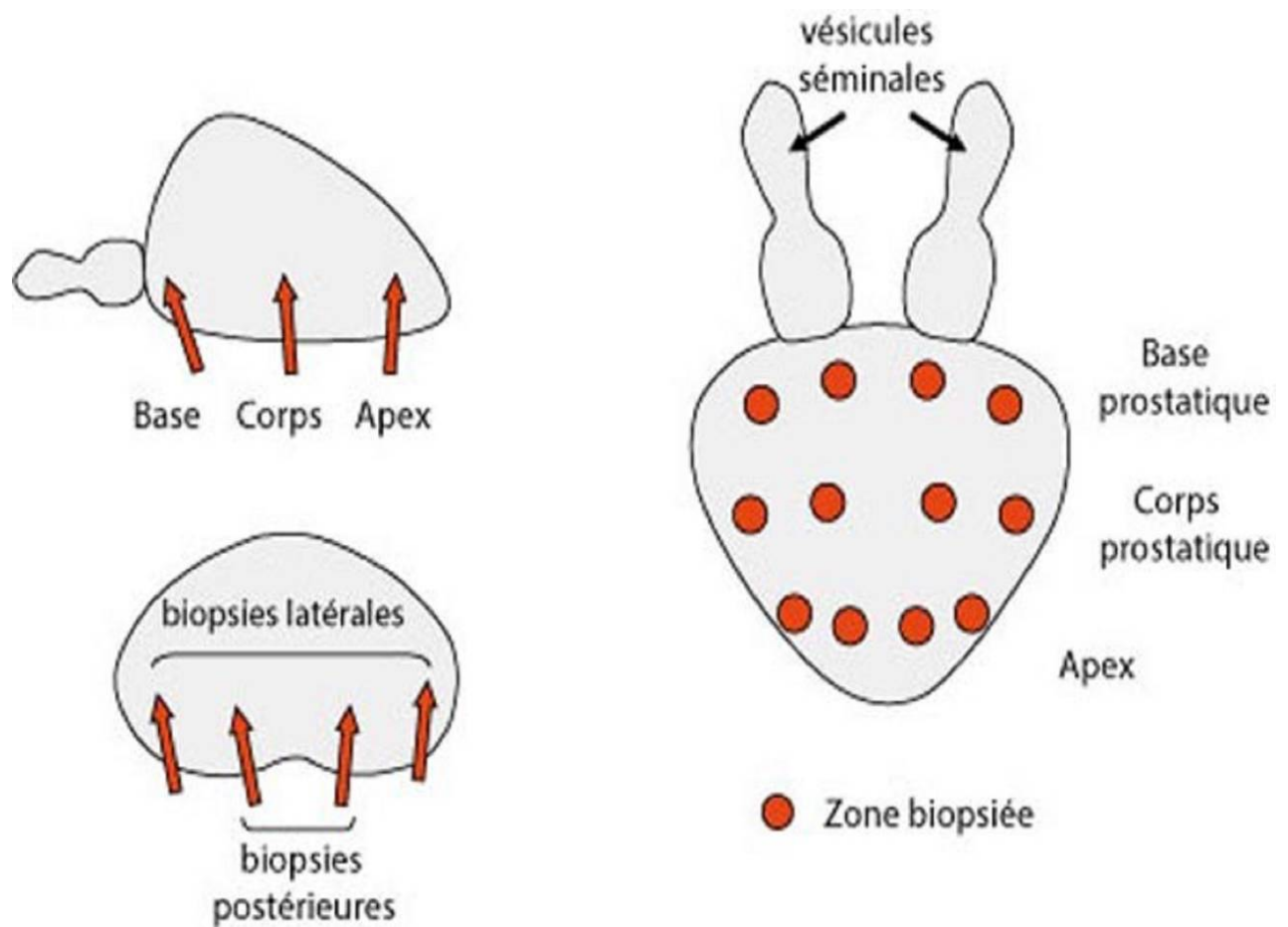


Figure 25 : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

e. Complications :

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

- rétention d'urine ;
- douleurs périnéales ;
- malaise vagal, hypotension ;
- prostatite aiguë (2 % des biopsies), septicémie, décès par choc septique
- complications hémorragiques (urétrorragie, rectorragie, hémospermie, hématurie) en particulier chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.

f. Résultats anatomopathologiques :

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

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

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

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

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

3. Résection trans-urétrale de la prostate

Parfois le diagnostic de cancer est posé fortuitement sur des copeaux de résection à l'occasion d'une résection endoscopique trans-urétrale d'un adénome prostatique ou encore sur pièce d'adénomectomie, le risque atteint 11% [50].

Dans ce cas, l'anatomopathologiste doit préciser le score de Gleason et le pourcentage de tissu tumoral.

C .Diagnostic positif :

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

D.Bilan d'extension :

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

La tumeur est ensuite classée selon la classification TNM.

1. Bilan d'extension clinique :

L'extension locale est appréciée par le TR . Il manque de précision et sous estime l'étendue des lésions. En effet, 50% des cancers estimés localisés au toucher rectal ont une extension extra prostatique.

Par contre l'extension locorégionale est assez clairement appréciée. Ainsi, une infiltration des vésicules séminales, de la base vésicale, du rectum, de l'apex prostatique, voire un blindage pelvien peuvent être précisés rien qu'à l'examen clinique [51] .

2 .Bilan d'extension paraclinique :

a. PSA :

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

b. Les biopsies prostatiques :

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

c .Imagerie :

c-1 .TDM abdomino-pelvienne :

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

c-2 .IRM :

➤ IRM pelvienne :

Son rôle essentiel est de diagnostiquer une extension extra capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries [53]. L'inflammation, l'hémorragie post biopsie et l'expérience de l'opérateur affectent négativement cette fiabilité. Alors que la spectroscopie en améliore le rendement en combinant l'imagerie à l'étude du métabolisme tissulaire.

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

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

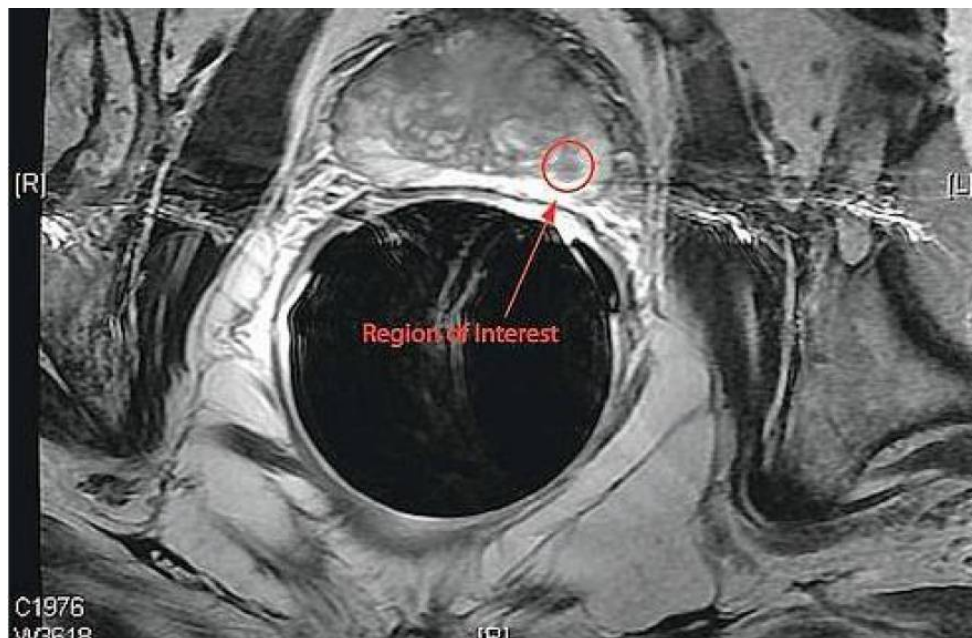


Figure 26 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite [53] .

➤ **L'IRM du squelette :**

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

En effet l'IRM est plus sensible à l'ostéoblastose avant qu'il ne soit perceptible à la scintigraphie. Et il permet aussi de mesurer la taille de la métastase et d'évaluer sa réponse au traitement.

Actuellement, il est admis qu'une IRM du rachis, du bassin et mi-fémur permet de faire le diagnostic de métastase osseuses dans 100% des cas.

c-3 .Scintigraphie osseuse :

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

c-4. PET-Scan à la choline :

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

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

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

E. Stadification tumorale :

Le cancer de la prostate peut être :

- ✓ Localisé ou intracapsulaire : au stade initial, les lésions intra glandulaires cancéreuses ou néoplasies intraépithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique ;
- ✓ Non localisé ou extra capsulaire : les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares) » [55].
- ✓ On distingue 4 stades différents de cancer de la prostate selon la classification internationale TNM avec :

- ✓ le cancer de la prostate localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique (T1/T2, N0,M0) ;
- ✓ Le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents ; sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance (T3/T4, N0-x, M0) ;
- ✓ Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne (tous T, cN1/pN1, M0) ;

Le cancer de la prostate métastatique, avec une (ou plusieurs) métastase(s) à distance (tous T, tous N, M1) [56].

1. Classification TNM 2010 :

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

a. Classification clinique : Classification TNM 2010(non modifiée en 2015) [57]

T : Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : Absence de tumeur

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

N : ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
- N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm(optionnel)

M : Métastases à distance

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

b. Classification anatomopathologique (pTNM) :

- pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins.
 - pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe.
 - pT2c : Atteinte des deux lobes.

- pT3 : extension extraprostatique
 - pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

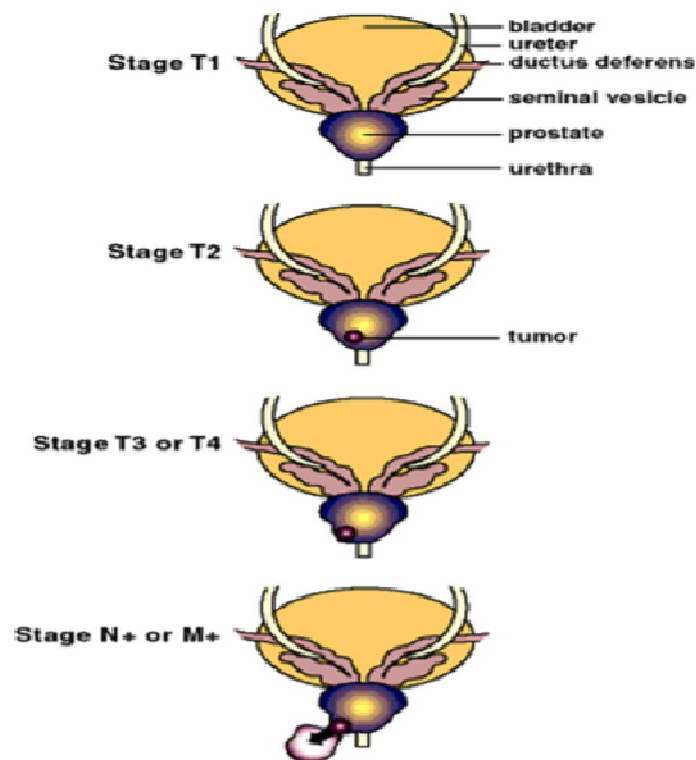


Figure 27 : Stade clinique .Stage = stade, bladder = vessie, ductus deferens = canal déférent, seminal vesicle = vésicule séminale, urethra = urètre

c. R : reliquat tumoral postopératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC à l'aide du symbole R. Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser). Il est alors précisé sur le compte rendu anatomopathologique la longueur de la marge, ce qui est un critère pronostique reconnu
- R2 : reliquat macroscopique

2. Classification de D'Amico :

D'Amico a ainsi proposé une classification des formes localisées de cancer de la prostate en fonction de leur risque évolutif. Cette classification fait référence aujourd'hui. Elle établit 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé.

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

- **risque faible** : PSA < 10 ng/mL **ET** score de Gleason ≤ 6 **ET** stade clinique T1c ou T2a.
- **risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
- **risque élevé** : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.

III. DEPISTAGE :

Le dépistage du cancer de la prostate a fait l'objet d'une nouvelle discussion en 2012 ; à la suite des résultats réactualisés et contradictoires des 2 grandes études randomisées PLCO cancer screening et ERSPC [58,59] et à la recommandation de l'USPSTF qui préconisait de ne plus recourir au dosage du PSA, en raison du risque de surdiagnostic et surtout de surtraitement [60].

En France, l'HAS a confirmé en 2010 qu'il n'y avait pas de justification à la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA qui reste actuellement non recommandé. En 2012, l'HAS a souligné l'absence d'intérêt démontré de la mise en œuvre d'un dépistage systématique organisé par dosage du PSA dans une population d'hommes considérés à haut risque, comme elle l'avait déjà signifiée pour la population générale [61].

L'AFU recommande une détection précoce individualisée du cancer de la prostate avec une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liés aux différentes stratégies de prise en charge avec pour objectif essentiel de ne pas méconnaître un cancer agressif. Cette position permet de limiter la détection du cancer de la prostate et la pratique des biopsies prostatiques aux hommes à risque de développer une maladie agressive au cours de leur vie [62]. La détection est fondée sur le toucher rectal et le dosage du PSA total chez les hommes sans poly pathologie à partir de 50 ans.

L'étude ERSPC sur le dépistage systématique du cancer par toucher rectal et PSA *versus* non-dépistage conclut en faveur du dépistage pour la réduction de la mortalité par cancer de la prostate et par réduction des formes métastatiques diagnostiquées. Comme le démontre la figure suivante, le bénéfice d'un dépistage s'exprime clairement au-delà de 10 ans de suivi.

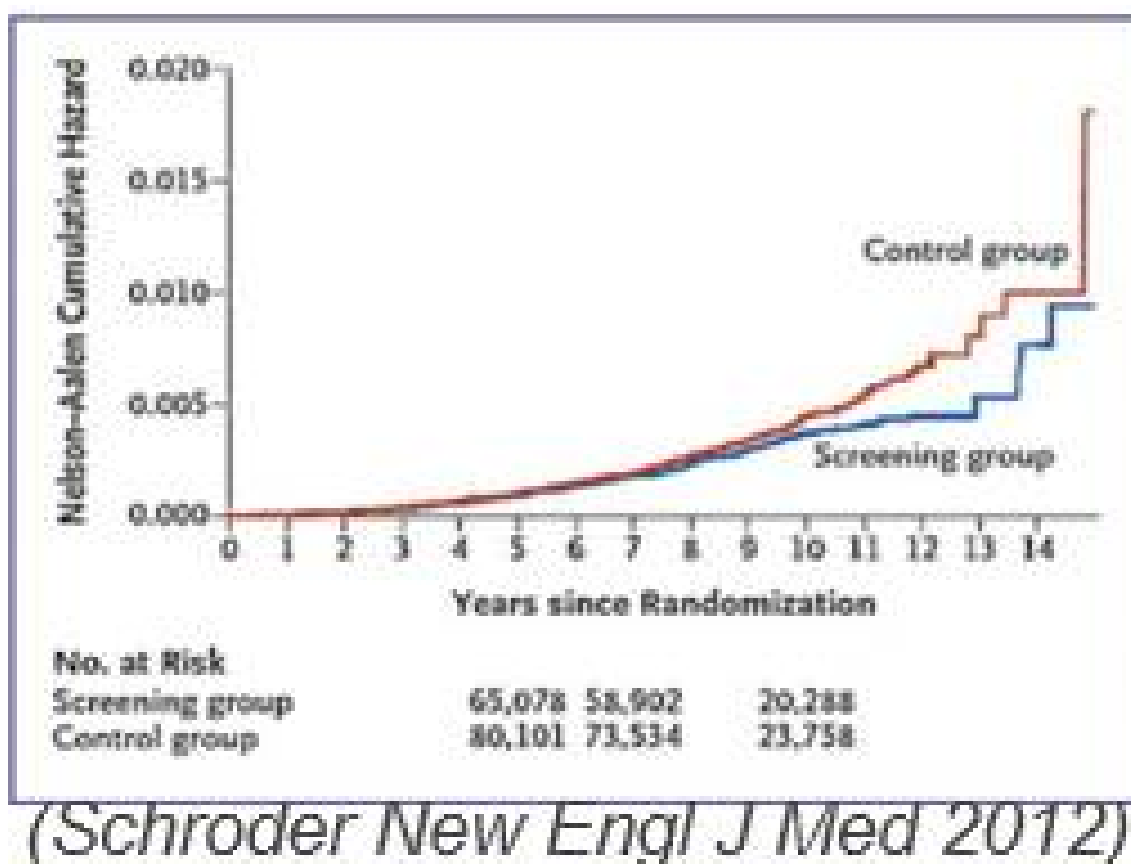


Figure 28 : Courbes de survie des hommes inclus dans un programme de dépistage européen (homme dépisté « screening group » randomisé contre non-dépisté « control group ») montrant un avantage au-delà de 10 ans de suivi.

L'EAU propose dans ses dernières recommandations [63] :

- de faire un premier dosage à 40-45 ans. Une valeur de $\text{PSA} \geq 1$ ng/ml à 45 ans et une valeur de $\text{PSA} \geq 2$ ng/ml à 60 ans sont associées à une augmentation significative du risque de mortalité spécifique et du risque de diagnostic de cancer de la prostate avancé ou métastatique même 25 ans après ce premier dosage. Il a été démontré que les hommes avec une valeur de $\text{PSA} \geq 2$ ng/ml à 60 ans avaient 26 fois plus de risque de mourir d'un cancer de la prostate ;
- d'adapter la fréquence de ce dosage en fonction de cette valeur initiale, avec un intervalle de 2 à 4 ans pour les hommes avec un $\text{PSA} \geq 1$ ng/ml à 45-59 ans et de 8 ans pour ceux avec un $\text{PSA} < 1$ ng/ml.

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

IV. PRINCIPES THERAPEUTIQUES : TRAITEMENT DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE

La décision d'un traitement ou d'une prise en charge du cancer de la prostate passe obligatoirement par une discussion au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire réunissant urologues, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes et onco-gériatres.

A. Prostatectomie radicale

La première PR pour cancer a été réalisé par voie périnéale en 1902. En 1945, Millin décrivait la voie d'abord rétropubienne de la prostate. Ce n'est qu'en 1983, soit 38 ans après, que Walsh a défini de manière beaucoup plus précise et reproductible les bases de cette chirurgie qui était restée jusqu'alors confidentielle et à très haut risque hémorragique [65].

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.

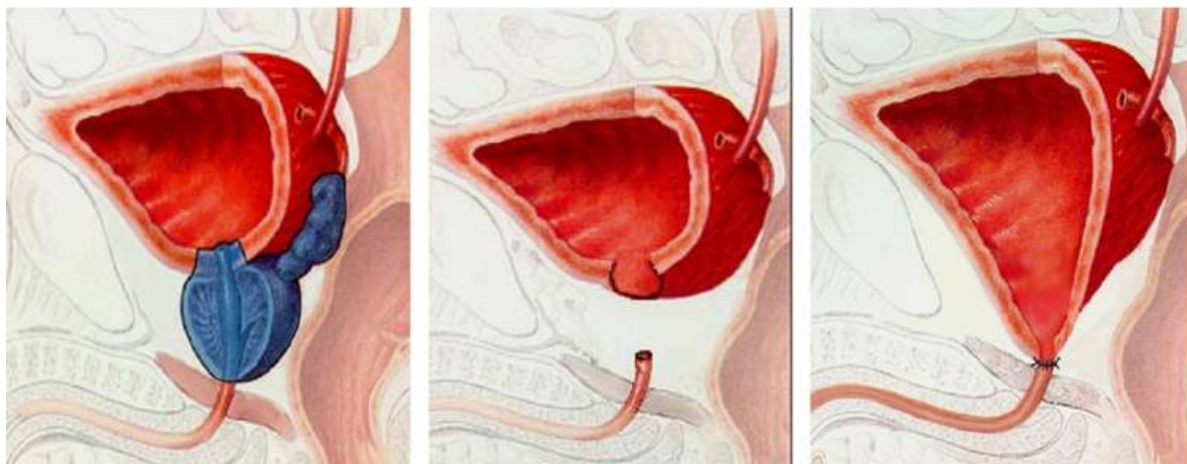


Figure 29 : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale .

Ce traitement curatif doit être proposé aux patients ayant un cancer de la prostate localisé ou localement avancé dans le cadre d'une prise en charge multimodale chez les patients dont l'espérance de vie est de plus de 10 ans et classiquement âgés de moins de 75 ans.

Au début de notre pratique, Chaque patient candidat à une PR pour cancer cliniquement localisé de la prostate était évalué systématiquement à l'aide d'une IRM pelvienne et une scintigraphie osseuse. Dans les dernières années la scintigraphie n'était demandée que chez les patients symptomatiques, ou présentant des signes de cancer à risque intermédiaire ou à haut risque.

Après une évaluation pré-anesthésique et une discussion collégiale du dossier par le staff du service, le patient est programmé.

Le patient est hospitalisé la veille de l'intervention et un nouvel examen clinique est réalisé et un bilan préopératoire est demandé (Groupage avec demande de sang, bilan d'hémostase, NFS et Ionogramme). Le patient aura une dernière discussion bilatérale avec son chirurgien afin de rediscuter pour une dernière fois le déroulement de l'intervention et de ses complications potentielles. Cette discussion est parfois décisive car elle permet dans de rares situations de voir le patient renoncer à la chirurgie ouverte et opter pour une autre modalité thérapeutique notamment la radiothérapie. Une préparation digestive du patient est habituellement pratiquée en préopératoire, ainsi qu'une douche et un rasage de la région pubienne.

Une fois dans la salle opératoire, le patients est pris en charge par les anesthésistes qui procèdent généralement à la mise en place d'une péridurale avant l'anesthésie générale. Le patient est alors installé en position d'hyperlordose légère grâce à un billot externe, qui est placé sous les fesses du patient afin d'ouvrir la région pelvienne et d'agrandir le champ opératoire **(Figure 30)**. Après un badigeonnage large à la Bétadine concentrée sur la région pubienne et étendu aux organes génitaux externes , les champs stériles de protection sont mis en place, permettant ainsi de placer une sonde vésicale à demeure de 16 ou 18 Ch **(Figure 31)**.



Figure 30 : Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal

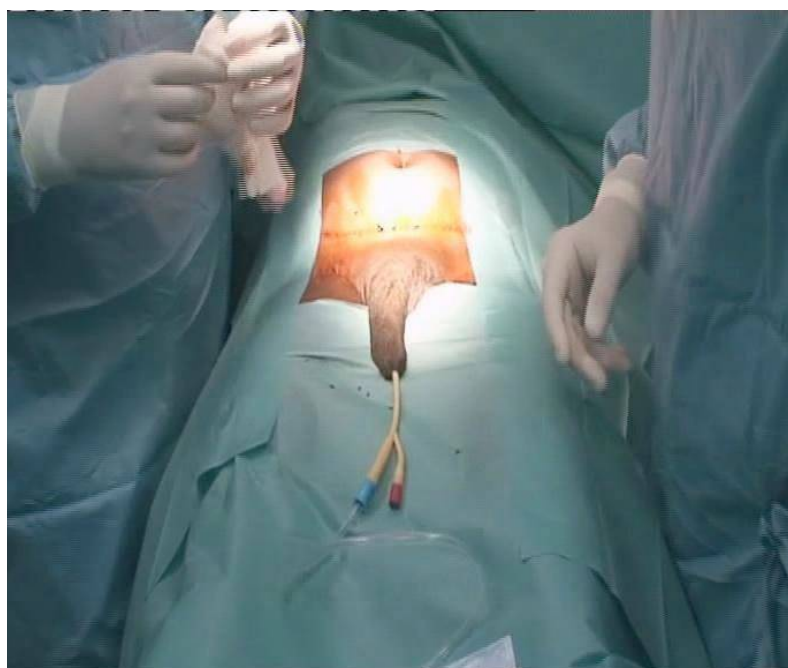


Figure 31 : Mise en place d'une sonde vésicale dans le champ opératoire en préopératoire

Une incision médiane sus-pubienne et sous ombilicale (**Figure 32**) permet d'exposer les deux muscles grands droits de l'abdomen et repérer la ligne blanche qui permet d'accéder à la loge vésicale et à l'espace sous péritonéal de Retzius, grâce à un décollement doux à la main et éventuellement à l'aide d'un tampon monté. L'exposition des veines iliaques externes latéralement à l'aide d'un écarteur autostatique et des valves de Leriche, permet d'aborder le premier temps opératoire qui consiste à réaliser une lymphadenectomie ilio-obturatrice des deux côtés (**figure 33**).



Figure 32 : incision pubienne sous ombilicale

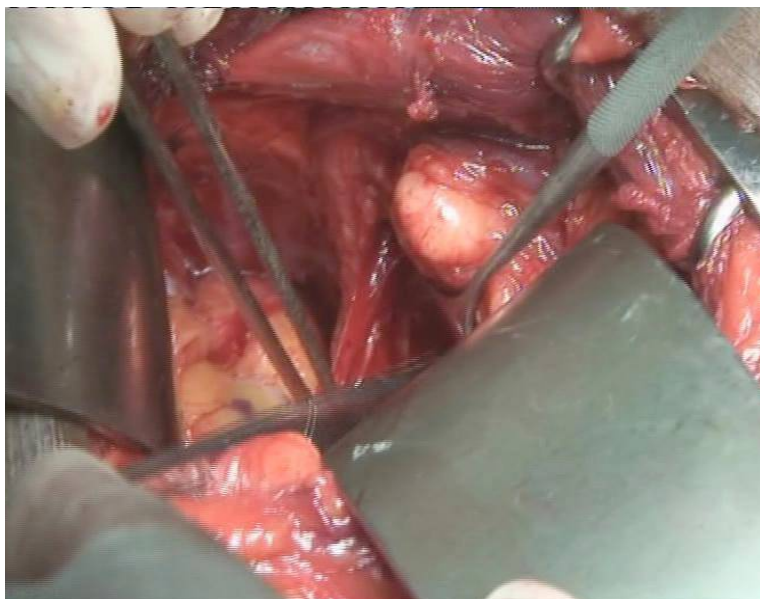


Figure 33 : Exposition des vaisseaux iliaques externes et de l'aponévrose pelvienne profonde

La lymphadenectomie ilio-obturatrice est réalisée systématiquement chez tous les patients avant PR.

Les dissections des lymphatiques pelviennes sont amorcées au ciseau par une moucheture du feuillet recouvrant la veine iliaque externe. On procède après au refoulement du feuillet épais cellulo-ganglionnaire situé au-dessous de la veine iliaque externe, au-dessus du nerf obturateur et en avant de l'artère hypogastrique (**Figure 34**). La lymphostase est réalisée au fur et à mesure soit par des clips métalliques soit par du fil résorbable 3.0.

Les limites et l'étendue du curage ganglionnaire pelvien varient en fonction du chirurgien et du stade clinique du cancer de la prostate. Dans la majorité des cas nous nous limitons à un curage ilio-obturateur standard qui se termine au niveau de la bifurcation iliaque primitive.

Le deuxième temps opératoire consistait à réaliser une incision latéro-prostatique des deux côtés sur le fascia endo-pelvien à distance de la prostate et le plus près possible des fibres du releveur de l'anus pour exposer l'apex prostatique et l'urètre.



Figure 34 : Tissu celluloganglionnaire ilio-obturateur

Les muscles releveurs de l'anus sont alors décollés et refoulés latéralement par un petit tampon monté pour libérer les faces latérales de la prostate et l'urètre. La dissection se fait au ciseau de Metzenbaum en évitant toute coagulation afin de préserver les bandelettes vasulo-nerveuses de la prostate qui sont très proches.

La section du plexus veineux de santorini commence par la réalisation d'un point en « X » large avec du fil résorbable 0 sur la face antérieure de la prostate pour contrôler le retour veineux. Une coagulation section des ligaments pubo-prostatiques latéraux permet de mieux exposer le plexus veineux dorsal de

Santorini. A l'aide d'un dissecteur à extrémité mousse, on passe un fil résorbable 0 pour prendre toute l'épaisseur du fascia pré-prostatique qui contient les branches constitutives du plexus veineux dorsal. La section du plexus de santorini est réalisée au bistouri électrique le plus près du point d'hémostase afin d'éviter d'éventuelles marges chirurgicales positives surtout au niveau de l'apex de la prostate.

Après le contrôle du plexus veineux de Santorini, on procède à la section de l'hémicirconférence urétrale antérieure au bistouri froid. La section à ce niveau est verticale, à 1 mm de l'apex de la prostate pour éviter toute marge chirurgicale et minimiser le risque de lésion du sphincter strié . On incise franchement jusqu'à la sonde urétrale. Les fibres musculaires striées sont de couleur rougeâtre et de consistance souple. Une section dans le tissu prostatique est facilement reconnue grâce à la consistance rigide et la couleur blanchâtre du tissu prostatique, poussant éventuellement à refaire la tranche de section.

La sonde urétrale est saisie par une pince de Bengolea et son extrémité distale introduite dans le champ opératoire. La section de la sonde est faite le plus loin possible au ciseau droit après avoir clampé son extrémité par une pince de JL Faure.

La section de l'hémi-circonférence postérieure de l'urètre est alors faite au bistouri froid. Lorsque le sphincter strié est sectionné, il se rétracte vers le plancher pelvien et laisse apparaître une lame fibreuse sur laquelle il s'insère, c'est le fascia de Denonvilliers. Une incision médiale transversale au bistouri électrique permet de passer entre les deux feuillets du fascia de Denonvilliers, entre prostate et rectum, pour aborder la face postérieure et les vésicules

séminales. La dissection au ciseau de Metzenbaum dans cet espace est généralement facile quand on est dans le bon plan, par contre elle devient très difficile dans le cas contraire.

Le temps opératoire suivant est très important pour les cas où une préservation des bandelettes neuro-vasculaire est envisagée. Les lames nerveuses longent les parois antérolatérales du rectum dans les lames sacro-recto-genito-pubiennes. Ce fascia latéro-prostatique, d'abord accolé au fascia prostatique sur toute la face latérale de la prostate, se sépare de ce dernier au niveau de l'angle postérolatéral, pour recouvrir la lame nerveuse. On évite donc d'exercer une traction importante sur la sonde pour exposer l'apex, et pour éviter le déchirement de la lame nerveuse qui est très fragile.

On procède d'abord par soulever ce fascia avec un dissecteur à pointe ultrafine, en commençant à quelques millimètres de l'apex, là où il s'individualise. Il est incisé secondairement aux ciseaux. Cette manœuvre est répétée plusieurs fois jusqu'à la base de la prostate, là où le fascia est beaucoup plus épais et presque toujours dédoublé. La libération de la face latérale de la prostate et de la vésicule séminale est réalisée de façon identique du côté controlatéral. Une pince à disséquer saisit la vésicule séminale recouverte du feuillet antérieur du Denonvilliers, et les ciseaux de Metzenbaum décollent progressivement cet espace intervésicoséminale en restant toujours au contact du plan séminale. De la même manière on procède à la dissection de la vésicule séminale controlatérale. Un dissecteur est ensuite introduit dans ce plan intervésicoséminale, permettant de laisser un lacs en repère qui va guider la section au niveau du col de la vessie surtout quand une préservation de celui-ci est envisagée. Le ballonnet de la sonde de Foley est refoulé vers le fond de la

vessie et la dissection est amorcée par la face latérale droite du col. La zone de section étant exposée par une légère traction sur les deux bouts du lacs et une reclinaison de la prostate d'un côté et de la vessie de l'autre par deux pinces de De Bakey, permet d'effectuer une section vésicoprostatique latérale à la pointe du bistouri électrique sur le lacs-guide tendu par l'opérateur. La muqueuse urétrale postérieure est incisée, et le lac tendu va guider la section en conservant *ad integrum* les fibres musculaires postérieures du col vésical. La traction de la prostate par la sonde de Foley permet d'exposer le bloc séminodéférentiel, recouvert du feuillet pré séminal du fascia de Denonvilliers, qu'il faut conserver au contact des vésicules Séminales.

L'examen de la pièce opératoire (**Figure 35**) enlevée est réalisé à ce temps, afin de vérifier la qualité macroscopique de l'exérèse, en portant une attention toute particulière à l'apex. La section doit être à distance du tissu glandulaire, et l'on doit pouvoir identifier l'extrémité du fascia de Denonvilliers.

En cas de préservation nerveuse, on vérifie systématiquement l'absence d'effraction capsulaire postérolatérale.

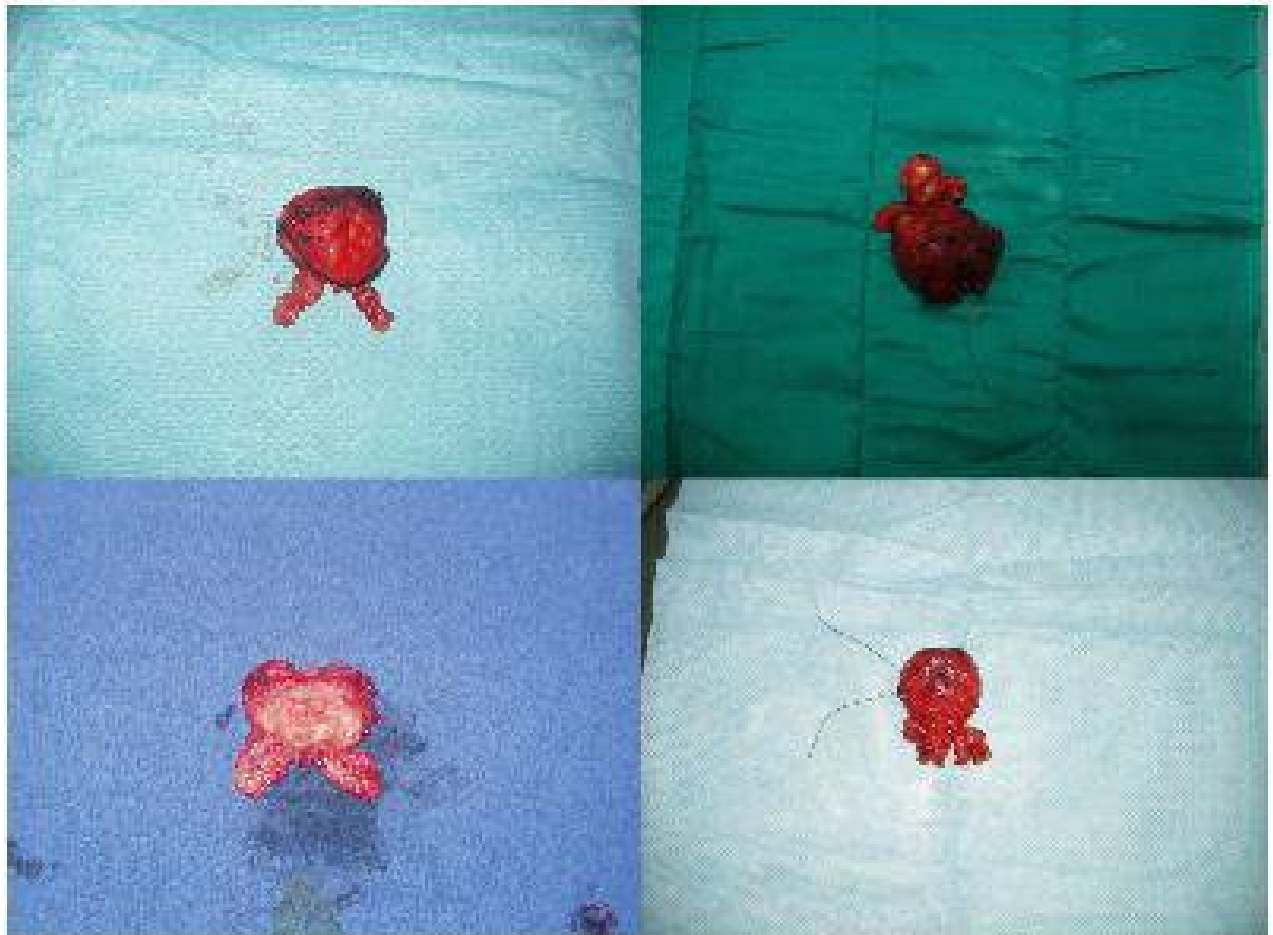


Figure 35 : Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale
Jusqu'à aujourd'hui la prostatectomie totale par laparotomie, reste la référence.

Ce geste opératoire efficace en terme carcinologique mais non indemne des effets secondaires multiples, surtout il supprime dans un grand nombre de cas la fonction de l'appareil génitale de l'homme avec une fréquence non négligeable de dysfonction érectile qui oscille entre 29% et 100% [66].

Les effets secondaires de la chirurgie sont :

- **incontinence urinaire** : fréquente après l'intervention chirurgicale, elle régresse dans les semaines ou les mois qui suivent ;
- **dysfonction érectile** : la récupération de l'érection après intervention chirurgicale dépend de la qualité des érections avant l'intervention, de la motivation du patient et de la conservation des bandelettes neuro-vasculaires ;
- **infertilité** et anéjaculation : elles sont constantes après cette intervention chirurgicale ;
- **sténose de l'anastomose vésico-urétrale** : rare, rapportée dans la littérature à 1 %.

Il convient d'ajouter les risques liés à l'anesthésie, de saignement, de transfusion, d'infection et de lésions des organes avoisinants (exceptionnelles).

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate peut être limité ou étendu en fonction du groupe à risque du cancer. Le curage ganglionnaire limité concerne le groupe ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral. Le curage ganglionnaire étendu associe au curage ilio-obturateur, un curage iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation iliaque. Le curage étendu est réservé aux patients ayant un cancer de risque intermédiaire et élevé, et permet

le doublement du nombre de ganglions prélevés (et identifiés). Il n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs de risque faible où ce taux est estimé à moins de 7 % [67,68]. En cas de curage étendu, le risque de complications est évalué entre 2 % et 51 % [69]. Si l'existence de plus de deux adénopathies semble être un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'effraction capsulaire ganglionnaire, le rôle thérapeutique du curage sur la survie sans progression biologique et sur la survie spécifique est controversé [69,70,71].

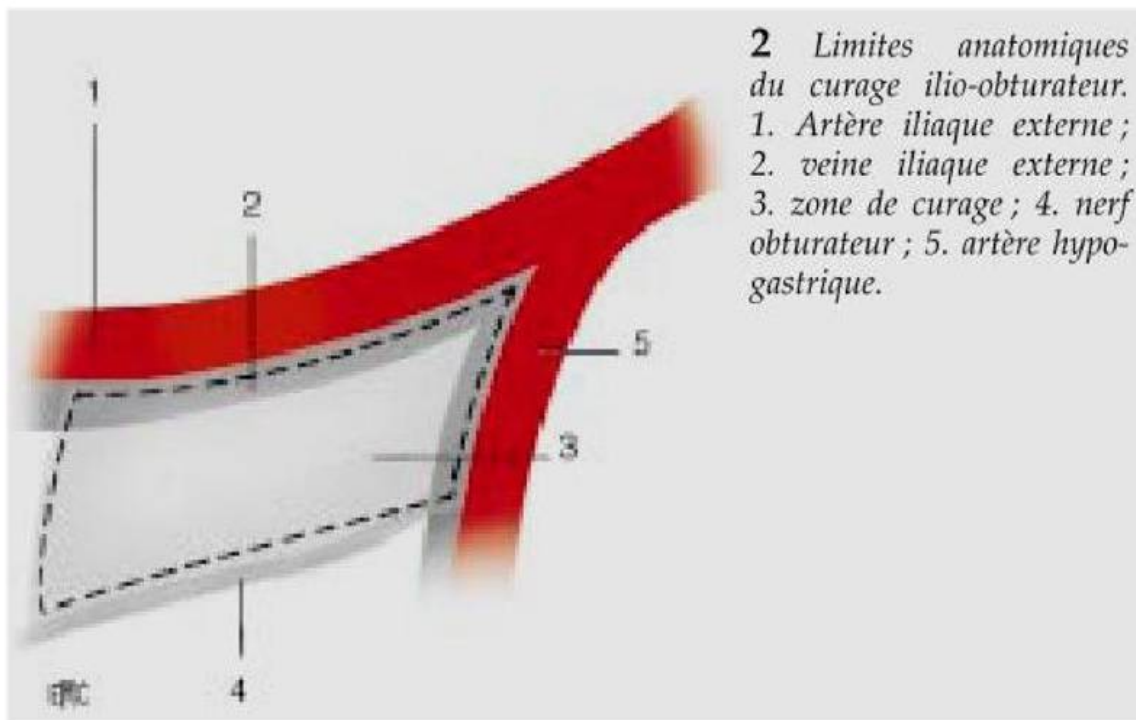


Figure 36 : limites anatomiques du curage ganglionnaire.

B. Traitement à base de radiothérapie :

1. Radiothérapie adjuvante à la prostatectomie radicale

Le risque de récurrence biochimique après prostatectomie locale est de 15 à 40% [72]. Ce qui justifie le recours au traitement adjuvant. Ce risque est parfaitement évalué par la classification d'Amico, qui permet de sélectionner au mieux les patients à risque.

Le choix du traitement dépend du type de récurrence suspectée, locale nécessitant la radiothérapie ou à distance faisant appel à l'hormonothérapie (figure 37).

Ainsi, en cas de risque local, la radiothérapie a démontré son intérêt en terme de diminution du risque de la récurrence biologique [73].

	Récurrence locale	Récurrence générale
Score de Gleason	≤ 7	> 7
Marges chirurgicales	positives	négatives
Atteinte des vésicules séminales	non	oui
Envahissement ganglionnaire	non	oui
Durée entre prostatectomie et récurrence	> 12 mois	< 12 mois
Vélocité du PSA	$< 0,75$ ng/ml/an	$> 0,75$ ng/ml/an
Temps de doublement du PSA	> 10 mois	< 6 mois

Figure37 : les critères prédictifs de type de récurrence selon Jhaveri et Al [74] .

2. La radiothérapie externe à visée curative en première intention :

Trois essais prospectifs randomisés, l'étude du SWOG 8794 [75], l'étude de l'EORTC 22 911 [76] et l'étude de l'AROW 9602 [77], concluent à l'efficacité de la radiothérapie curative dans le groupe intermédiaire de D'Amico.

La radiothérapie consiste en l'irradiation guidée par l'image de la loge prostatique par une dose de 76–78 Gy. Il s'agit aussi d'un traitement curateur. Elle est aujourd'hui utilisée selon une technique **conformationnelle tridimensionnelle**, et a pour but de diminuer les effets secondaires liés à l'irradiation des organes adjacents.

Les patients peuvent cependant se plaindre de :

- cystite radique ;
- rectite radique ;
- sténose urétrale ;
- dysfonction érectile ;
- tumeur radio-induite avec un risque relatif de 1,5 pour le cancer du rectum ou de la vessie.

Les contre-indications regroupent les **antécédents d'irradiation pelvienne antérieure** ou de **maladie inflammatoire rectale**.

▪ Association radiothérapie et hormonothérapie :

Ce traitement est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs à haut risque. Les résultats de ce traitement combiné sont supérieurs à

ceux de la radiothérapie isolée [51]. L'intérêt de l'escalade de dose au-delà de 75 Gy a été démontré dans le cas des cancers à haut risque. Cependant, la morbidité de la radiothérapie est accrue en cas d'escalade de dose. Les études RTOG 94-13 et GETUG 01, n'ont pas montré d'avantage significatif en terme de survie sans récurrence biochimique en cas d'irradiation pelvienne par rapport à l'irradiation de l'aire prostatique seule.

Les modalités de l'hormonothérapie (blocage androgénique complet ou non) ne sont pas encore parfaitement définies. Le traitement hormonal doit être débuté au minimum 1 mois avant le début de l'irradiation et prescrit pendant une durée de 2 ans minimum. [76,77]

▪ **Hormonothérapie immédiate isolée :**

L'hormonothérapie isolée peut être utilisée dans les cancers de la prostate à haut risque. Ce traitement doit être réservé aux patients âgés ou dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans. Dans les études de Aus G et al. et du Medical Research Council Trial, l'hormonothérapie immédiate a été associée à une meilleure survie qu'un traitement différé [78,79]. Le traitement par agoniste de la LH-RH peut être associé à un anti-androgène pour réaliser un blocage androgénique complet pour un bénéfice significatif mais minime (3,5% de survie supplémentaire à 5 ans) [80]. En revanche, par consensus, le traitement par anti-androgène seul n'est pas validé car ses résultats à long terme sont méconnus.

▪ **Association radiothérapie externe et curiethérapie à l'iode 125**

La curiethérapie de bas débit de dose (BDD) à l'iode 125 est une technique de traitement des cancers de la prostate consistant à implanter directement dans

la prostate des sources radioactives d'iode 125 ou de palladium (Pd). La position des sources est définie sur une reconstruction en 3D de la prostate à partir des coupes échographiques. L'irradiation est donc délivrée directement dans la prostate, avec une grande précision, ce qui permet d'éviter de toucher les organes avoisinants et d'administrer des doses plus élevées qu'en radiothérapie externe.

En France, les indications de curiethérapie de la prostate sont limitées aux cancers de risque intermédiaire. Dans d'autres pays, notamment aux États-Unis, elle a aussi été développée en association avec une irradiation externe dans les cancers à haut risque.. L'objectif est de combiner la capacité de la radiothérapie externe à traiter une éventuelle extension extracapsulaire de la tumeur et/ou une atteinte des vésicules séminales avec la capacité de la curiethérapie à délivrer, au sein de la prostate, des doses d'irradiation plus élevées qu'en radiothérapie externe exclusive.

Dans l'ensemble de ces études, les taux de survie sans récurrence biologique sont particulièrement élevés: 86% à 96% à 5ans, 92% à 8-10ans, et encore de 80 à 87 % à 14-15 ans. Toutes ces études sont en faveur de taux de contrôle biologique nettement supérieurs à ceux qui sont observés avec une radiothérapie externe exclusive, et cela de manière durable dans le temps au vu des résultats qui sont publiés après 14 à 15 ans de suivi. Ces résultats semblent en faveur d'une supériorité de l'effet dose recherché avec l'association radiothérapie externe et curiethérapie par rapport à la radiothérapie externe sur le contrôle biologique du PSA. Cependant, à ce jour, aucune étude randomisée n'a comparé les 2 approches thérapeutiques.

Seule, une méta-analyse a tenté une comparaison des 2 traitements sans pouvoir mettre en évidence de différence. Toutefois, l'analyse était rendue difficile par des définitions de récidives biologiques variables d'une étude à l'autre. Les auteurs encourageaient la réalisation d'une étude randomisée de phase III.

▪ **Place de l'association radiothérapie externe et curiethérapie à l'Iridium**

La curiethérapie à haut débit de dose (HDD) est une technique fondée sur l'implantation transitoire dans la prostate d'aiguilles vectrices (ou de cathéters en plastique) dans lesquelles circule une source radioactive miniaturisée HDD sous le contrôle d'un logiciel dédié. L'implantation des aiguilles, guidée par une sonde échographique endorectale, a lieu par voie périnéale sous anesthésie générale ou péridurale (rachi-anesthésie) par l'intermédiaire d'une grille de repérage rigide. Un plan de traitement virtuel respectant les contraintes dosimétriques pour le volume cible prostatique et pour les organes sains (urètre et rectum) est proposé en temps réel. Après optimisation de la distribution de la dose et approbation du plan, les aiguilles (ou les cathéters) intraprostatiques sont connectées au projecteur de source par des tubes de transfert. Quand le traitement est lancé, la source radioactive d'iridium 192 avance pas à pas dans chaque aiguille sous le contrôle d'un logiciel dédié et se positionne de manière automatique à l'endroit prévu dans la cible prostatique : l'irradiation est donc temporaire et ne dure que quelques minutes, selon l'activité de la source utilisée. À la fin de l'irradiation, la source rentre dans le projecteur et les aiguilles sont retirées avec une radioprotection complète du personnel.

De nombreuses études ont été publiées décrivant différentes expériences d'association de la curiethérapie HDD avec de la radiothérapie externe dans le traitement des cancers de la prostate à haut risque.

Les taux de survie sans récurrence biologique sont similaires à ceux observés avec l'iode 125. Ainsi, les taux à 5 ans sont de 88 % à 96 %, et à 10 ans de 82 % à 87 %.

Dans la méta-analyse de B.R. Pieters et al., un bénéfice en survie globale et sans récurrence est retrouvé en faveur de l'association radiothérapie externe plus curiethérapie HDD par rapport à la radiothérapie externe exclusive. Les taux de toxicités urinaires et rectales sont similaires à ceux observés avec curiethérapie à l'iode 125

▪ **Perspective d'évolution de la prise en charge des cancers de la prostate à haut risque**

Plusieurs études randomisées ont démontré le bénéfice d'une augmentation de la dose d'irradiation à 78-80 Gy pour les cancers de la prostate de risque élevé. Le bénéfice de l'association d'une hormonothérapie à la radiothérapie a été observé, mais pour une dose totale d'irradiation de 70 Gy. Le bénéfice de cette association pour une dose plus élevée de l'ordre de 78 à 80 Gy reste à démontrer.

▪ **Étude GETUG 14**

L'étude GETUG 14 avait pour objectif d'évaluer si l'apport d'une hormonothérapie persiste lorsque la dose d'irradiation est augmentée de 70 Gy à 80 Gy. Trois cent cinquante patients ont été randomisés entre une radiothérapie exclusive à 80 Gy et la même radiothérapie associée à une hormonothérapie de courte durée (6 mois). Les inclusions dans cette étude sont terminées et les résultats sont attendus.

▪ **Étude RTOG 0815**

Il s'agit d'une étude randomisée qui propose, comme l'étude GETUG 14, de comparer une augmentation de dose d'irradiation seule ou associée à une hormono- thérapie courte de 6 mois. Cette augmentation de la dose d'irradiation peut être réalisée en radiothérapie exclusive (79,2 Gy avec 1,8 Gy par fraction) ou dans le cadre d'une association radiothérapie externe et curiethérapie en boost à l'iode 125 (110 Gy), au palladium 103 (100 Gy) ou à l'iridium 192 ($2 \times 10,5$ Gy). Cette étude est actuellement en cours d'inclusion.

Si les résultats de l'association radiothérapie externe et boost de curiethérapie semblent encourageants et peut-être supérieurs à une radiothérapie exclusive, aucune étude randomisée n'a comparé les 2 modalités thérapeutiques.

▪ **Étude GETUG P05**

Dans le cadre du GETUG, une étude de phase III randomisée sera prochainement débutée. Elle comparera, dans une population de patients atteints d'un cancer de la prostate de stade élevé, une irradiation externe à la dose optimale de 80 Gy en 40 séances avec une association radiothérapie externe à 46 Gy associée à un boost en curiethérapie réalisé soit en BDD avec de l'iode 125 (110 Gy), soit en HDD (14 Gy). L'objectif principal sera de définir s'il existe une amélioration significative de la survie sans récurrence biologique lorsqu'une curiethérapie est associée à la radiothérapie externe.

▪ Abstention-surveillance

Parmi les cancers à haut risque, seuls ceux de bas grade (absence de grade 4-5 de Gleason sur les biopsies) peuvent être éventuellement pris en charge de cette façon si le patient est asymptomatique et a une espérance de vie inférieure à 5 ans [81].

Au total la prise en charge du cancer de la prostate à haut risque nécessite de faire un compromis entre les risques non négligeables de conséquences à court, moyen et long terme d'un traitement et le gain potentiel en espérance de vie et en progression du cancer [75]. Il s'agit donc de faire la balance entre qualité et quantité de vie. Dans ce cadre, la feuille de décision thérapeutique proposée par Kattan peut être utile en consultation et en réunion de concertation pluridisciplinaire (When and how to use informatics tools in caring for urologic patients) [83] .

	PR	XRT	BrachyT	WW
<u>probabilités de résultats</u>				
progression 5ans				
metastases 10ans				
survie 20ans				
<u>probabilités de complic.</u>				
DE 5ans				
incontinence 5ans				
Tr. digestifs 10ans				

Figure 38 : Feuille de décision thérapeutique d'après Kattan MW [83]

C. Le suivi thérapeutique :

Le suivi a pour objectif de détecter une éventuelle récurrence ainsi que d'évaluer et de traiter des éventuels effets secondaires du traitement. Il est uniquement clinique et biologique, sans imagerie en l'absence de récurrence biochimique. Il consiste en l'évaluation du statut mictionnel, du statut sexuel et de l'état général. L'intérêt du toucher rectal après prostatectomie totale n'est pas démontré, car une anomalie palpable au toucher rectal s'accompagne toujours d'un PSA élevé [85]. Le dosage du PSA permet de suivre le statut carcinologique du patient (un premier dosage avant 3 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans) [85]. Le PSA devient indétectable en 4 à 6 semaines après la prostatectomie [86]. La récurrence biochimique est classiquement définie par une élévation du PSA supérieur à 0,2 ng/ml (confirmé par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable [86].

***Partie IV :
Score de gleason***

I. DEFINITION :

Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour le cancer de la prostate est la classification de Gleason. Elle a été mise au point initialement par Donald Gleason en 1960 [87] et modifiée à de multiples reprises depuis. Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur cancéreuse de la prostate et à évaluer la probabilité qu'elle se propage. La classification de Gleason est utilisée seulement pour les adénocarcinomes, le type de tumeur de la prostate le plus courant.

La classification de Gleason a été modifiée en 2005 au cours de la conférence de l'ISUP [88]. Elle reflète jusqu'à quel point la structure du tissu tumoral diffère de la structure du tissu prostatique normal. Elle repose sur une échelle de notations de 1 à 5 (mais les notations 1 et 2 ne sont plus utilisées). On a recours à cette échelle pour décrire la structure du tissu prostatique cancéreux et le modèle de croissance des cellules cancéreuses lorsqu'on les observe au microscope.

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

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

II.DESCRPTION DE LA CLASSIFICATION DE GLEASON :

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

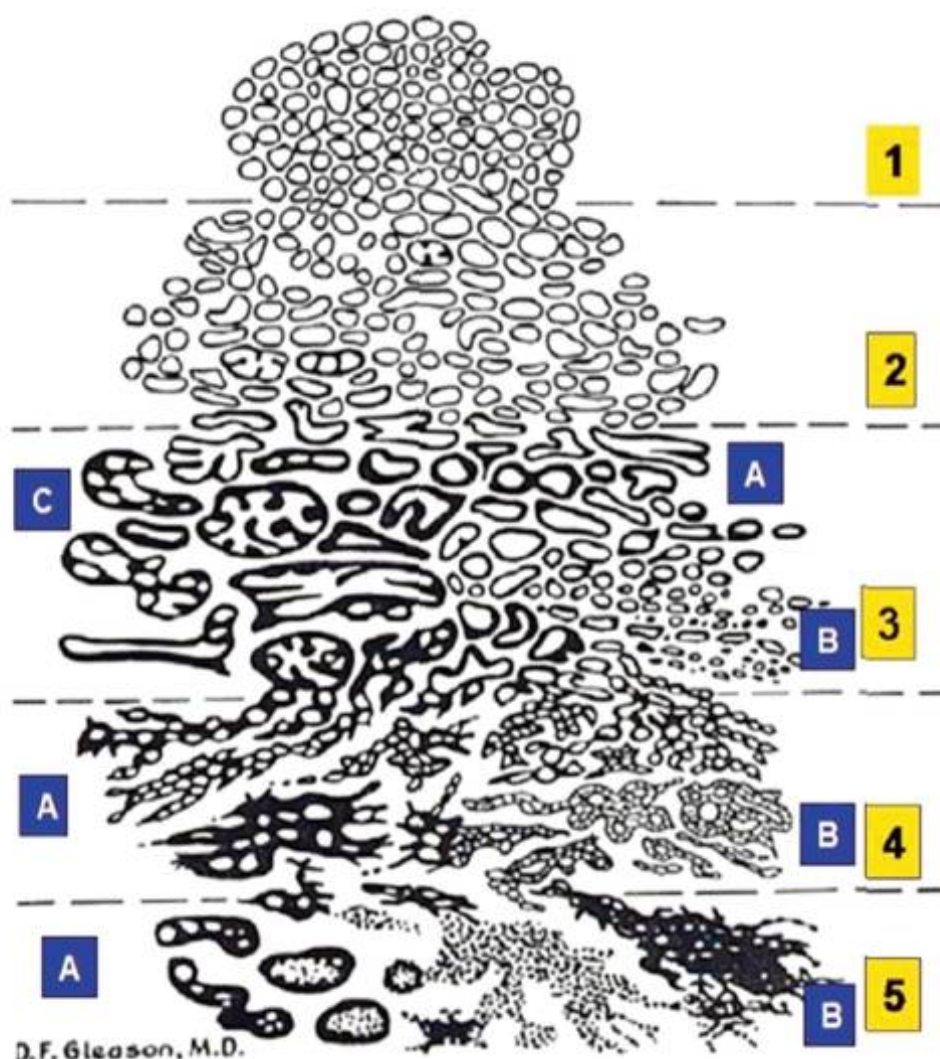


Figure 39 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason ainsi que les sous classifications à l'intérieur des grades [88] .

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

- **GRADE 1**

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

- **GRADE 2**

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

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

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

- **GRADE 3**

- **3A**

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

- **3B**

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

- **3C**

Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers

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

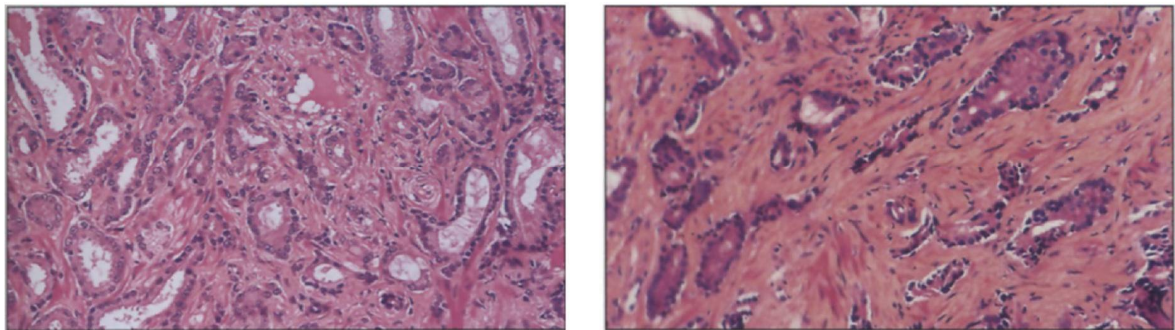


Figure 40 : Gleason grade 3 : tubes tortueux, bifurqués séparés les uns des autres

- **GRADE 4**

- **4A**

Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.

- **4B**

Glandes fusionnées faites de cellules claires, Massifs et cordons irréguliers.
Aspect « d'hypernéphrome ».

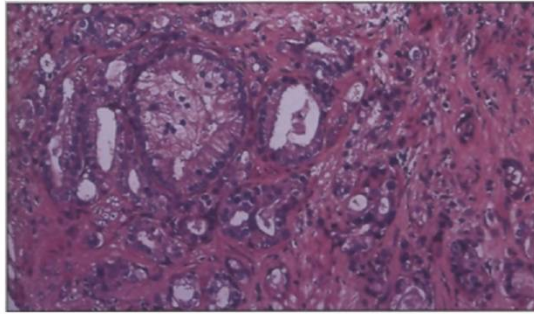


Figure 41 : Grade 4: glandes tendant à fusionner

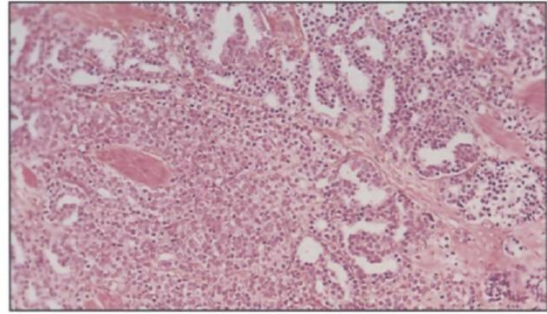


Figure 42 : glandes fusionnées et massif complet

▪ **GRADE 5**

- **5A**

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

- **5B**

Prolifération cellulaire anaplasique.

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

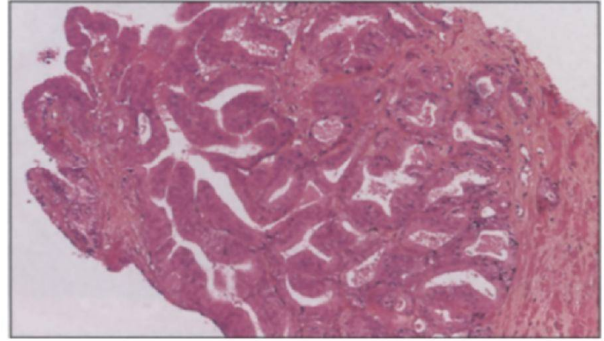
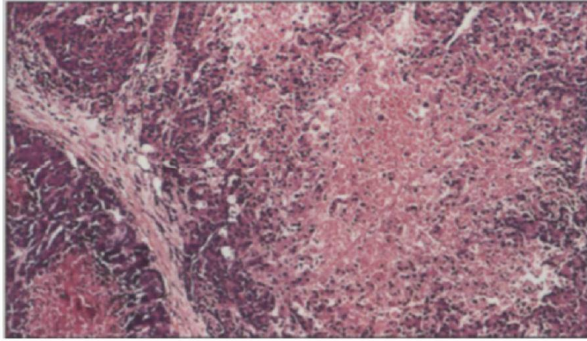


Figure 43 : Grade 5 : aspect de comédocarcinome

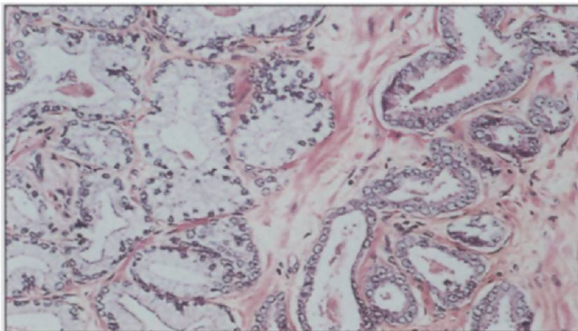


Figure 44 : Passage du grade 2 au grade 3 glandes claires de grade 2 et des plus espacées de grade 3

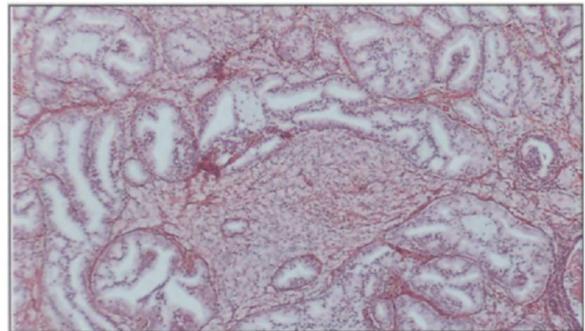


Figure 45: passage du grade 2 au grade4 : et des glandes glandes bien séparées de grade 2 glandes coalescentes de grade 4

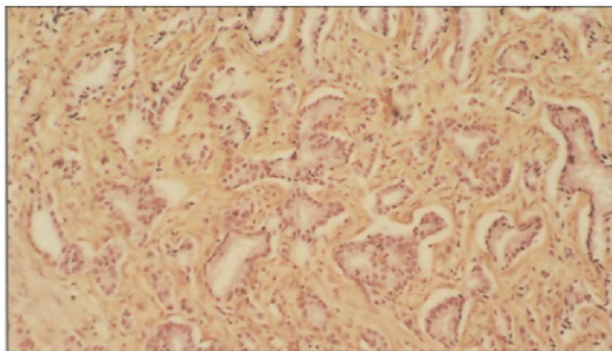


Figure 46 : Passage du grade 3 au grade 4 : les glandes en tendance à fusionnées

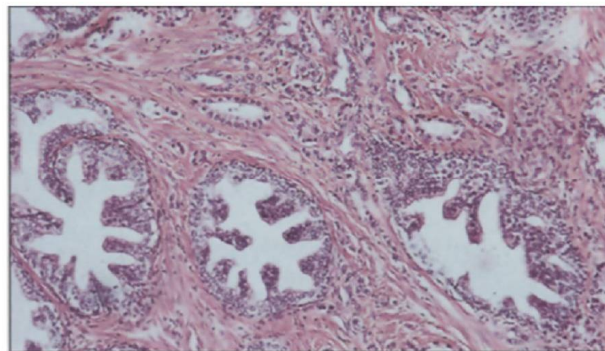


Figure 47 : Association de grade 3 et 4 petits tubes épars autour de larges canaux avec prolifération intracanalair

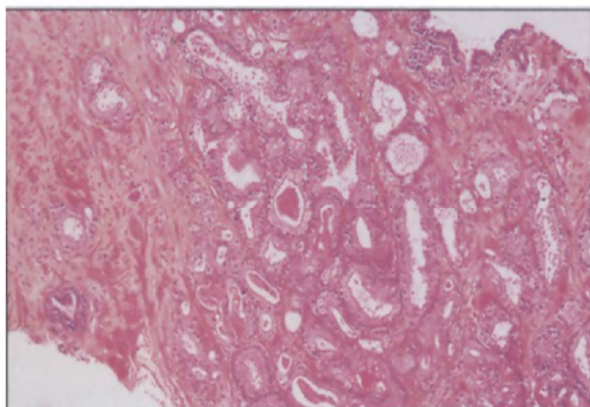


Figure 48 : glandes bien individualisées les unes des autres mais restant proches : 2+2

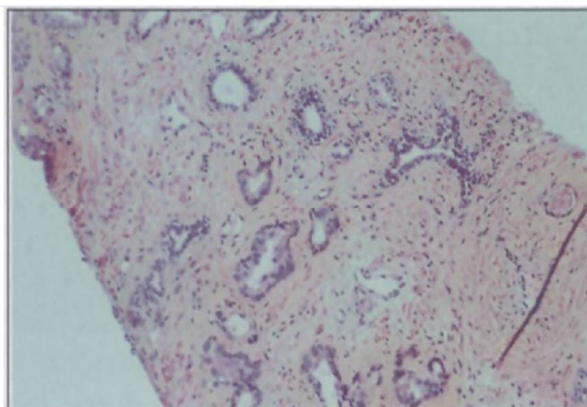


Figure 49 : Glandes espacées : score 3+3

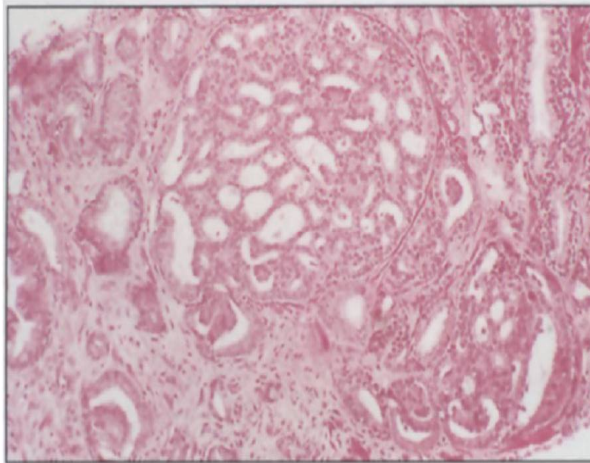


Figure 50 : Glandes espacées et fusionnées : 3+4

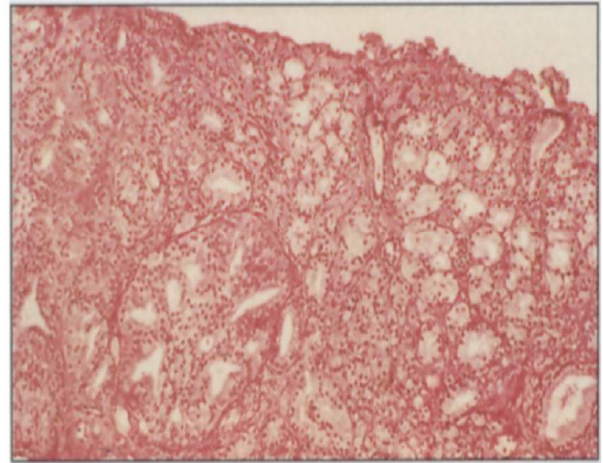


Figure 51 : Glandes fusionnées et des massifs cribriformes : 4+4

III. GLEASON : POURQUOI UNE REACTUALISATION EN 2005 ?

Le système de grading proposé par Gleason en 1966 demeure, plus de 40 ans après son utilisation princeps, un outil de communication indispensable entre les urologues et les pathologistes. Cet outil qui nécessite un apprentissage de la part du pathologiste a subi des évolutions et des modifications, la dernière en date étant celle de 2005 par l'ISUP [89].

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

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

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

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

IV. LES PRINCIPALES MODIFICATIONS EN 2005

Am J Surg Pathol • Volume 29, Number 9, September 2005

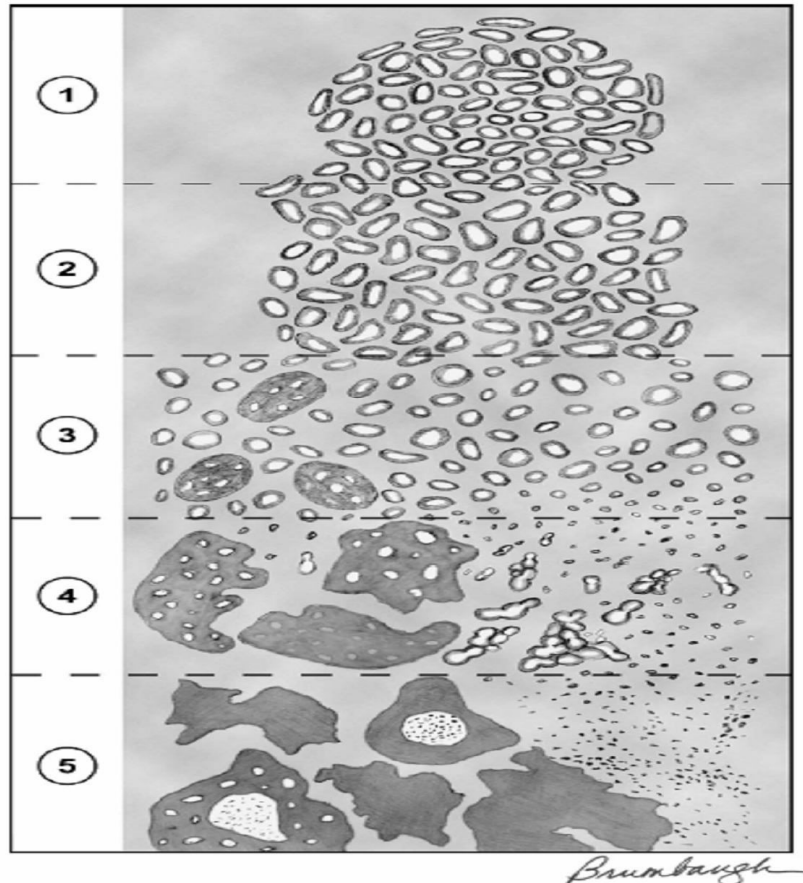


Figure 52: schéma du grade de Gleason modifié.

En 2004, sous l'impulsion de l'OMS, un groupe de 91 pathologistes ont participé à une enquête sur les critères du score de Gleason et en 2005 à l'USCAP de San Antonio, l'ISUP a rassemblé 70 pathologistes afin d'obtenir un consensus sur l'interprétation du score de Gleason [89]. Au cours de cette réunion de consensus, certains points ont été précisés :

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

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

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

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

V. COMMENT ETABLIR LE SCORE DE GLEASON APRES 2005?

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

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

En présence d'un seul grade, on double le chiffre du grade. En présence de deux grades, le grade le plus faible est ignoré.

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

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

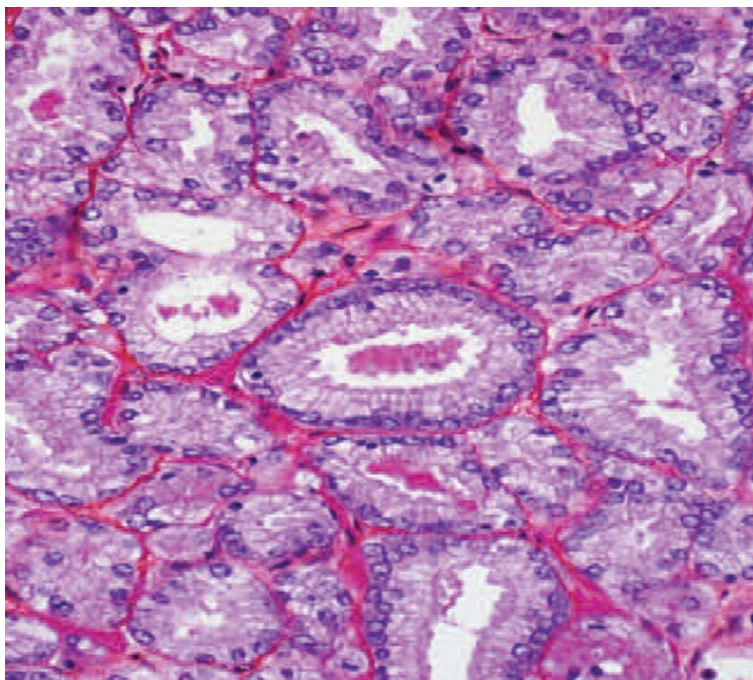


Figure 53 : bien différencié : score 2+2

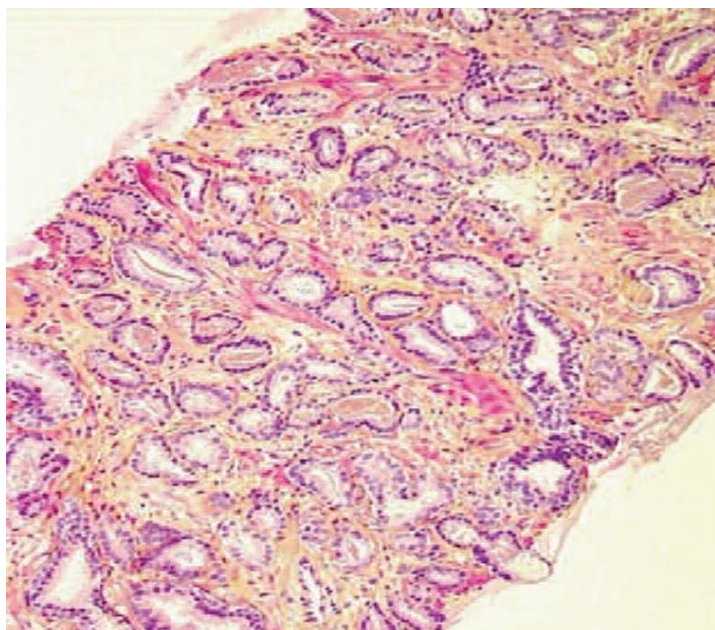


Figure 54 : Moyennement différencié score 3+3

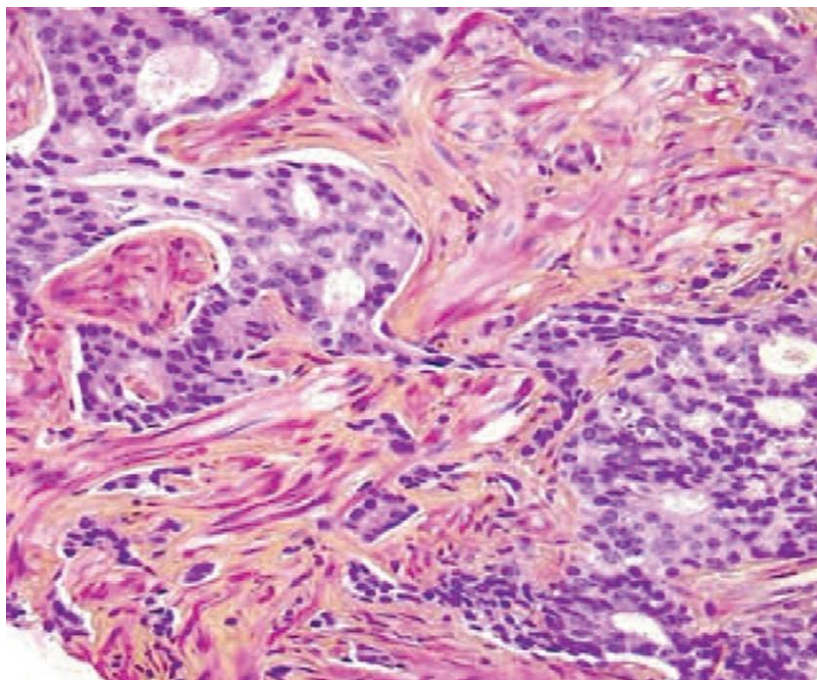


Figure 55 : Peu différencié score 4+4

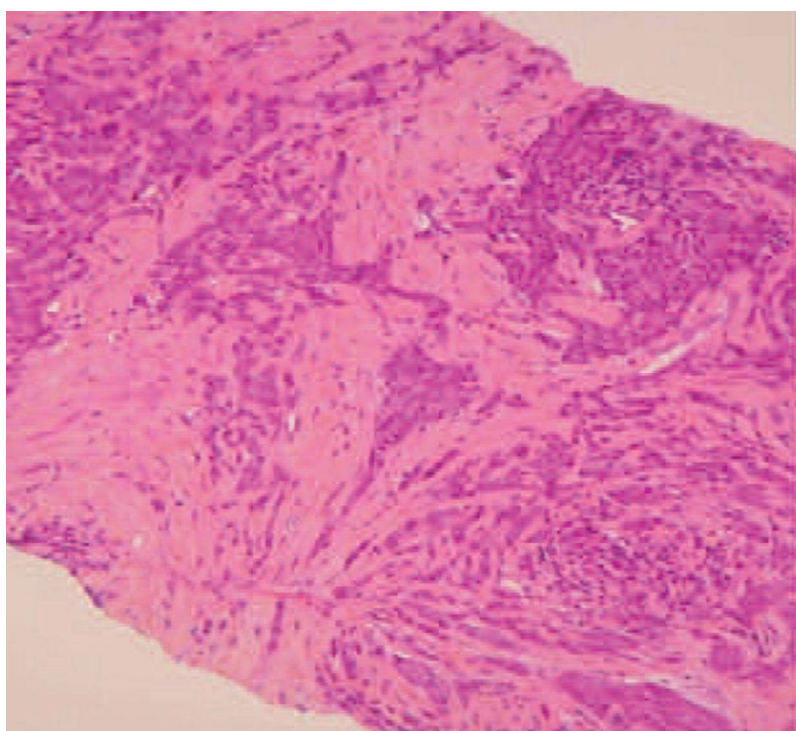


Figure 56 : Très peu différencié score 5+5

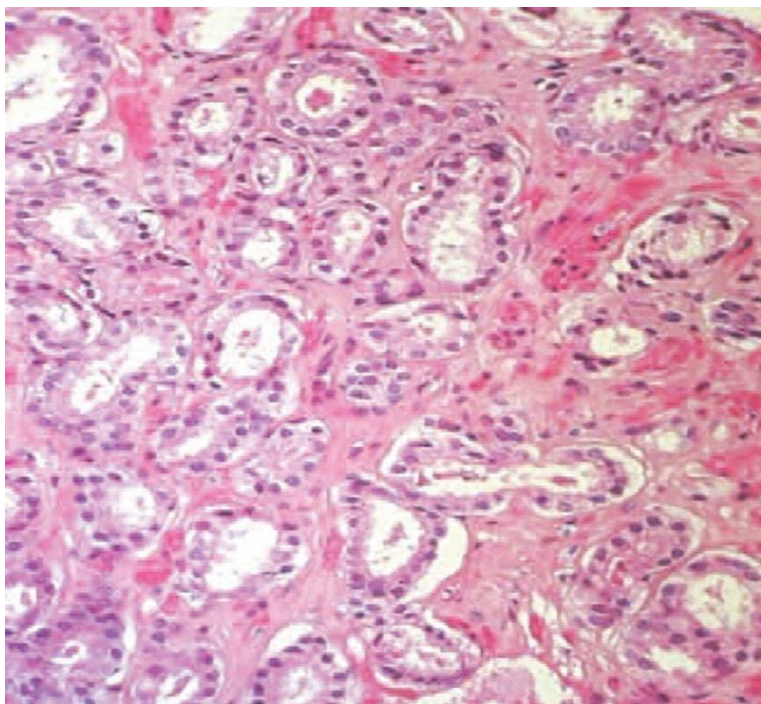


Figure 57 : Deux contingents score 2+3

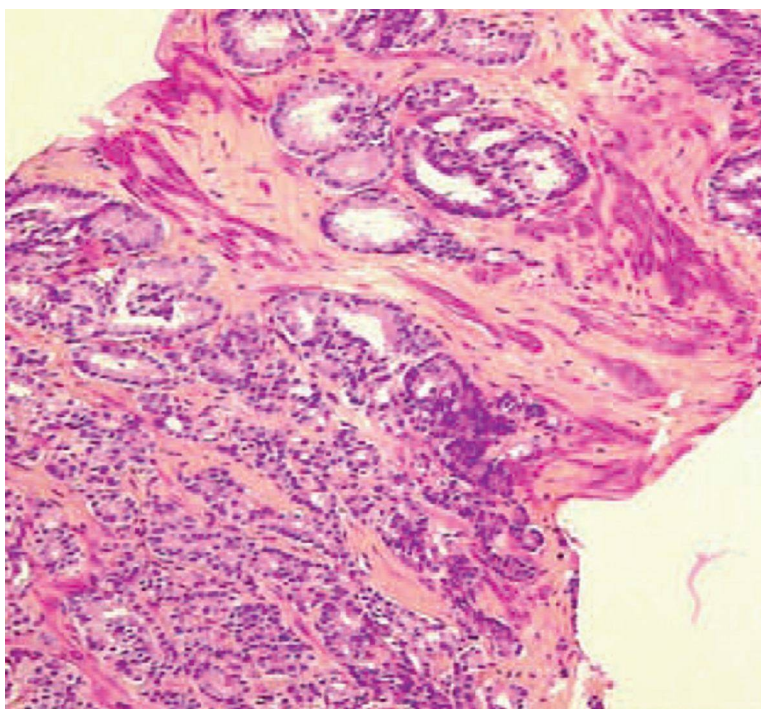


Figure 58 : Deux contingents score 3+4



Les points essentiels à retenir : comment « scorer » ?



Sur biopsies : grade le plus représenté + grade le plus élevé, scorer chaque biopsie



Sur pièce de prostatectomie totale : les deux grades les plus représentés (le premier est le grade majoritaire)

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

Avant traitement, le score de Gleason associé au stade clinique et au dosage du taux de PSA, permet de définir la classification de d'Amico permettant de distinguer

Dans tous les cas, le score de Gleason restera comme il a été défini (score histopronostique), le principal sinon le plus puissant facteur pronostique du cancer de la prostate.

Partie V :
Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective comprenant 166 patients traités pour cancer de la prostate localisé à haut risque de D'Amico, par prostatectomie radicale, à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV), entre Janvier 2002 et Janvier 2015, soit une période de 13 ans.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser les facteurs de risque de récurrence et les résultats carcinologiques à long terme dans le cancer de prostate localisé à haut risque (TNM $\geq$ T2c ou PSA >20 ng/ml ou score de Gleason de 8 à 10).

L'étude comprenait des sujets dont l'âge était ≥ 50 ans, ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale dans notre formation. Une sous-analyse a été effectuée sur les hommes âgés ≥ 70 ans afin de déterminer si les résultats avaient une corrélation avec l'âge.

Les variables indépendantes dans cette étude étaient : l'âge, le stade tumoral, le taux du PSA, la vélocité du PSA, le Gleason biopsique, le nombre de biopsies prostatiques positives et le volume tumoral par carotte.

Plus de 190 patients choisis dans notre étude étaient âgés de plus de 50 ans et avaient un cancer de prostate à haut risque. Les extrêmes d'âge étaient : 50 et 77 ans.

Les résultats histo-pathologiques et pronostiques (PSA post-opératoire, nécessité ou non d'un traitement adjuvant) ont été évalués.

24 malades ont été exclus de l'étude du fait de certaines insuffisances des dossiers cliniques (données incomplètes sur les isoformes du PSA préopératoire, les détails sur le siège des carottes positives et le volume tumoral par carotte) .

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, la cinétique du PSA avant biopsie, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques. Une fiche d'exploitation a été conçue dans ce sens.

Les données cliniques et paracliniques préopératoires recueillies étaient les suivantes : l'âge, le stade clinique TNM, la valeur sérique du PSA préopératoire, le volume prostatique, le score de Gleason des biopsies, le score de Gleason pathologique, l'extension extra-capsulaire, l'envahissement des vésicules, les marges positives et le statut du curage ganglionnaire.

Le bilan paraclinique réalisé, pour chacun des patients, était le suivant : des biopsies prostatiques écho-guidées, une IRM pelvienne et une scintigraphie osseuse.

Un bilan d'opérabilité standard a été réalisé chez tous les patients. L'intervention réalisée était une prostatectomie radicale, par voie ouverte rétropubienne, avec anastomose uréthro-vésicale en queue de raquette.

Le curage ganglionnaire a été de type ilio-obturateur bilatéral et hypogastrique chez tous les malades.

Les complications précoces ont été définies, par leur survenue en péri-opératoire, ou dans un délai d'1 mois en postopératoire ; alors que les complications tardives ont été définies par une survenue ultérieure > 3 mois.

Le suivi post opératoire consistait en un examen clinique avec un toucher rectal et un dosage du PSA sérique à 1 mois post opératoire, tous les 03 mois pendant 02 ans, tous les 06 mois pendant 03 ans puis annuellement.

La récurrence biologique était définie par un taux de PSA supérieur à 0.2ng/ml, confirmée par deux augmentations, à deux dosages successifs de 03 semaines d'intervalle.

Pour l'analyse statistique, nous avons calculé la signification statistique en utilisant le programme SPSS. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée statistiquement significative pour les deux tests. Les tableaux et les graphiques ont été obtenus à l'aide du Tableau Excel ; et les statistiques ont été réalisées à l'aide du programme SPSS.



Partie VI : Résultats

A. RESULTATS CLINIQUES :

1. L'âge :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 66 ans (50-77).

154 patients avaient un âge moyen de 65 ans (50-69), et 12 patients avaient un âge moyen de 73 ans (70-77), ($p < 0.005$)

2. Durée des symptômes :

Il s'agit du délai estimé entre le début des symptômes et l'hospitalisation en vue d'un traitement radical. Cette durée était très variable allant de 2 à 29 mois, avec une moyenne de 14 mois (± 12.5).

3. Motif de consultation :

Les troubles mictionnels, type dysurie et pollakiurie, étaient le motif de consultation le plus fréquent retrouvés dans 75%, suivis de l'hématurie intermittente fréquente dans 12.5% des cas, et 12.5% des patients ont été asymptomatiques.

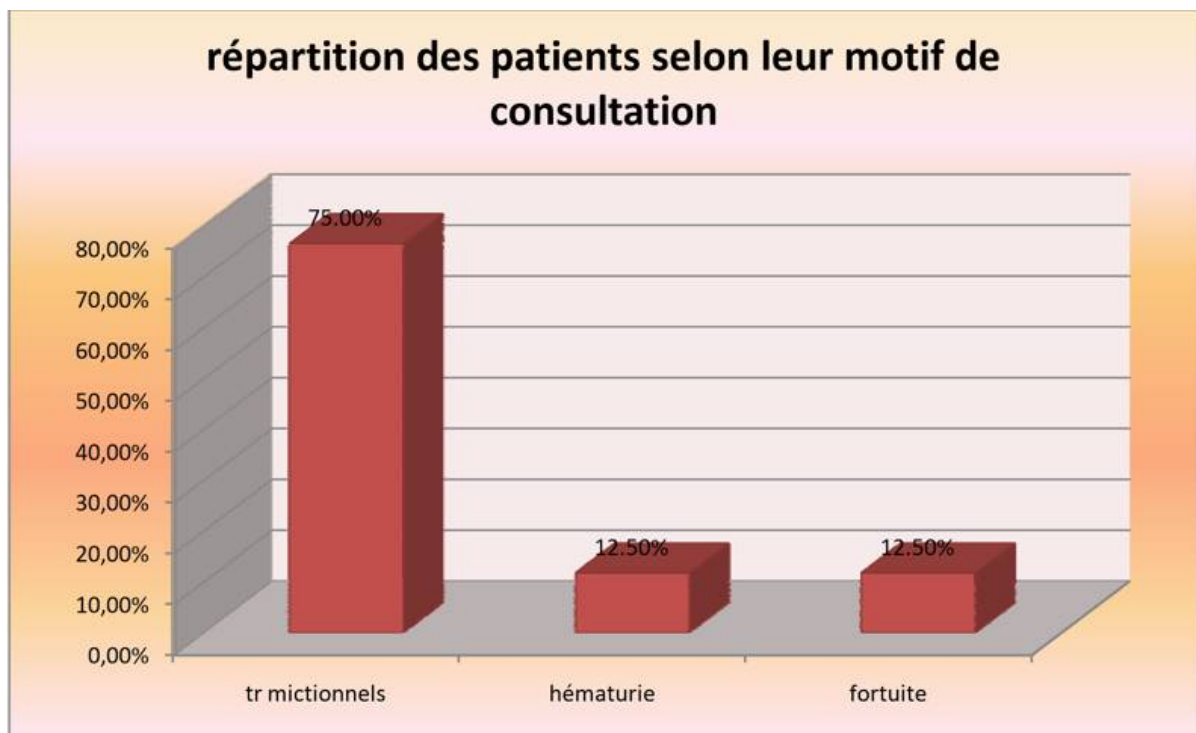


Figure 59 : répartition des patients selon leur motif de consultation

4. Les symptômes :

La symptomatologie était essentiellement faite de pollakiurie et de dysurie, fréquente de 75% et 68% respectivement. L'hématurie et la rétention aigue des urines ont été retrouvées chez 12.5% des cas. Les brulures mictionnelles et le dysfonctionnement érectile ont été retrouvé dans 6.25% des cas.

La symptomatologie n'était pas différente entre les patients âgés de 50 -69 ans et plus de 70 ans.

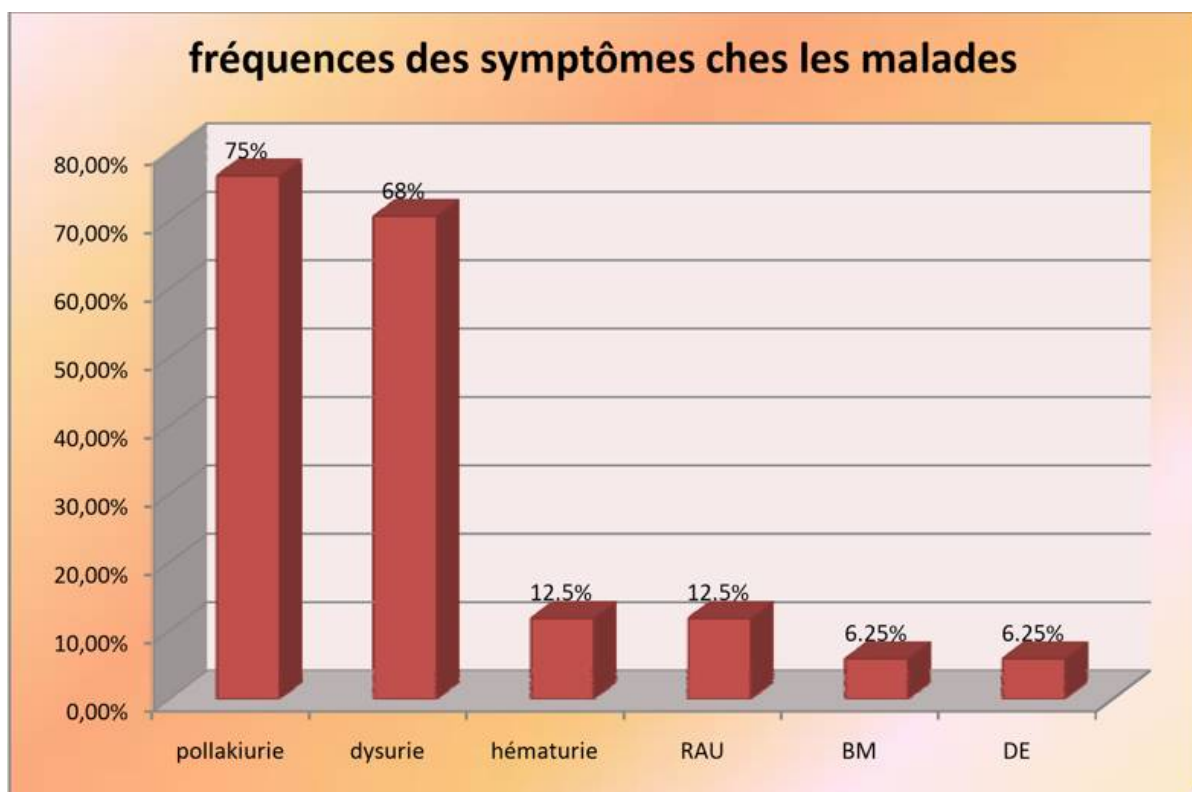


Figure 60 : fréquence des symptômes chez les malades

5. L'examen clinique :

Le volume clinique de la prostate au toucher rectal a varié entre 35 et 68g, avec une moyenne de 44.6g (± 2.5).

Le toucher rectal était suspect chez 9.7 % des patients : 9.7% de T2c

Le toucher rectal était normal chez 90.3% des patients : 90.3% de T1c

Caractéristiques des Hommes	Nombre des malades (%)
L'âge (années) âge moyen : 66ans (50-77) 50-69 >70	92.77% 7.22%
Toucher rectal Normal Suspect	90.3% 9.7%
Symptômes : bas appareil urinaire Présent Absent	72.72% 27.28%
PSA total (ng/ml) Tous les patients 60-69ans >70 ans	PSA sérique moyenne 22.6 (20-87) 24.9 (20-87) 25.8 (20-87)
PSA libre/PSA total(%) Moyen : 19.77% <15 15-25 >25	60% 30.90% 9.1%

Tableau 1: Caractéristiques de l'étude de cohorte

B. RESULTATS DES EXAMENS PARACLINIQUES A VISEE DIAGNOSTIQUE :

1. Le taux de PSA :

- Le taux du PSA moyen était de 22.6 ng/ml (19-45) tout âge confondu.
- Le taux du PSA moyen chez les patients de 50-69 ans : 24.9 ng/ml
- Le taux du PSA moyen chez les patients âgés de plus de 70ans : 25.8 ng/ml.

2. La biopsie prostatique :

Sur 166 patients, le diagnostic a été porté devant une série de biopsie positive chez 155 hommes, et par la RTUP (résection trans-urétrale de la prostate) chez 11 patients :

- Toutes les biopsies ont été écho-guidée.
- Le nombre de carottes tumorales (positives) était de 1 à 6.

Les biopsies ont été systématisées selon les guidelines de l'EAU chez tous les patients.

Les biopsies positives ont été volontiers localisées au niveau de l'apex droit chez 31.3% des patients.

La base prostatique et la partie moyenne gauche dans 25% et l'apex gauche dans 18.75% des cas.

Au niveau de la partie moyenne droite dans 12.75% des cas.

Sur des zones suspectes en échographie chez 6% des patients.

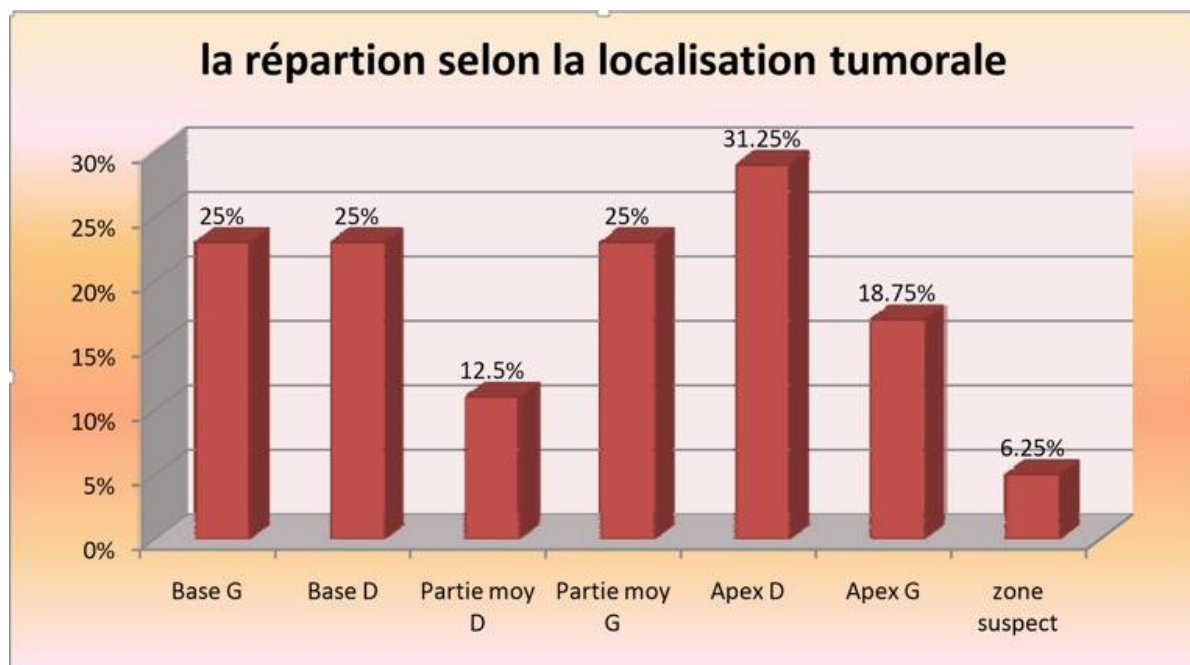


Figure 61 : la localisation des biopsies positives

3. Le score de Gleason biopsique

Tous les patients avaient un Gleason biopsique scoré entre 7 et 8 (4+3 ou 4+4), ce qui permettait de les inclure dans le groupe à haut risque de D'Amico :

- Score de Gleason 4+3 : 72 %
- Score de Gleason 4+4 : 28 %

C. RESULTATS DU BILAN D'EXTENSION :

1. L'imagerie par résonance magnétique :

L'aspect de la prostate a été en faveur d'une hyperplasie prostatique bénigne dans 18.75% des cas, hétérogène évocateur de malignité dans 89.25% des cas.

La mise en évidence d'un nodule prostatique a été possible dans 71.3% des cas, la taille des nodules en hyposignal T2 variait entre 12 et 29 mm, avec une moyenne de 21mm (± 3.5).

- L'absence de l'extension extracapsulaire était notée chez 67.2%.
- L'absence d'invasion des vésicules séminales et de ganglions supra centimétriques était retenue chez 79.8%.

2. La scintigraphie osseuse :

L'examen était normal dans 94.63% des cas, tandis que 5.37 % de nos patients présentaient des lésions d'hyperfixation tantôt costales, tantôt vertébrales.

Ils avaient bénéficié d'une IRM centrée sur le siège lésionnel, qui avait permis de redresser le diagnostic et d'écarter la nature métastatique de ces lésions.

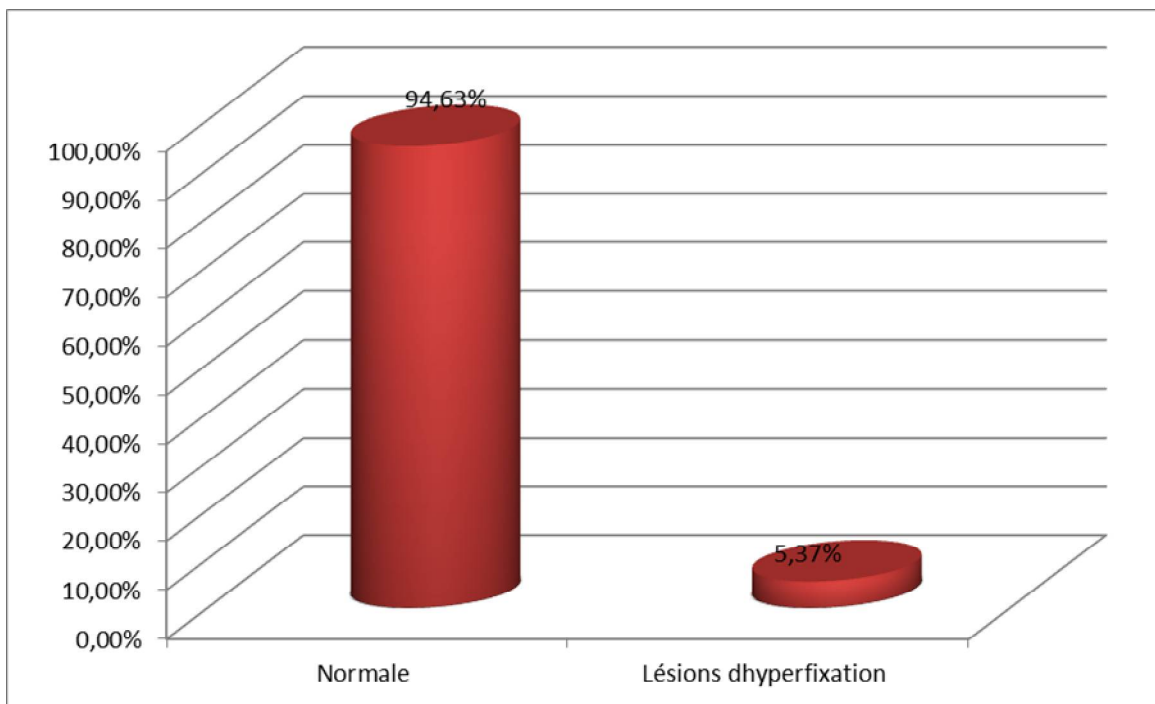
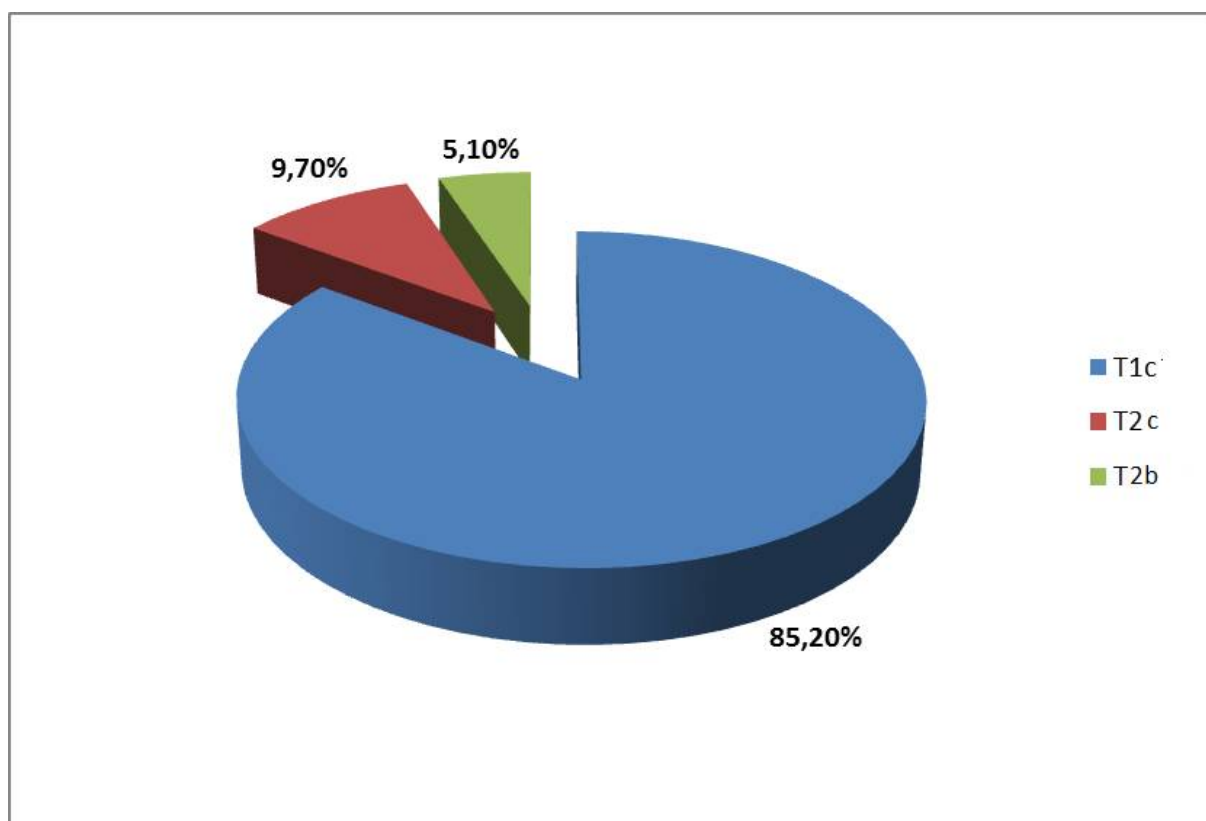


Figure 62 : Résultats de la scintigraphie osseuse

3. Classification TNM :

5.1% des tumeurs ont été classées T2b, 85.2% des tumeurs ont été classées T1c et 9.7% T2c selon la classification TNM de 2010 du cancer de prostate.



Figures 63 : Répartition des patients selon le paramétré T de la classification TNM

D. RESULTATS DU BILAN PREOPERATOIRE :

Un bilan préopératoire standard était réalisé chez tous les patients, il comportait une numération formule sanguine, un ionogramme avec fonction rénale et une protidémie, un bilan d'hémostase, un examen cytbactériologique des urines, une radiographie pulmonaire standard, un ECG et +/- une échocardiographie.

Ce bilan était normal chez 88% des patients, à l'exception de 11 patients, qui présentaient des infections urinaires et qui nécessitaient un traitement antibiotique avant l'acte opératoire.

E. RESULTATS OPERATOIRES :

1. Le temps opératoire :

Le temps opératoire écoulé était évalué chez tous les patients. La moyenne de la durée opératoire totale était de 189 (± 18) minutes variant entre 180 et 220 minutes.

2. Le saignement opératoire :

Le saignement opératoire était précisé chez 100% des patients, il variait entre 300 et 550 cc avec une moyenne de 370cc (± 80 cc).

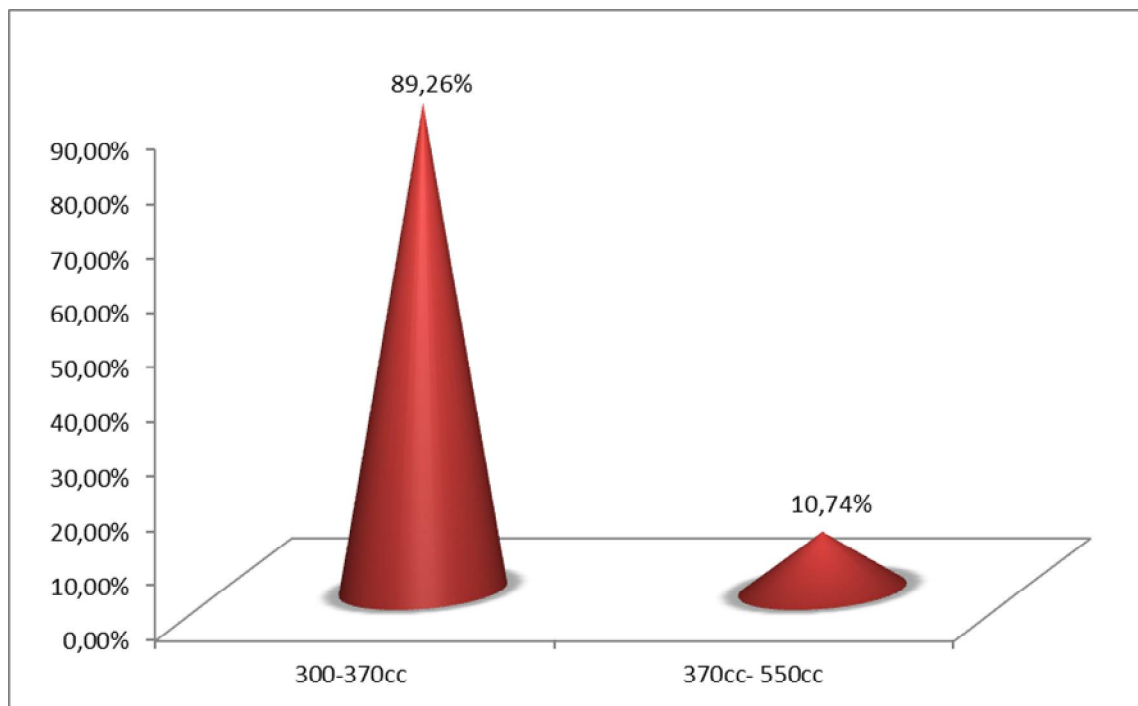


Figure 64 : Le saignement opératoire

F. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES DE LA PIECE OPERATOIRE :

- L'examen anatomopathologique de la pièce avait révélé des tumeurs localisées chez 50.1% des patients.
- Après prostatectomie radicale : 49.9% avaient des résultats pathologiques défavorables (tumeurs localement avancées) :
 - pT3a : 30.2%
 - pT3b : 19.7%
- Il n'y avait pas de différence dans les caractéristiques pathologiques entre les patients âgés de 50-69 ans et plus de 70 ans.

1. Le sous type histologique :

Tous les patients avaient un **adénocarcinome classique de la prostate**, sans autres variantes associées.

2. Le score de Gleason pathologique :

Le score de Gleason pathologique le plus fréquent sur les pièces opératoires était le score 7 (4+3) chez 57% des cas, suivi du score 7 (3+4) chez 7% des cas, et 36% des patients avaient un grade 4+4 ou plus.

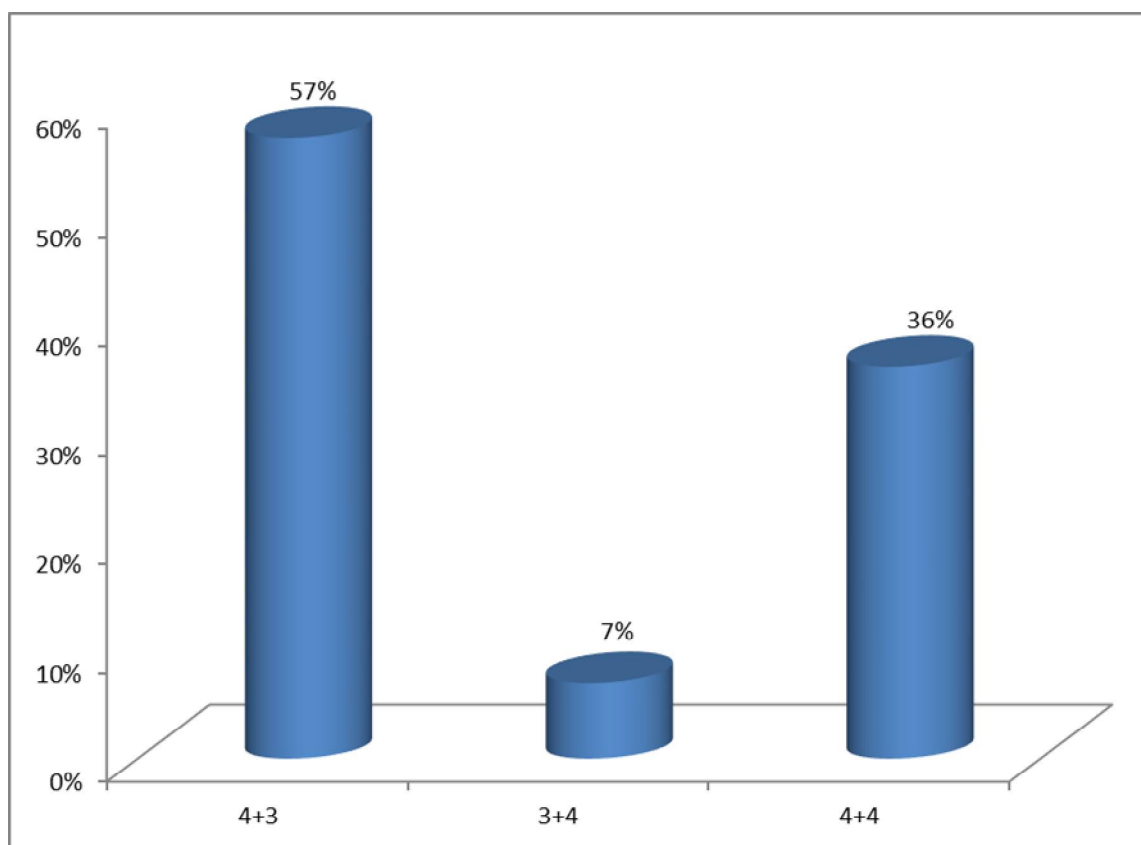


Figure 65 : Score de Gleason pathologique

3. D'autres paramètres anatomopathologiques du spécimen ont été analysés :

- L'extension extracapsulaire a été retrouvée dans 30.2% des cas.
- L'envahissement des vésicules séminales a été signalé chez 19.7% de la population étudiée,
- L'atteinte histologique ganglionnaire chez 38.37% des patients.
 - 01 ganglion /12 : 24.17%
 - 02 ganglions /12 : 14.20%

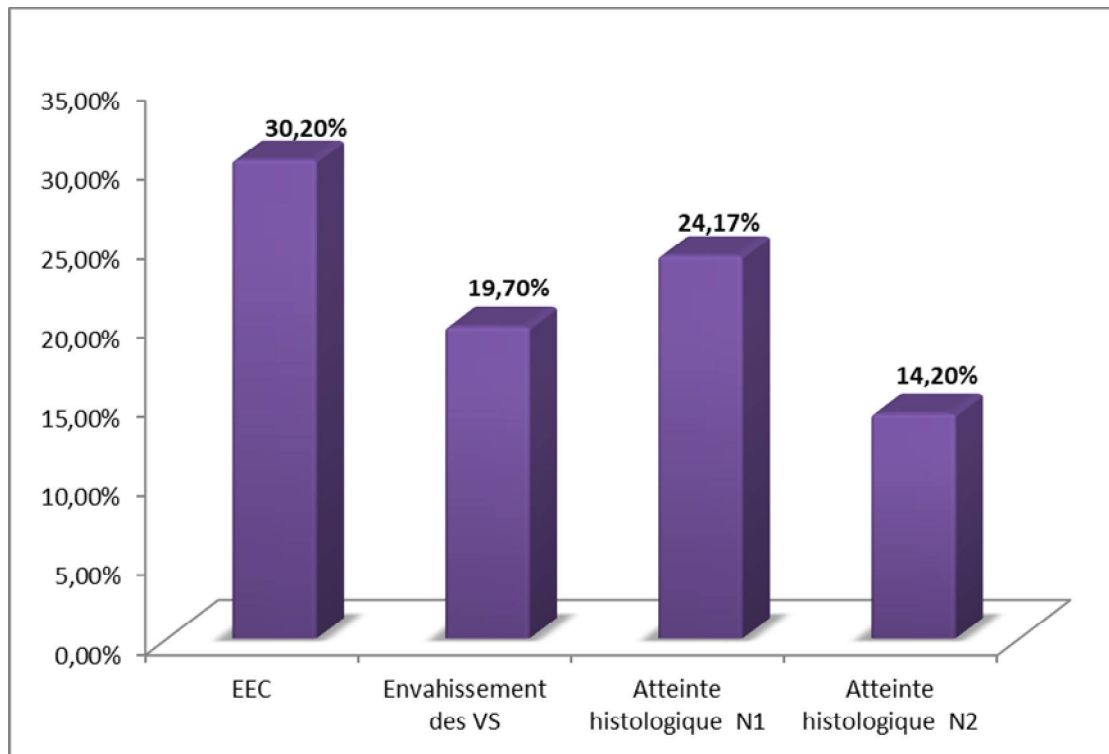


Figure 66 : Autres paramètres anatomopathologiques

G. LES COMPLICATIONS :

1. Les complications immédiates :

- Aucun saignement post-opératoire n'a été observé.
- Le taux d'infection du site opératoire était de 7.22 %.
- La lymphorrhée : 0%

2. Les complications tardives

- 12.5% des patients ont présenté des complications tardives.
 - a. La sténose anastomotique : 8.15%
 - b. L'incontinence urinaire : 2.68%

H. LES RESULTATS CARCINOLOGIQUES A LONG TERME :

- Après un suivi moyen de 09 ans (5 à 14 ans) :

➤ le taux de récurrence biochimique était de : 42.06%

- Récurrence d'allure locale tardive >02 ans : avec un PSADT lent >10 mois, grade 4 minoritaire et marges positives chez 30.52%.
- Récurrence d'allure systémique <06 mois : avec un PSADT court < 3 mois, un grade 4 majoritaire et atteinte ganglionnaire chez 11.54%.

➤ La survie sans récurrence biochimique à 09 ans était de : 58.94%

➤ La survie globale à 09 ans était de : 76.4%

- Il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans récurrence biologique et la survie spécifique du cancer de la prostate entre les tranches d'âge, 50-69 ans et plus de 70 ans ($p > 0.07$ et $p > 0.07$ respectivement).

- Suivant le PSA DT et les caractères spécifiques de spécimen histologique, on a effectué une radiothérapie ou une hormonothérapie adjuvante à la chirurgie chez 43.06% de nos patients :

➤ 30.52% ont eu une radiothérapie adjuvante sur des stigmates histobiochimiques évoquant la récurrence locale.

➤ 11.54% ont eu une hormonothérapie adjuvante sur des stigmates évoquant la micrométastase.



Partie V : Discussion

Depuis 20 ans, le dosage sérique du PSA en pratique courante a conduit à une modification spectaculaire de la répartition des stades et des grades du cancer de la prostate lors du diagnostic. Environ 15 à 20 % des cancers nouvellement diagnostiqués répondent aux critères de tumeurs à haut risque de progression. Les patients atteints de ce type de tumeur hétérogène ont un risque élevé de récurrence après le traitement initial, d'où le développement de stratégies multimodales. Les patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque doivent être informés de cette approche décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Des essais cliniques optimisant la prise en charge de ces cancers de la prostate à haut risque sont en cours afin d'augmenter les durées de survie spécifique et globale.

Les cancers de la prostate à haut risque se définissent biologiquement par l'acquisition d'un potentiel métastatique et d'une résistance au traitement, exposant à une évolution incontrôlée et mortelle. Du point de vue du clinicien, il s'agit d'une tumeur pour laquelle il existe un risque de progression après monothérapie. Ce risque de progression est évalué sur les données cliniques du stade, de la valeur initiale du PSA et du score de Gleason, comme défini par D'Amico et al. en 1998.[90]

Risque de rechute	Faible risque ^a	Risque intermédiaire	Haut risque ^b
Stade clinique	≤ T2a	T2b	≥ T2c
Score de Gleason	< 7	7	> 7
PSA sérique (ng/mL)	< 10	10—20	> 20

^a Un faible risque implique la totalité des critères.

^b Un haut risque ou un risque intermédiaire implique au moins un seul de ces critères.

Tableau 2 : Groupes à risque des cancers de la prostate localisés selon d'Amico [90]

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, qui offre le plus de garantie de contrôle carcinologique à long terme. L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des VS en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection. Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT mais le bénéfice en SG n'est présent qu'en cas d'espérance de vie > 10 ans [91]. L'âge est un facteur insuffisant pour la décision thérapeutique et l'évaluation globale des comorbidités par des scores adaptés et validés est indispensable.

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

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

La PT peut être réalisée chez des patients sélectionnés, porteurs d'un CaP à haut risque dont le bilan d'extension est négatif. Elle doit être envisagée dans le cadre d'un traitement multimodal. La présentation des tumeurs à haut risque a

évolué. Actuellement, une majorité de patient est à haut risque en raison d'un score de Gleason élevé ou d'une extension extra-prostatique sur l'IRM, plutôt que sur la valeur du PSA ≥ 20 ng/ml ou le stade clinique (cT3). Les tumeurs à haut risque représentent 20 à 25 % des nouveaux diagnostics de CaP selon la définition utilisée. Les résultats carcinologiques de la PT pour les maladies à haut risque sont hétérogènes et d'interprétation difficile en raison des multiples définitions utilisées et de l'association variable à un traitement adjuvant ou de rattrapage. Le taux de pT2 est élevé (35-44 %) dans les séries récentes. La survie spécifique à 10 ans varie de 85 à 98 %. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant la PT avec la RT et la radio-hormonothérapie. Plusieurs séries rétrospectives comparatives et une méta-analyse récente ont suggéré que la PT serait équivalente à la radio-hormonothérapie, et offrirait un avantage en SS par rapport à la RT [94].

Les recommandations de l'Association française d'urologie indiquent que la chirurgie est possible dans certains cas de cancers localement avancés. Techniquement, la prostatectomie totale dans cette situation implique la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu, une exérèse large de la prostate au niveau de l'apex, du col, des vésicules séminales et des bandelettes neurovasculaires, en évitant au maximum le risque de marge chirurgicale positive. L'efficacité carcinologique de la prostatectomie pour les formes localement avancées est difficile à apprécier en raison de l'hétérogénéité des séries, et de l'absence de précision sur les traitements adjuvants ou de rattrapage associés.

Van der Ouden et al. dans une revue de huit séries, ont rapporté une survie spécifique à cinq et dix ans de 83 à 92 % et de 72 à 82 %. Ward et al. ont publié une série de 5652 prostatectomies réalisées à la Mayo Clinic. Huit cent quarante-deux patients (15 %) présentaient une tumeur pT3. Au total, 65 % avaient reçu une radiothérapie, ou une déprivation androgénique adjuvante. La survie sans récurrence biologique à 10 ans était de 43 %, et 10 % des patients étaient décédés de leur cancer (suivi moyen de 10,3 ans). [95]

Carver et al. ont rapporté l'expérience du MSKCC. Cent soixante-seize patients sur 5182 opérés présentaient une tumeur pT3 (3 %). La survie sans récurrence à 10 ans était de 44 % et 11 % des patients étaient décédés de leur cancer, avec un suivi moyen de 6,4 ans. [96]

Johnstone et al. ont analysé une série rétrospective non randomisée de 1093 patients porteurs de tumeurs pT4, traités entre 1995 et 2001 par chirurgie (6,6 %), radiothérapie seule (7,5 %), hormonothérapie seule (36,6 %), par radiohormonothérapie (23,6 %), ou non traités (25,7 %) [97]. Dans cette étude, la survie après chirurgie et radio-hormonothérapie était similaire.

Boorjian a rapporté une série de patients à haut risque de récurrence, selon les critères du NCCN, traités par chirurgie, radiothérapie, ou radiohormonothérapie. Dans cette étude rétrospective, la survie spécifique à dix ans était de 92 % après chirurgie ou radio-hormonothérapie, et de 88 % après radiothérapie ($p = 0,6$). La survie globale à dix ans était supérieure dans le groupe de patient traité par chirurgie (77 %) à celle observée après radiohormonothérapie (67 %) ou radiothérapie (52 % ; $p < 0,001$). [98]

Magheli et al. ont examiné spécifiquement les résultats de 265 hommes avec un niveau de PSA préopératoire > 20 ng / ml qui ont subi une prostatectomie radicale dans notre institution. Parmi ces hommes, 50 (19%) avaient des tumeurs antérieures. Les taux de survie sans progression biochimique à 5 et 10 ans étaient de 47% et 33%, respectivement. Il est à noter que les patients ayant des tumeurs situées en avant étaient significativement moins susceptibles de connaître une progression biochimique. [99]

Boorjian et al. ont rapporté sur 1513 hommes atteints de la maladie à haut risque D'Amico qui ont subi une prostatectomie radicale à la clinique Mayo. Les taux de survie biochimique sans progression, sans progression systémique et spécifiques au cancer sur 10 ans étaient respectivement de 55%, 89% et 95%. [100]

Plusieurs études indépendantes ont examiné les résultats de la prostatectomie radicale chez les hommes répondants à l'un des trois critères de risque d'origine de D'Amico. Par exemple, notre groupe a déjà fait rapport sur les résultats après PR chez 62 hommes souffrant d'une maladie T3 stade clinique, qui ont été diagnostiqués entre 1994 et 2010. À un suivi médian de 10,3 ans, 50% avaient une progression biochimique, 21% avaient des métastases et 13% étaient mortes d'un cancer de la prostate. Les taux de survie à 15 ans sans métastases et spécifiques au cancer étaient respectivement de 73% et de 84%. [101].

En ce qui concerne les maladies de haut grade, Bastian et al. ont précédemment rapporté sur les résultats de la prostatectomie radicale chez 369 hommes avec une biopsie score de Gleason de 8 à 10 des bases de données

Johns Hopkins et SEARCH. Dans l'ensemble, ils ont signalé une maladie limitée aux organes avec des marges chirurgicales négatives de 21% et 41%, les taux de survie sans progression à 10 ans étant de 27% (18-36%) et de 28% (18-36%) respectivement. Les taux de survie sans métastases et spécifiques au cancer n'ont pas été rapportés dans cette étude. **[102]**

Loeb et al. ont également rapporté les résultats de la prostatectomie radicale chez 288 hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade clinique T3 ou T2b à haut risque (PSA > 15 ng / ml ou Gleason 8 à 10). Dans cette série, le taux actuariel de survie sans progression était de 35% et le taux de survie spécifique au cancer était de 88% à 10 ans. **[103]**

En outre, nos analyses de Kaplan-Meier ont suggéré des résultats plus mauvais pour le stade clinique T2b comparé au T2c / T3. Cependant, nous croyons qu'il s'agit d'un artéfact de la définition du cancer de la prostate à haut risque, car les hommes atteints de tumeurs T2b doivent avoir un score de Gleason biopsique de 8-10 ou un PSA > 20 ng / ml à haut risque. Étant donné que la majorité de nos patients présentaient une seule caractéristique à haut risque, une comparaison des hommes ayant un stade clinique inférieur ou supérieur est nécessairement une comparaison de Gleason 8-10 vs < 8, ou PSA > 20 vs < 20 ng / ml.

Enfin, 11 hommes traités pendant la période d'étude n'ont pas subi de prostatectomie radicale en raison de la découverte de ganglions lymphatiques positifs lors d'une lymphadénectomie de stadification ou en peropératoire. Ainsi, on ne sait pas ce que leurs résultats auraient été s'ils avaient subi une prostatectomie radicale. Cependant, nous avons réalisé des modèles de risques proportionnels de Cox «en intention de traiter», incluant ces hommes, et les résultats n'ont pas changé. **{104}**

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'intérêt d'associer une hormonothérapie à l'irradiation. Quatre études présentaient le nombre de patients, une rigueur méthodologique et un recul suffisant pour permettre d'établir le concept d'hormonothérapie comme un standard thérapeutique dans cette indication **[tableau 3 et 4] [105]**. Elles comportaient toutes un bras contrôle radiothérapie exclusive (schématiquement, 45 à 50 Gy sur les aires ganglionnaires pelviennes, et 65 à 70 Gy sur le volume prostatique), et un bras expérimental associant la même irradiation à une hormonothérapie. L'objectif des essais RTOG 85-31 **[106]** et de l'EORTC **[107]** étaient celui d'un traitement adjuvant visant à lutter contre la maladie générale, alors que celui de RTOG 86-10 **[108]** était celui d'une réduction tumorale avant radiothérapie, avec pour but un meilleur contrôle local. Ces études ont toutes mis en évidence un bénéfice sur le contrôle local, le contrôle biochimique ou même l'apparition de métastases. L'étude de l'EORTC a mis en évidence un bénéfice clair sur la survie : à cinq ans, elle était de 62 % après radiothérapie seule contre 78 % pour le bras combiné ($p = 0,0002$). Ces résultats ont été confirmés dans la mise à jour à dix ans présentée récemment. Dans l'essai RTOG 85-31, il est intéressant de noter qu'une différence significative en termes de survie globale n'a été observée qu'au bout de dix ans de suivi ; à cinq ans, les survies globales des patients traités par radiothérapie exclusive ou par traitement combiné étaient de 71 % et de 76 %, et à dix ans de 38 % et de 47 % ($p = 0,0043$). En revanche, pour les patients avec un score de Gleason 8 à 10, la différence en survie était déjà significative à cinq ans (53 % vs 67 % ; $p = 0,0061$) et confirmée à dix ans.

	RTOG 85-31	RTOG 86-10	EORTC	TTROG 96-01
Population	T3 et/ou cN+/pN+ Patients pT3a/pT3b après prosta- tectomye (#15 % des patients)	Prostate T2- T4 volumineuse (> 25 cm ² au TR)	T1-T2 grade 3 ou T3-T4	Groupe défavorable (#80 %)
Hormonoth.	LH-RH débuté en fin de RT jusqu'à progression	LH- RH + flutamide 2 mois avant et pendant la RT	LH-RH débuté au j1 de la RT et poursuivis 3 ans	LH-RH débuté 3 mois ou 6 mois avant la RT
N° pts	977	456	415	818

Tableau 3 : Principaux essais validant le concept d'hormonothérapie
des cancers prostatiques localement avancés

	RTOG 85-31	RTOG 86-10	EORTC	TROG^a
Contrôle local	Oui	Oui	Oui	Oui
Survie sans métas.	Oui	Oui	Oui	Oui
Survie sans récurrence	Oui	Oui	Oui	Oui
Survie spécifique	Non	Oui	Oui	Oui
Survie globale	Oui ^b	Non ^b	Oui	Non

^a Comparaison hormonothérapie six mois vs pas d'hormonothérapie
^b Bénéfice en survie pour : RTOG 85-31 : le bénéfice est très important pour les patients avec un score de Gleason 8 à 10 et non prosta-tectomisés ; RTOG 86-10 : La différence en survie globale à dix ans n'est pas significative, mais en faveur de l'hormonothérapie (43 % vs 34 % ; $p = 0,12$).

Tableau 4 : Résultats des principaux essais comparant hormonoradiothérapie
contre radiothérapie exclusive dans les cancers de prostate localement avancés.

Un premier large essai [**Tableau 5**] a comparé l'association combinée radiothérapie-hormonothérapie à une hormonothérapie seule [109]. Les patients étaient tous traités par un blocage androgénique complet de trois mois, suivi par un traitement par antiandrogènes (AA : flutamide 250 mg trois fois par jour) jusqu'à progression ou décès. Ils étaient randomisés entre une radiothérapie conformationnelle à 70 Gy ou pas de radiothérapie, et donc un traitement hormonal seul. Les résultats sont résumés dans le [**Tableau 4**]. Cette étude est la première à démontrer clairement que l'association d'une radiothérapie à l'hormonothérapie améliore de façon importante la survie spécifique et globale avec des effets secondaires acceptables. Très récemment, deux autres études randomisées, l'une nord-américaine [110], l'autre française [111], ont confirmé la supériorité d'un traitement combiné par rapport à une hormonothérapie exclusive par a-LHRH prolongé tant en survie sans progression qu'en survie spécifique et globale. L'amélioration du contrôle local semble réduire le risque de métastase à distance tardives.

	Hormonothérapie seule	Hormonothérapie et radiothérapie	Seuil de significativité
Nbre pts	439	436	
Nbre T3 (%)	79	76,8	
Mortalité spécifique (%)	23,9	11,9	< 0,001
Mortalité Globale (%)	39,4	29,6	0,004
Récidive biochimique (%)	74,7	25,9	< 0,001

Tableau 5 : Résultats à dix ans de l'essai scandinave comparant une hormonothérapie seule à une association radiothérapie-hormonothérapie

Deux essais [**Tableau 6**] ont comparé directement une hormonothérapie longue (deux ou trois ans) et une hormonothérapie courte (quatre ou six mois). L'essai du RTOG incluait les patients présentant un adénocarcinome prostatique T2c à T4, sans atteinte ganglionnaire clinique, avec un taux de PSA initial inférieur ou égal à 150 ng/mL. Tous les patients recevaient une irradiation conventionnelle (pelvis : 45 Gy ; prostate : 65 à 70 Gy) [**112**]. Si aucun bénéfice en termes de survie globale n'est observé, une amélioration de la survie spécifique est, en revanche, notée dans le bras hormonothérapie longue. Par ailleurs, pour les patients avec un score de Gleason 8 à 10, le bénéfice de l'hormonothérapie prolongée est majeur, avec pour ce sous-groupe, une survie statistiquement améliorée (à cinq ans : 81 % vs 70,7 % ; $p = 0,044$). L'EORTC 22 961 comparait une irradiation associée à une hormonothérapie de six ou de 36 mois ($n = 487$) par agonistes de la LH-RH. Il incluait les patients avec une lésion localement avancée : T1c-2bN1-2, ou pN1-2, ou T2c-4, N0-2, M0) [**113**]. Le suivi médian est de 5,2 années. Quel que soit le critère de jugement, l'hormonothérapie longue apporte un bénéfice. C'est en particulier vrai pour la survie globale.

	RTOG 92-02			EORTC 22961		
	HT courte	HT longue	<i>p</i>	HT courte	HT longue	<i>p</i>
N° pts	761	753		483	487	
Survie sans récurrence (%)	13,2	22,5	< 0,0001	69	81,8	<0,0001
Survie globale (%)	51,6	53,9	NS	80,6	85,3	0,0191
Survie spécifique (%)	83,9	88,7	0,0042			
Métastases (%)	22,8	14,8	< 0,0001	16,1	6,4	
Progression locale (%)	22,2	12,3	< 0,0001	6	1,6	

* NS : non significatif

Tableau 6 : Résultats des essais RTOG 92-02 et EORTC 22961 comparant une hormonothérapie courte (quatre mois ou six mois) à une hormonothérapie longue (deux ou trois ans) en association avec l'irradiation.

La totalité des essais cités utilisaient les agonistes de la LH-RH et ceux-ci représentent donc actuellement le traitement de base devant être associé à l'irradiation. Une seule très large étude a associé à l'irradiation le bicalutamide à la dose de 150 mg par jour pendant cinq ans. Cette étude a montré un bénéfice en survie au traitement combiné comparé à l'irradiation exclusive [114]. Cependant, cette étude souffre de biais méthodologiques majeurs et ne permet pas de proposer en standard cette association.

Au total, l'association hormonothérapie-radiothérapie est actuellement le standard thérapeutique des adénocarcinomes localement avancés. Elle permet d'améliorer la survie par rapport à l'irradiation seule ou à une hormonothérapie seule.

Pour les groupes défavorables, en particulier les patients présentant un score de Gleason supérieur ou égal à 8, une durée minimale de deux ans paraît nécessaire.

Compte tenu du risque élevé d'envahissement ganglionnaire dans les tumeurs prostatiques à haut risque, la lymphadénectomie standard limitée à la fosse ilio-obturatrice n'est pas suffisante pour définir clairement le statut ganglionnaire. La lymphadénectomie iliopelvienne étendue n'a pas démontré d'impact sur la survie, mais elle permet d'optimiser l'évaluation ganglionnaire et donc le stade pathologique par l'augmentation (d'un facteur 2) du nombre de ganglions prélevés et du nombre de ganglions métastatiques [115]. La lymphadénectomie étendue recommandée doit au moins emporter les ganglions ilio-obturbateurs au-dessus et au-dessous du nerf et les ganglions recouvrant l'artère iliaque interne jusqu'à la bifurcation iliaque comprise. Le taux de complications du curage étendu est supérieur en raison de l'augmentation du nombre de lymphocèles. [116]

Le concept du ganglion sentinelle a été développé pour diminuer l'extension du curage. La sensibilité de la technique est bonne, mais certaines limites rendent la technique difficile à reproduire d'où une perte de spécificité (pas de prise de radiotracer par les micrométastases, blocage lymphatique par certaines macrométastases, manipulation de la sonde pendant l'opération, repérage de certaines aires ganglionnaires...) [117].

L'intérêt thérapeutique du curage ganglionnaire extensif a été avancé comme pour d'autres tumeurs (vessie, testicule) mais il n'est pas démontré en l'absence d'étude randomisée sur le sujet. Enfin, la meilleure stadification par le curage étendu peut entraîner un biais d'interprétation de son efficacité thérapeutique (Will Rogers Phenomenon) [118].

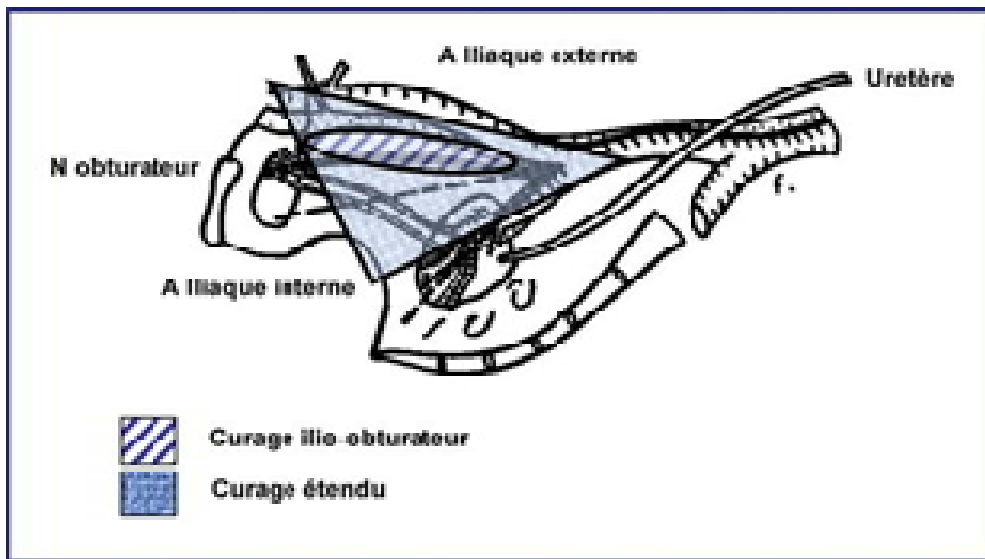


Figure 67 : Limites anatomiques du curage ganglionnaire.

Trois essais randomisés majeurs ont montré que la radiothérapie adjuvante à la dose de 60 à 64 Gy permet de prévenir ou de différer la récurrence biochimique et clinique : EORTC 22911, Southwestern Oncology Group (SWOG) S8794 et Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO 96-02) [119,120,121]. Le bénéfice de la radiothérapie adjuvante après prostatectomie totale sur la survie globale et la survie sans métastases pour une tumeur de stade pT3 pN0 a été démontré dans l'essai du SWOG S8794.

Dans l'essai EORTC 22911, le gain en termes de survie sans récurrence biochimique était de plus de 20 % entre le groupe radiothérapie adjuvante (72,2 %) par rapport au groupe surveillé (51,8 %) avec un recul de 5,4 ans. Pour les cancers de stade pT3 R1, il n'est pas prouvé que la radiothérapie adjuvante ait une efficacité supérieure à la radiothérapie de rattrapage à la récurrence biologique. L'essai GETUG-AFU 17 qui compare ces deux traitements devrait répondre à la question..

L'hormonothérapie néoadjuvante à la chirurgie n'a pas fait la preuve de son efficacité. Les études randomisées (HT vs placebo) ont montré une diminution du taux de marges positives. Aucune n'a montré d'amélioration de la survie sans progression biologique, de la survie spécifique ou globale [122,123].

Pour les patients avec atteinte ganglionnaire, l'étude de Messing et al. a démontré qu'un traitement hormonal immédiat par analogues de la LH-RH était bénéfique en termes de taux de survie globale (72,5 % contre 49 %) et de survie spécifique (87,2 % contre 56,9 %) par rapport à un traitement hormonal différé à la progression métastatique [124].

Une étude rétrospective du Surveillence Epidemiology and End Results (SEER) — Medicare a porté sur une population de patients atteints de cancer de la prostate avec envahissement ganglionnaire après prostatectomie réalisée de 1991 à 1999, ayant reçu un traitement hormonal dans les trois mois postopératoires (209 patients) ou pas de traitement complémentaire (522 patients). Cette étude n'a pas montré de différence en termes de survie globale ni spécifique entre les deux groupes, remettant en cause le principe d'un traitement adjuvant immédiat en cas d'atteinte ganglionnaire histologique à l'ère du PSA [125].

Dans le cas des patients sans atteinte ganglionnaire, la place de l'hormonothérapie adjuvante n'est pas définie.

Dans l'étude Early Prostate Cancer (EPC) comparant le bicalutamide à la dose de 150 mg et placebo après traitement local, le taux de risque de progression biochimique et clinique chez des patients atteints de tumeur de stade pT3 opéré par prostatectomie totale était réduit de 25 % avec un suivi moyen de 7,4 ans, mais sans impact sur la survie globale [126].

Dans l'étude allemande randomisant le flutamide dans des tumeurs de stade pT3-4 N0M0 et placebo, le taux de survie sans récurrence biochimique était amélioré de 25 % sans bénéfice sur la survie globale avec un recul de six ans [127].

Dans l'étude de Moul et al. portant sur l'hormonothérapie précoce en situation de récurrence après prostatectomie totale, les patients atteints d'un cancer de score de Gleason de 8 à 10 ou présentant un temps de doublement du PSA de moins de 12 mois avaient une amélioration du taux de survie sans métastase [128].

Récemment, le SWOG a rapporté la plus large expérience d'hormonothérapie adjuvante à la chirurgie chez des patients à haut risque [129]. Quatre cent quatre-vingt-un patients du bras observationnel de l'étude SWOG 9921 ont été traités par un blocage androgénique complet deux ans après la PT. Avec un suivi médian de 4,4 ans, la survie globale à cinq ans était de 96 %. Il n'existe actuellement pas d'étude randomisée comparant le rôle des analogues de la LHRH en situation adjuvante vs différée après PT. L'étude AFU-GETUG 20, qui randomise le blocage androgénique après PT pour des patients à haut risque de récurrence, devrait permettre de répondre à cette question.

Il n'y a pas d'essai randomisé concluant sur l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à la prostatectomie. Des essais utilisant notamment les taxanes en situation néoadjuvante ou en adjuvante à la chirurgie ont montré la faisabilité et une tolérance satisfaisante. Cependant, il est trop tôt pour en dégager une proposition thérapeutique validée [130].

En Résumé, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers de la prostate à haut risque est un enjeu de taille. Ces cancers, définis biologiquement par l'acquisition d'un potentiel métastatique et d'une résistance au traitement, exposent le patient à une évolution incontrôlée et mortelle. L'association radio-hormonothérapie, plus efficace que la radiothérapie est le traitement de référence. La chirurgie a sa place dans la prise en charge de ces tumeurs, et doit être envisagée dans le cadre d'un traitement combiné. La place des traitements adjuvants (radiothérapie, hormonothérapie. . .) doit être définie plus précisément.

Le risque de récurrence après traitement est classiquement évalué d'après le stade clinique, le taux de PSA, et le score de Gleason biopsique. La combinaison de ces facteurs reflète de façon grossière l'hétérogénéité pronostique de cette forme de cancer, et doit conduire à la recherche de marqueurs, sanguins ou urinaires, pour mieux caractériser ces tumeurs, et développer des facteurs prédictifs individuels de morbidité de chaque option thérapeutique.

La tendance actuelle est d'élargir la prise en charge chirurgicale du cancer de la prostate à haut risque, en particulier chez des patients jeunes, en traitement exclusif ou multimodal [131].

La prostatectomie totale sur les cancers à haut risque impose une exérèse large et complète. L'absence de marges chirurgicales positives (MCP) est un élément clé du contrôle tumoral. En effet, la présence de MCP sur la pièce de prostatectomie est un facteur de risque indépendant de récurrence biologique post PT [132].

Il a été démontré que l'expérience du chirurgien et l'adaptation de la dissection chirurgicale au stade tumoral avaient une influence sur le taux de MCP [133]. Pour appréhender l'agressivité tumorale, la plupart des équipes utilisent la classification de D'Amico [134]. Cependant, la difficulté à définir le stade clinique et la sous-évaluation du score de Gleason tumoral par la biopsie entraînent parfois des erreurs de classification des CaP. Par conséquent, en postopératoire, certains cancers estimés D'Amico 1 ou 2 s'avèrent être à plus haut risque de récurrence que ce qui était attendu.

Depuis les années 2000, la chirurgie prostatique laparoscopique robot-assistée est en cours d'évaluation. Plusieurs études récentes soulignent son intérêt dans la diminution des complications postopératoires, l'amélioration des résultats fonctionnels et du contrôle carcinologique, tout stade confondu [135,136].

Les dernières recommandations de l'European Association of Urology (EAU) placent la PT comme une option thérapeutique raisonnable des cancers à haut risque sélectionnés, cT3 N0 ou certains cT N1 dans le cadre d'un traitement multimodal. Le contrôle carcinologique passe, entre autres, par la qualité de l'exérèse chirurgicale et de nombreuses études actuelles se penchent sur l'impact des MCP. La présence de MCP est un facteur démontré de récurrence biologique, multipliant le risque de récurrence par 1,2 à 3,7 [137]. Les études concernant l'impact des MCP sur la mortalité globale ou spécifique sont rares et manquent de recul.

La chirurgie prostatique robot-assistée, assurant une dissection fine, proche de la glande doit être évaluée dans l'exérèse du cancer à HR. Pour ceci, l'analyse du taux de MCP est nécessaire. Dans notre étude, tout risque confondu, le taux de MCP est de 16,9 %. Pour les cancers D'Amico 3, il s'élève à 22,4 %. Tout risque confondu, certaines études ne retrouvent aucun impact de la technique chirurgicale sur le taux de MCP (open vs cœlioscopie vs robot) [138]. Deux autres analyses rétrospectives, plus récentes, révèlent un taux de MCP significativement plus faible dans la prostatectomie cœlioscopique ou robot-assistée versus chirurgie ouverte [139].

Sur le cancer D'Amico 3 plus particulièrement, aucune différence n'est retrouvée entre chirurgie ouverte et cœlioscopique sur le taux de MCP et la récurrence biologique [140]. Les taux de MCP observés vont de 15 % pour Hu et al. sur une série de 5556 PT robot-assistée [136] à 50 % sur une revue de la littérature de Yuh et al. concernant 1360 patients. Le taux de complications opératoires, y compris complication du curage, varie entre 6 et 30 %. Les résultats périopératoires et fonctionnels obtenus en PT robot-assistée sur les cancers D'Amico 3 sont comparables à la série de 1366 PT ouvertes de Briganti et al., histologiquement comparable à la série de Yuh. Ceci conforte donc les possibilités d'utiliser la chirurgie robotique dans l'exérèse des CaP à HR avec sécurité et efficacité [135]. Il ne semble donc pas que ce soit la robotique qui favorise les MCP sur les CaP à HR, mais la sélection des candidats à la chirurgie. On remarque dans notre étude que le taux de MCP sur les CaP à HR attendu est assez satisfaisant à 22,9 %. En revanche, lorsque le HR n'est pas anticipé, le taux de MCP augmente significativement à 34,3 %. Il faut donc mieux sélectionner les cancers à HR en préopératoire.

Dans notre étude, avant chirurgie, 49 patients étaient classés D'Amico 3. Parmi les 134 cancers à haut risque en postopératoire, 35 (26,1 %) seulement étaient attendus (D'Amico 3) et 73,8 % ne l'étaient pas. Pour améliorer la détection des cancers de haut risque, il faut optimiser l'analyse des critères de D'Amico. Sur les trois critères du score de D'Amico, la précision du stade tumoral pourrait être améliorée en tenant compte par exemple, de l'IRM multiparamétrique de prostate préopératoire [137]. Avec les nouveaux aimants 3 Tesla, l'imagerie tumorale est plus précise. La spécificité et la valeur prédictive négative de l'IRM sont supérieures à 95 % dans l'analyse de l'extension extracapsulaire et du contact tumeur-capsule [141]. Elle peut donc informer le chirurgien sur le stade TNM du cancer et permettre de réaliser une dissection adaptée à la tumeur, pour limiter les MCP.

L'IRM est aussi à l'heure actuelle utilisée pour des biopsies ciblées, qui pourraient permettre d'améliorer l'évaluation du Gleason tumoral biopsique [142].

Enfin, plusieurs études ont montré que le groupe des cancers D'Amico 3 est hétérogène. Spahn et al. ont noté qu'un tiers des cancers avec un PSA_t > 20 ng étaient des cancers pT2 [143]. Environ 15 à 30 % des cancers classés cT3 sont, en postopératoire, d'authentiques pT2 [131].

Pour sélectionner les tumeurs prostatiques à HR accessibles à une prise en charge chirurgicale, la tendance actuelle est de répartir les cancers à HR en trois ou quatre sous-groupes en fonction du nombre de facteurs de risque associés (PSA_t > 20, Gleason > 7, stade T3-T4). Joniau et al. proposent de répartir les cancers à HR entre trois sous-groupes. Un sous-groupe de bon pronostic avec un

seul facteur de risque, un de pronostic intermédiaire (PSAt > 20 et cT3-4) et un de mauvais pronostic (Gleason > 8 et PSAt > 20 et/ou cT3-4). Les patients de bon pronostic sont traités le plus souvent par chirurgie exclusive avec une survie spécifique à dix ans de 95,4 % [144]. À l'inverse, les patients de mauvais pronostic requièrent un traitement multimodal, pour une survie spécifique à dix ans à 79 % [144]. Cette nouvelle sous-classification des cancers à HR permet de sélectionner les cancers localisés, intra-prostatiques, plus accessibles à un traitement chirurgical.

Cette étude a certaines limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude monocentrique sur une cohorte modeste, avec une proportion faible de cancers D'Amico 3. L'opérateur unique et expérimenté, dans le cadre d'une analyse sur les MCP, peut aussi limiter la reproductibilité des résultats.

L'absence d'analyse des IRM préopératoires réalisées est une limite importante dans cette étude. En effet, nous n'avons pas intégré les données de l'imagerie à disposition dans la définition du cancer à HR ou pour guider l'approche chirurgicale des cancers à HR attendus. La disparité des examens réalisés pour chaque patient (IRM 1,5 T ou 3 T, scanner abdominopelvien) sur la période d'étude ne le permettait pas. Il serait intéressant, grâce aux progrès de l'IRM actuelle, d'évaluer l'impact de l'imagerie sur la dissection et le taux de MCP des cancers à HR.

Par ailleurs, pour définir les cancers à HR postopératoire, nous n'avons pas tenu compte du taux de PSAt > 20 ng/ml. L'étude de Spahn et al. montre que le PSAt élevé de manière isolée, sans autre facteur de risque (Gleason élevé, T3), n'est pas un facteur de mauvais pronostic [143].

Enfin, une analyse ultérieure de la récurrence biologique complètera cette étude en analysant les résultats carcinologiques à plus long terme.

La PT par chirurgie robot-assistée peut être réalisée pour des CaP à HR. Le taux de MCP autour de 30 % est comparable aux données de la chirurgie ouverte, ainsi que le taux de récurrence biochimique. Il faut cependant rester vigilant lors de la classification des cancers selon leur risque de récurrence. La méconnaissance préopératoire du HR réel peut entraîner une dissection prostatique inadaptée et augmenter significativement le taux de MCP. Une amélioration de la détection et de la sélection des CaP à HR en préopératoire est nécessaire pour définir les cancers les plus favorables à une prise en charge chirurgicale.

Les études prospectives randomisées du Southwest Oncology Group (SWOG) 8794 [145], de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22911 [146] et de l'ARO 96-02 – AP 09/95 [147] ont évalué l'intérêt de la RT adjuvante à la PT et ont conclu à l'efficacité de cette RT pour les tumeurs pT3 ou pTxR1 sur la survie sans progression biologique avec un gain d'environ 20 %. Seul le SWOG 8794 a montré pour les tumeurs pT3N0M0 une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %) et de la SG (47 % vs 37 %) [145].

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

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

Il est recommandé d'informer le patient en cas de facteur de risque présents sur la pièce opératoire (pT3 ou R1) du risque de récurrence et de la nécessité potentielle d'une irradiation complémentaire [148,149].

Une hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée. Une méta-analyse ne montre pas d'amélioration en SG ou SS, même si le taux de marges chirurgicales positives et de franchissement capsulaire était plus faible [150].

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

Une seule étude historique a mis en évidence une amélioration statistiquement significative des survies globale et spécifique par HT adjuvante chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire [151]. Certaines données récentes rétrospectives mettent en évidence un excellent pronostic des patients ayant seulement 1 ou 2 ganglions envahis lors d'un curage étendu [152,153]. Ceux-ci pourraient être simplement surveillés sans nécessiter une HT adjuvante.

En cas de patient pN1, la RT adjuvante associée à l'HT reste discutée. Une large étude rétrospective portant sur 1 107 patients ayant un curage ganglionnaire étendu a montré une diminution de la mortalité spécifique avec une RT adjuvante pour deux sous-groupes : les patients avec 1 ou 2 ganglions positifs, un score de Gleason ≥ 7 et pT3 ou R1, et ceux avec 3-4 ganglions positifs [154]. Cette donnée doit être confirmée par des essais prospectifs.

Il n'y a pas de seuil d'espérance de vie défini pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate à haut risque. Le groupe des tumeurs à haut risque est hétérogène. En se basant sur le nombre de facteurs défavorables (PSA >20 ng/ml ; stade clinique T3-T4 ; Gleason $\geq$ 8), les SS après chirurgie et RT varient de 80 à 95 % **[155,156]**.

Si le traitement local est la RT, il est impératif d'y associer une HT pour les tumeurs localement avancées (T3-T4) (niveau de preuve 1). L'hormono-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la SG à 10 ans

– EORTC : 40 vs 58 % ($p = 0,0004$) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % ($p = 0,0043$) **[157,158]**.

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'HT seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la SG **[159,160]**. L'adjonction d'un traitement local est nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces tumeurs localement avancées sans métastases à distance.

L'HT longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une HT courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase. Un bénéfice en survie a été observé pour les patients avec un score de Gleason 8-10 dans l'étude du RTOG, mais il s'agit d'une étude de sous-groupe. Un essai récent démontre que, pour les patients du groupe à haut risque une HT longue (2 ans) améliore la survie sans métastases et la SG par rapport à une HT de 4 mois même en cas de doses d'irradiation ≥ 76 Gy **[161]**.

Un essai canadien non encore publié a comparé 18 mois vs 36 mois et n'a pas trouvé de différence significative pour tous les critères de jugement évalués. Cependant, il s'agissait d'un essai de supériorité et non d'un essai d'équivalence : il n'est pour l'instant pas démontré que 18 mois est équivalent à 3 ans. Pour les patients n'ayant qu'un seul facteur de haut risque ou bien présentant des polypathologies associées (notamment cardio-vasculaires), il est possible d'arrêter l'HT à 18 mois, qui est pour l'instant la durée minimale à envisager. Dans le cadre des essais randomisés, une irradiation pelvienne était systématique avec une dose délivrée à la prostate de 70 Gy, mais le bénéfice réel de cette irradiation pelvienne reste discuté.

Le bénéfice en survie d'une chimiothérapie néo-adjuvante à l'hormono-radiothérapie n'est pour l'instant pas démontré (essais GETUG 12 et RTOG 05-21).

Le curage ganglionnaire du CaP comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque. Un tel curage lymphonodal améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire pour les patients de risques intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque [162] Le curage ganglionnaire est le meilleur moyen de staging quand il est réalisé de façon étendue. Aucun examen d'imagerie ne permet cette qualité de stadification.

Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire doit être réalisé en se basant sur des calculateurs (Briganti, Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC] ou formule de Roach). Un

risque estimé > 5 % d'envahissement doit indiquer un curage extensif [163,164]. L'examen extemporané n'est pas recommandé. La technique du ganglion sentinelle reste encore expérimentale et n'est pas recommandée. Le rôle thérapeutique du curage ganglionnaire est à valider dans des études prospectives [165,166].

Le taux de complication est augmenté en cas de curage extensif (de l'ordre de 20 %) avec une proportion plus importante de lymphocèle en cas d'approche extra-péritonéale [167].

▪ **PSA détectable après PT**

Le délai avant indétectabilité du PSA après chirurgie dépend de son taux initial et de sa demi-vie (3,15 jours). En cas de chirurgie d'exérèse complète, le PSA doit être indétectable 6 semaines après la PT. L'existence d'un PSA détectable après chirurgie est rare, rapporté dans environ 5 % des cas [168,169]. Rarement, et uniquement en cas de persistance d'un PSA faible sans progression, cette détectabilité peut être interprétée comme la persistance de tissu prostatique sain, notamment en cas de préservation du col excessive [170]. Dans la majorité des cas, cette détectabilité témoigne d'une maladie résiduelle, soit par micrométastase, soit en raison d'une marge chirurgicale positive. Le taux de progression chez les patients, quel que soit le traitement de la récurrence mis en place, dépasse 70 %. La décision du type de traitement de rattrapage doit être prise en fonction des paramètres pathologiques habituels (statut ganglionnaire, marges, score de Gleason, stade pT) ainsi que des paramètres biologiques postopératoires que sont le taux immédiat postopératoire du PSA et sa vélocité. Une forte vélocité du PSA et des caractéristiques pathologiques

défavorables orientent plutôt vers une maladie métastatique et une prise en charge systémique de la maladie résiduelle. Néanmoins, aucun consensus fort n'existe et la majorité des patients sont traités par RT seule. Les résultats de l'étude multicentrique du CCAFU ont montré que, malgré un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 22 % et un taux de traitement secondaire de près de 70 %, la SG chez ces patients était bonne (95 % à 5 ans). L'étude de phase II AFU-GETUG 22 permettra de statuer sur l'intérêt d'ajouter une HT concomitante à la RT en cas de PSA détectable après prostatectomie.

Le suivi après traitement local a pour but de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. En cas de récurrence, il permet de discuter l'intérêt d'une deuxième ligne de traitement.

La mesure du taux de PSA et le TR sont les examens de première intention dans le suivi après RT ou PT.

Un premier dosage du PSA total est recommandé dans les 3 mois après l'intervention. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans [171].

Après PT, le PSA devient indétectable en 6 semaines, sa demi-vie étant de 3,15 jours. Le délai de la récurrence et le PSADT après traitement local par chirurgie ou RT ont une valeur prédictive du site de la récurrence (locale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires (par RT ou HT). Un PSADT < 8 à 12 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans [172]. Les caractéristiques anatomopathologiques post-PT et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont : un score de Gleason < 7 (3 + 4), une élévation du PSA

après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois. Dans les autres cas, la récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique.

En attendant , les résultats des essais cliniques de haut niveau de preuves scientifiques et que nous disposons d'un plateau technique histologique, génétique et morphologique permettant de cibler les réels cancers localisés ; nous restons obtempérés aux recommandations et aux lignes directrices de la EAU et l'AUA concernant le traitement et le suivi du cancer à haut risque de D'amico.

Nous sommes inspirés, pour gérer nos malades, du recul des centres pionniers pour la prise en charge du risque élevé de D'amico et des préceptes des Guidelines.

Nos résultats restent corrects, les chiffres concernant le contrôle carcinologique de la maladie sont tangibles à ceux des centres occidentaux.

Nous resterons disciples, à implorer le dynamisme, les innovations diagnostiques et thérapeutiques de la panoplie et la myriade des travaux scientifiques pertinents, concernant le risque intermédiaire de D'amico : le but étant d'optimiser la survie de ce groupe et de lui offrir une meilleure qualité de vie.

Conclusion

Nos résultats et ceux des autres suggèrent que la prostatectomie radicale est une option de traitement viable pour certains hommes à haut risque. Bien que certains patients aient finalement eu besoin d'une approche multimodale, une proportion considérable était sans progression à 10 ans avec une monothérapie chirurgicale. Néanmoins, les patients à haut risque qui envisagent une prostatectomie radicale devraient être conseillés sur la possibilité d'une thérapie multimodale, en fonction de leurs caractéristiques pathologiques et des niveaux de PSA postopératoires. Des études prospectives supplémentaires sont nécessaires pour comparer directement les résultats de la prostatectomie radicale à la radiothérapie externe par radiothérapie hormonale chez les hommes à haut risque.

;

Résumé

RESUME

Titre : Résultats carcinologiques de la prostatectomie radicale dans le risque élevé de D'Amico

Auteur : JIRANI Hamza

Mots clés : Cancer de la prostate, haut risque, D'Amico, prostatectomie radicale, radiothérapie.

Objectif : l'objectif principal était d'analyser les facteurs de risque de récurrence et les résultats carcinologiques dans le cancer de la prostate à haut risque de D'Amico.

Matériel et méthodes : étude rétrospective portée sur 166 patients traités pour cancer de la prostate à haut risque de D'Amico par prostatectomie radicale entre Janvier 2003 et Janvier 2013.

Résultats : L'âge moyen au moment du diagnostic était de 66 ans. Le PSA sérique moyen était de 22,6 ng/mL. Le TR était suspect dans 9,7 % des cas. 90.3% des tumeurs ont été classées T1c. Tous les patients avaient un Gleason biopsique scoré à 8 et tous les hommes ont été traités par prostatectomie radicale. Il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans récurrence biologique entre les tranches d'âge. Tous les malades avaient un ADK. L'examen anatomopathologique final a révélé les tumeurs localisées chez 50.1%. L'extension extra-capsulaire a été retrouvée dans 30.2% des cas. L'envahissement des vésicules séminales a été signalé chez 19.7% de la population étudiée. L'atteinte histologique ganglionnaire chez 38.37% des patients

Conclusion : Le cancer de la prostate à haut risque de D'Amico regroupe une entité hétérogène de néoplasmes qui présente différents pronostics basés sur des données cliniques, biologiques et pathologiques – pré-thérapeutiques. En attendant le développement d'outils pertinents pour la sélection des cancers, le score de Gleason biopsique et le nombre de critères de risque intermédiaire présents permettent d'identifier des sous groupes favorables et défavorables.

ABSTRACT

Title: Oncological outcomes of radical prostatectomy in prostate cancer of High risk of D'Amico

Author: JIRANI Hamza

Key words: Prostate cancer, high risk, radical prostatectomy, radiotherapy.

Purpose: The aim of this study was to analyze the risk factors of recurrence and long-term oncological outcomes in prostate cancer of high risk of D'Amico.

Material and methods: This is a retrospective study focused on 166 patients treated for high-risk prostate cancer by radical prostatectomy between January 2003 and January 2013.

Results: Median age of the 166 men in the study cohort was 66 years. Mean serum PSA at diagnosis was 22.6 ng/mL. At diagnosis, 70.3% of our patients were symptomatic with lower urinary tract symptom (LUTS) with a suspicious digital rectal examination in 9.7% of cases. Clinical stage was T2b in 5.1%, T1c in 85.2% and T2c in 9.7% of the patients. All men had Gleason score (GS) 8 on biopsy and were treated with open radical retropubic prostatectomy. Except for age, there was no difference in the clinical features of men aged 65 - 69 and ≥ 70 years. One hundred percent of cancers were adenocarcinomas. Final pathological review revealed organ-confined disease in 50.1% of the men, extracapsular extension (ECE) in 30.2%, seminal vesicle invasion (SVI) in 19.7% and lymph node involvement in 38.37%.

Conclusion:. D'amico's high-risk prostate cancer is a heterogeneous entity of neoplasms that presents different prognoses based on clinical, biological and pathological - pretherapeutic findings. Pending the development of relevant tools for cancer selection, the biopsy Gleason score and the number of intermediate risk criteria present make it possible to identify favorable and unfavorable subgroups.

ملخص

العنوان : النتائج السرطانية بعد الحراحة لسرطان البروستات عالي المخاطر لداميكو

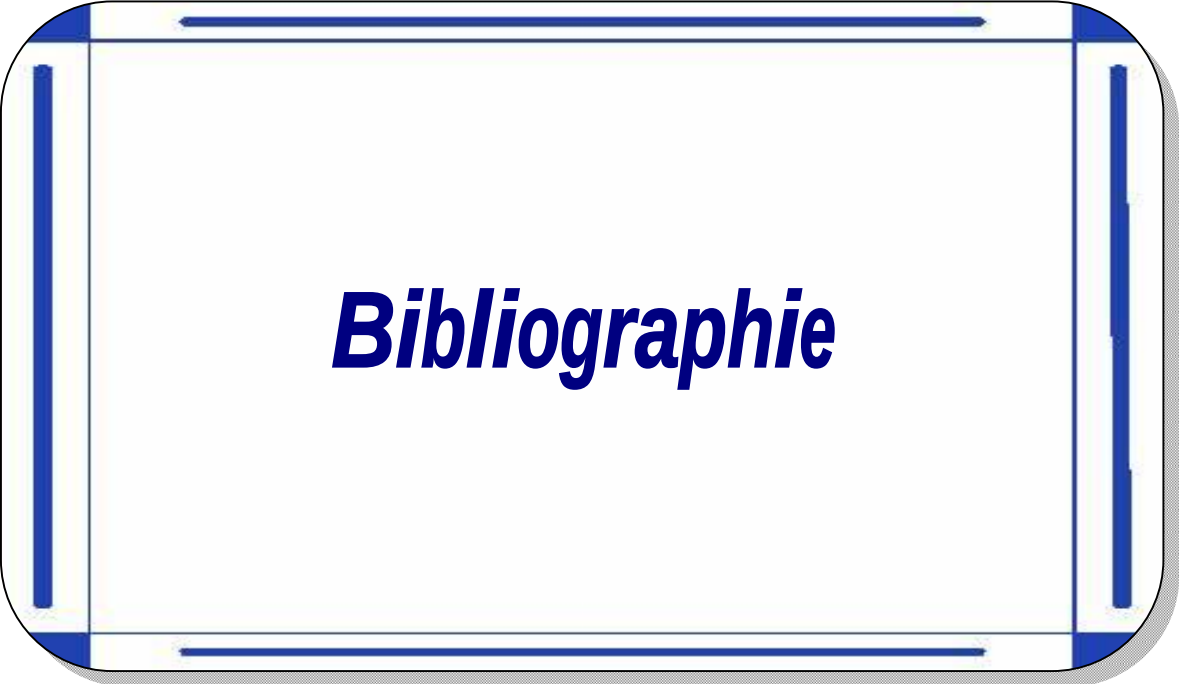
الكاتب : حمزة جبراني

الكلمات الرئيسية : سرطان البروستات ، عالي المخاطر، داميكو، استئصال البروستات، العلاج بالأشعة
الهدف الرئيسي من الدراسة : العوامل التي قد تؤدي الى الانتكاسة و معاودة رجوع المرض
و النتائج السرطانية طويلة الأمد وذلك في مرض سرطان البروستات عالي المخاطر .

المواد والطرق : دراسة استيعادية شملت 166 من المرضى الذين خضعوا لاستئصال سرطان
البروستات عالي المخاطر في الفترة الممتدة من يناير 2003 الى يناير 2013 .

النتائج: متوسط عمر المرضى كان 66 سنة ، القيمة المتوسطة للمستضد الخاص بالبروستات
كانت 22.6 ng/ml ، الأعراض مع مس مستقيمي كانت مشبوه فيها في 9.7% من الحالات، و 85.2%
من الأورام كانت مصنفة من درجة T1c . جميع المرضى كان لهم درجة غليسون 8. وجميعهم عولجوا
باستئصال جذري للبروستات، لم يكن هناك فرق في البقاء على قيد الحياة ما بين الفئات العمرية. سرطان
البروستات الغدي هو النوع الباثولوجي الذي حمله جميع المرضى ، بينت النتائج التشريحية أن 50.1%
من المرضى شخص لديهم سرطان موضعي، انتشار المرض خارج حدود البروستات عند 30.2%.
19.7% سجلوا انتشار المرض إلى حدود الحويصلة المنوية وأخيا انتشار المرض بالعقد اللمفاوية سجل
عن 38.37% من المرضى.

خلاصة .: إن سرطان البروستات عالي المخاطر لـ داميكو هو كيان غير متجانس من الأورام التي
تقدم تكهنات مختلفة على أساس البيانات السريرية والبيولوجية والمرضية - ما قبل العلاجية . في انتظار
تطوير الأدوات ذات الصلة لاختيار السرطان، فإن عينة غليسون وعدد المعايير متوسطة المخاطر تجعل
من الممكن تحديد مجموعتين فرعيتين: مواتية و غير مواتية.



Bibliographie

- [1] Atlas d'anatomie humaine de Franck Netter (2^{ème} édition)
- [2] **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.
- [3] **EMC d'urologie** 2014
- [4] **McNeal JE.** The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *Urol* 1972;107:1008- 16.
- [5] **McNeal JE.** Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619- 33.
- [6] **Lowsley OS.** The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915;62:716- 37.
- [7] **McNeal JE,** Bostwick DG. Anatomy of the prostatic urethra. *JAMA* 1984;251:890- 1
- [8] **Boucher A ; cuilleret J :** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle.Villeurbanne : Simep, 1983.
- [9] **Butet Y , Villers A , Delmas V,** Piechaud : Bases anatomiques chirurgicales de la prostatectomie radicale avec ou sans conservation nerveuse. *EMC Techniques chirurgicales – Urologie* 2012 ; 5 (1) : 1-9 [Article 41-304-A].
- [10] **DESGRIPPES A., MERIA P., CUSSENOT O:** Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la prostate *EMC, Techniques chirurgicales – Urologie* 41-260, 1998

- [11] **FRANK H. NETTER, M.D** : Pelvis et Périnée .*Atlas d'anatomie humaine, deuxième édition, éditions maloine, novartis, 1997*
- [12] **GIL VERNET S**: innervation de la vessie urinaire et de l'urètre postérieur. Arch. Anat. Pathol., 1964, 12, 119-125.
- [13] **François Richard , Henry Botto** . Cancer de la prostate. EMC - Urologie 1993;1-0[Article 18-560-A-10].
- [14] **A nauld villers ,Marian Devonec** . Anatomie de la prostate. EMC - Urologie 1993;1-0 [Article 18-500-A-10].
- [15] **McNeal JE**. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res 1984;145:27- 53.
- [16] **16.McNeal JE**. The anatomic heterogeneity of the prostate. Prog?Clin Biol Res 1980;37:149- 60.
- [17] **Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al**. Avalidated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. J Urol 2001 Mar;165(3):857–63.
- [18] **Alfa M.A ,Janane.A**. Concordance entre le score de Gleason biopsique et le score de Gleason de la pièce de prostatectomie .Année 2014
- [19] **Globocan 2008** .Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>

- [20] **Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL , Bunker CH , Cheng I , Cooney K , Eeles R , Fernandez P ,Giri VN.** Global patterns of prostate cancer incidence, Aggressiveness, and Mortality in men of African descent. Epub 2013 Feb 13.
- [21] **Evans HS, Moller H.** Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England. Eur Urol 2003 ; 43 : 337-41
- [22] **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.
- [23] **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
- [24] **Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.** Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001;37(suppl8):S4– S66.
- [25] **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.
- [26] **Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. CA Cancer J Clin** 1995;45:8–30 1995.
- [27] **Sellami A, Boudawara T, Hsairi M, Jlidi R , Ashour N .** Incidence des cancers dans le gouvernement de Sfax 2000-2002 édition 2007.

- [28] **Ibrahim A.S, Mikail N.H , Khaled H, Baraka H , Abdeen M, Bishara A, Abdelwahed S, Abdelateef A.** Cancer profile in Aswan, Egypt, Methodology and Results chart book 2008. Edition 2010.
- [29] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Facteurs-de-risque>
- [30] **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.
- [31] **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.
- [32] **Boyle P, Severi G, Giles GG.** The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2003;30:209–17.
- [33] **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.
- [34] **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.

- [35] **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; 9:5537.
- [36] **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.
- [37] **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.
- [38] **Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR.** Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67– 70.
- [39] **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.
- [40] **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.
- [41] **Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al.** Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:S217-51.

- [42] **Site** internet du Memorial Sloan- Kettering Cancer Center.
<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>
- [43] **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate- speciÀ c antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.
- [44] **Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, Evans CL et al.** A truncated precursor form of prostate- speciÀ c antigen is a more speciÀ c serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958–63.
- [45] **Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al.** Proenzyme prostate speciÀ c antigen for prostate cancer detection: a National Cancer Intitute early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180:539–43.
- [46] **Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al.** Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate speciÀ c antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2012;188:1726-31.
- [47] **Auprich M, Augustin H, Budaüs L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al.** A comparative performance analysis of total prostate- speciÀ c antigen, percentage free prostate- speciÀ c antigen, prostate- speciÀ c antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the À rst, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2012;109:1627-35.
- [48] **Source : B. Djavan. Biopsie prostatique : techniques et indications.** *EMC - Techniques chirurgicales Urologie* 2010 : 1–16 [Article 41-265].

- [49] **Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD** : Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol 2008; 179: 1764-50.
- [50] **Tombal B, De Visccher L, Lorge F** : Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. BJU Int 1999; 84: 1015-20.
- [51] **Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cusserot O**; Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. Encycl méd-chirurgicale . 18-560-A-12 (2004).
- [52] **Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. NEJM. 1987; 317: 919-16.
- [53] **Younes P, Descazead A.** Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie. Annales d'urologie 2007 ; 41 : 59-63.
- [54] **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.
- [55] Haute Autorité de Santé. Détection précoce du cancer de la prostate. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
- [56] Institut national du cancer. La classification des cancers de la prostate [En ligne] 2010.

- [57] American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
- [58] **Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.** PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow- up. J Natl Cancer Inst 2012;104:125-32.
- [59] **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.** ERSPC Investigators. Prostate- cancer mortality at 11 years follow- up. N Engl J Med 2012;366:981-90.
- [60] **Moyer VA.** Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012;157:120-34
- [61] **Haute Autorité de Santé.** Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque. Questions/Réponses 4 avril 2012; Available from [www. has-sante.fr/portail/jcms/c_1238094/depistage- du- cancer- dela- prostate- par- dosage- du- psa- interet- non- demontre- chez- leshommes- presentant- des- facteurs- de- risque](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238094/depistage-du-cancer-de-la-prostate-par-dosage-du-psa-interet-non-demonstre-chez-leshommes-presentant-des-facteurs-de-risque)
- [62] **Association française d'urologie.** Cancer de la prostate et dépistage. 12/04/12; from [www.urofrance.org/À leadadmin/medias/afu/communiques/2012-03-15_cancer- prostate.pdf](http://www.urofrance.org/À%20leadadmin/medias/afu/communiques/2012-03-15_cancer-prostate.pdf)

- [63] **Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al.** Early detection of prostate cancer : European Urology Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013;64:347-54.
- [64] **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
- [65] **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.
- [66] **Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Actas Urol Esp.* 2011; 35:501–14.
- [67] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al.** Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006; 49:1019–26.
- [68] **Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC.** Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004; 172:1840–4.

- [69] **Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al.** Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55:1251–65.
- [70] **Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S.** Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 52:29–37.
- [71] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al.** Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007; 69:147–51.
- [72] **Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.** Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999 May;17(5):1499-507.
- [73] **Thomson IMJr, Tangen CM, Paradeto J, Lucia MS, Miller G, troyer D et l.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006 Nov 15;296(19):2329-35.
- [74] **Jhaveri FM, Klein EA.** How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol.* 1999 Aug;17(3):130-4.
- [75] **Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, GriGnon D.** Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer traetaed on the Radiation Therapy Oncology Group Trials. *J Clin Oncol,* 2000 ;18 :27740-6

- [76] **Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MW.** Updated result of the phase III Radiation therapy Oncology Group (RTOG) Tril 85-31 evaluating the potentiel benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavourable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001 ;49 :937-46
- [77] **Hanks GE, Pajak TF , Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipleywu.** Radiation Therapy Oncology Group. Phase III Trial of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma oft he prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin ncol* 2003;21:3972-8
- [78] **Aus G, Hugosson J, Norlen.** Long- term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995 ; 15 :460-65
- [79] **The Medical Research Council Prostate Cancer working party investigators Group.** Immediate verus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the medical research Council Trial. *Bristish J Urol* 1997;79:235-46
- [80] **Prostate Cancer Trialists Collabotrative Group.** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000 ;355 : 1491-8

- [81] **Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, Van Poppel H, Wolff J, Zattoni F.** EAU working Group on Oncological Urology. EAU guideline on prostate cancer. *Eur Urol* 2005 ; 48: 546-51.
- [82] **Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Holtl W, Mottet N, Tunn U, Zambolgou N.** Management of locally advanced prostate cancer: an European concensus. *IJCP* 2003;57:1-8 .
- [83] **Kattan MW.**When and how use informatics tools in caring for urologic patients. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2:183-90.
- [84] **Lattouf JB, Saad F.** Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol.* 2003; 43:333–6.
- [85] **Soulie M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Gros-claude P, et al.** Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. *Cancer de la prostate. Prog Urol.* 2007; 17:1157–230.
- [86] **Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA.** Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol.* 2007; 51:1175–84.
- [87] **Gleason DF.** Classification of prostatic carcinomas.*Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar;50(3):125–8.
- [88] **Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R.** Implications of the International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Apr;136(4):426–34.

- [89] **Salomon L, Azria D, Bastide C, et al.** Recommandations en oncologie 2010 : cancer de la prostate. Prog Urol 2010 ; 4:S217–52.
- [90] **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
- [91] **Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al.** Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. Crit Rev Oncol Hematol 2010 ;73:68-91.
- [92] **Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al.** Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370:932-42.
- [93] **Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al.** Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012;367:203-13.
- [94] **Soulie M, Salomon L.** [Oncological outcomes of prostate cancer Surgery]. Prog Urol 2015 ;25:1010-27.
- [95] **Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H.** Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int 2005;95:751—6

- [96] **Carver BS, Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA.** Longterm outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;176:564—8.
- [97] **Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA.** Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106:2603—9
- [98] **Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al.** Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117(13):2883—91.
- [99] **Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al.** Long-term follow up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791—4
- [100] **Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al.** Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117(13):2883—91.
- [101] **Garzotto M, Higano CS, O'Brien C, Rademacher BL, Janeba N, Fazli N, et al.** Phase 1-2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high risk prostate cancer. *Cancer* 2010;116:1699—708.
- [102] **Heesakkers RA, Ho" vels AM, Jager GJ, et al.** MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:850—6.

- [103] **Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelsson A, Stattin P.** Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:233-8.
- [104] **Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al.** Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy : A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 2015 ;68:216-25.
- [105] **Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al.** Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman radiation oncology group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841—50.
- [106] **Pilepich M, Winter K, Lawton C, et al.** Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma — long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285—90.
- [107] **Bolla M, Collette L, Blank L, et al.** Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2003;360:103—8.
- [108] **Roach 3rd M, Bae K, Speight J, et al.** Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585—91.

- [109] **Widmark A, Klepp O, Solberg A, 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.
- [110] **Warde P, Mason M, Sydes M, et al.** Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633). *J Clin Oncol* 2010;28(7s) [Abstr. CRA4504].
- [111] **Mottet N, Peneau M, Mazon J, et al.** Impact of radiotherapy (RT) combined with androgen deprivation (ADT) versus ADT alone for local control in clinically locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(15s) [abstr CRA 4505].
- [112] **Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al.** Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497—504.
- [113] **Bolla M, van Tienhoven G, de Reijke T, et al.** Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT, results of the randomized EORTC phase III trial 22961. 2007 ASCO annual meeting proceedings part I. *J Clin Oncol* 2007;25:abs. 5014.

- [114] **Tyrrell CJ, Payne H, See WA, et al.** Bicalutamide (Casodex) 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer programme. *Radiother Oncol* 2005;76:4—10.
- [115] **Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R.** Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681—6.
- [116] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al.** Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006—13.
- [117] **Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R.** Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177:916—20.
- [118] **Gofrit ON, Zorn KC, Steinberg GD, Zagaja GP, Shalhav AL.** The Will Rogers phenomenon in urological oncology. *J Urol* 2008;179:28—33.
- [119] **Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al.** Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC 22911). *Lancet* 2005;366:572—8.
- [120] **Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Scott Lucia M, Miller G, Troyer D, et al.** Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomised clinical trial. *J Urol* 2009;181:956—62.

- [121] Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Hocht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome — results of a retrospective study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;73:1009—16.
- [122] **Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al.** Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:561—6.
- [123] **Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al.** Long-term follow up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791—4.
- [124] **Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Widing G, et al.** Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472—9.
- [125] **Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong C.** Role of androgen deprivation therapy in node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:100—5.
- [126] **McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, et al.** The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median follow-up. *J Urol* 2006;176:75—80.

- [127] **Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H, et al.** Prospective randomised trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph-node negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:267—70.
- [128] **Moul JW, Wu H, Sun L, Mc Leo DG, Amling C, Donahue T, et al.** Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1141—7.
- [129] **Tanya BD, Thomas WF, Catherine MT, et al.** Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol* 2011;29:2040—5.
- [130] **Garzotto M, Higano CS, O'Brien C, Rademacher BL, Janeba N, Fazli N, et al.** Phase 1-2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high risk prostate cancer. *Cancer* 2010;116:1699—708.
- [131] **Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124—37.
- [132] **Shikanov S, Marchetti P, Desai V, Razmaria A, Antic T, Al-Ahmadie H, et al.** Short (≤ 1 mm) positive surgical margin and risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2013;111(4):559—63.

- [133] **Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, et al.** Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol* 2014;65(2):303—13.
- [134] **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(11):969—74.
- [135] **Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, Kimm S, Menon M, Novara G, et al.** The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;65(5):918—27.
- [136] **Hu JC, Gandaglia G, Karakiewicz PI, Nguyen PL, Trinh QD, Shih YC, et al.** Comparative effectiveness of robot-assisted versus open radical prostatectomy cancer control. *Eur Urol* 2014;66(4):666—72.
- [137] **Cormier L, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, et al.** Les marges chirurgicales dans le cancer de la prostate. CCAFU, Revue de la littérature. *Prog Urol* 2014;24(6):334—45.
- [138] **Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, Stricker PD, Ahle-ring T, Eden CG, et al.** A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2014;66(3):450—6.

- [139] **Evans SM, Millar JL, Frydenberg M, Murphy DG, Davis ID, Spelman T, et al.** Positive surgical margins: rate, contributing factors and impact on further treatment: findings from the Prostate Cancer Registry. *BJU Int* 2014;114(5):680—90.
- [140] **Pierorazio PM, Mullins JK, Eifler JB, Voth K, Hyams ES, Han M, et al.** Contemporaneous comparison of open vs minimally-invasive radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(6):751—7.
- [141] **Largerion JP, Galonnier F, Vedrine N, Alfidja A, Boyer L, Pereira B, et al.** L'IRM 3 Tesla multi-paramétrique dans le staging du cancer prostatique en pratique courante. *Prog Urol* 2014;24(3):145—53.
- [142] **Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al.** Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64(5):713—9.
- [143] **Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tom-bal B, et al.** Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010;58(1):1—7 [discussion 10—1].
- [144] **Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al.** Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67(1):157—64.

- [145] **Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al.** Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 ;181:956-62.
- [146] **Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al.** Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-27
- [147] **Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al.** Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/ AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-50.
- [148] **Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al.** Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190:441-9.
- [149] **Valicenti RK, Thompson I, Jr, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al.** Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:822-8

- [150] **Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD.** A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer treatment reviews* 2009;35:9-17.
- [151] **Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wil-ding G, et al.** Immediate versus deferred androgen depriva-tion treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lan-cet Oncol* 2006;7:472-9.
- [152] **Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al.** Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node posi-tive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radi-cal prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55:261-70.
- [153] **Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al.** Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:754-61.
- [154] **Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al.** Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3939-47.

- [155] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al.** Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU international* 2006;98:788-93.
- [156] **Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al.** Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67:157-64.
- [157] **Stenmark MH, Blas K, Halverson S, Sandler HM, Feng FY, Hams-tra DA.** Continued benefit to androgen deprivation therapy for prostate cancer patients treated with dose-escalated radiation therapy across multiple definitions of high-risk disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e335-44.
- [158] **Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al.** External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
- [159] **Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H.** Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:2137-43.
- [160] **Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al.** Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy

Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2143-50.

- [161] **Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al.** High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, control-led, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320-7.
- [162] **Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al.** Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1 %. *J Urol* 2007 ;178:120-4.
- [163] **Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI.** Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014 ;92:300-5.
- [164] **Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al.** Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480-7.
- [165] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al.** Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007 ;69:147-51.

- [166] **Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, et al.** Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 ;27:4300-5.
- [167] **Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, et al.** Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 ;27:4300-5.
- [168] **Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S.** Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clinical genitourinary cancer* 2014;12:215-24.
- [169] **Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, Veltri RW, Partin AW.** Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004;101:2549-56.
- [170] **Sengupta S, Christensen CM, Zincke H, Slezak JM, Leibovich BC, Bergstralh EJ, et al.** Detectable prostate specific antigen between 60 and 120 days following radical prostatectomy for prostate cancer: natural history and prognostic significance. *J Urol* 2006;176:559-63.

- [171] **Ploussard G, Staerman F, Pierrevelcin J, Larue S, Villers A, Ouzane A, et al.** Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World journal of urology* 2014;32:1331-8.
- [172] **Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA.** Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.

Serment d' Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 377

سنة : 2018

**النتائج السرطانية بعد الجراحة
لسرطان البروستات عالي المخاطر لداميكو
(بصدد 166 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرف

السيد حمزة جبراني

المزداد في 07 مارس 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان البروستات؛ عالي المخاطر؛ داميكو، استئصال البروستات؛
العلاج بالأشعة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عبد القادر بلمكي أستاذ في أمراض الدم
مشرف	السيد عبد اللطيف جنان أستاذ في جراحة المسالك البولية
عضو	السيدة نجاة لمعلمي أستاذة في علم التشريح الدقيق
عضو	السيد بوشعيب رضوان أستاذ في طب الأشعة
عضو	السيد حسن سيفات أستاذ في العلاج بالأشعة