



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

ANNEE 2016

Thèse N 120

Prise en charge du cancer de la prostate localement avancé et métastatique

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 /07/2016

PAR

Mr. Mohamed AIT CHTOUK

Né le 17 Juillet 1990 à MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Cancer – Prostate –Localement avancé–Métastatique–Explorations–
Prostatectomie – Radiothérapie–Traitements médicaux–Thérapie métabolique–
Réunion de concertation pluridisciplinaire

JURY

Mr. I. SARF

Professeur d'urologie

PRESIDENT

Mr. M.A.LAKMICHI

Professeur agrégé d'urologie

RAPPORTEUR

Mr. M.S.MOUDOUNI

Professeur d'urologie

M^{me}. M.KHOUCHANI

Professeur agrégé de la radiothérapie

Mr. M.A.BSISS

Professeur agrégé de biophysique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ

الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ



Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen :Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr.EL FEZZAZI Redouane
Secrétaire Générale :Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologiebiologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgiepédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculairepéripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgiegénérale

BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgiethoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique





*Toutes les lettres ne
sauraient trouver les
mots qu'il faut...
Tous les mots ne
sauraient exprimer la
gratitude, la tendresse,
Le respect, la
reconnaissance...
Aux êtres qui me sont
chers et c'est tout
simplement que...*



Je dédie cette Thèse

A mon très cher père Driss AIT CHTOUK

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

A mon adorable mère Aziza O'UNIFLI

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

A Ma Très Chère sœur Hind

Merci infiniment pour votre soutien, votre générosité qui ont été pour moi une source de courage. Vous avez été un modèle pour moi, un modèle de droiture et de persévérance.

Ma très chère sœur tu as été pour moi une deuxième maman. Je te serais à jamais reconnaissant des sacrifices que tu as fait pour moi.

J'implore Dieu qu'il apporte bonheur, joie et surtout santé à toute votre belle famille.

A Mon Très Cher Frère Hamza

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

A la mémoire de mes Grands-pères

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

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

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance sincères que j'ai pour vous.

Que ce travail soit un témoignage de mon affection, je vous le dédie pour tous

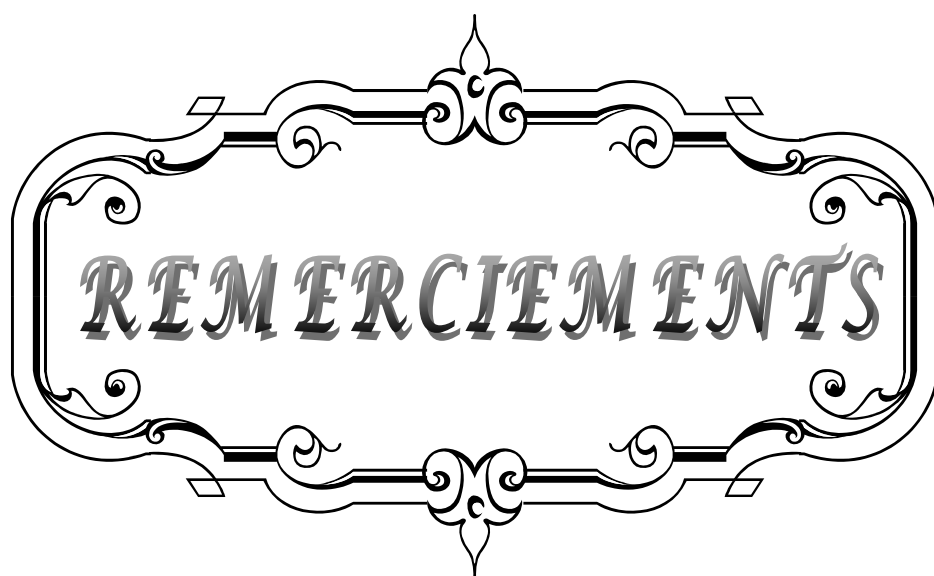
JE VOUS AIME

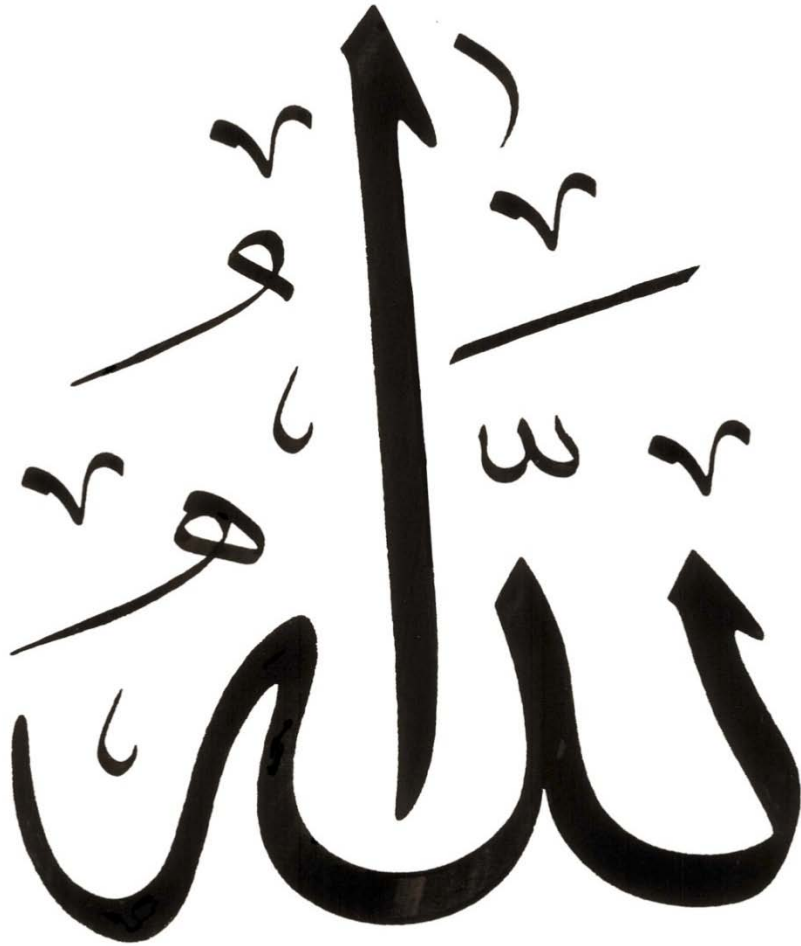
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A mes très chers amis (es):

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

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





A Dieu, Tout puissant

Qui m'a inspiré et m'a guidé vers le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

**Louanges et remerciements pour votre clémence et
votre miséricorde**

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

Pr. SARF Ismaïl

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de
notre jury.*

*Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqué mais encore plus
votre gentillesse et votre sympathie.*

Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.

*Veillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères
remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

A NOTRE PROFESSEUR ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

Pr. LAKMICHI Mohamed Amine

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier cette
thèse.*

*Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos
encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce
travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi
une grande admiration et un profond respect.*

Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon
grand respect.*

A NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THÈSE :

Pr. MOUDOUNI Saïd Mohammed

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

A NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THÈSE :

Pr. KHOUCHANI Mouna

Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury.

Votre présence nous honore.

Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

A NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THÈSE :

Pr. BSISS Mohamed Aziz

Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter d'être membre de cet honorable jury et Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements

Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

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

PIN	:Néoplasie intra-épithéliale.
PSA	: antigène spécifique de la prostate.
RMO	: Référence Médicale Opposable.
TC99m	: Technetium 99.
TDM	: Tomodensitométrie.
TNM	: Taille, Node (ganglion), métastase.
UICC	: Union International Contre le Cancer.
USA	: Etats-Unis d'Amérique.
UV	: Rayon Ultraviolets.
VPN	: Valeur prédictive négative.
VPP	: Valeur prédictive positive.
DRR	: Digitally Reconstructed Radiograph
CaP	: Cancer de la prostate
CPLA	: Cancer de la prostate localement avancé
PT	: Prostatectomie totale
PR	: Prostatectomie radicale
CPHR	: Cancer de la prostate à haut risque
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
CPRC	: Cancer de la prostate résistant à la castration
RAMED	: Régime d'aide médicale aux patients économiquement démunis
RAU	: Retention aigue d'urine
IMC	: Indice de masse corporelle
TR	: Toucher rectal
ECBU	: Examen cyto bactériologique ds urines

NFS	: Numération formule sanguine
GAJ	: Glycémie à jeun
RTUP	: Resection transurétrale de la prostate
PS	: Performans status
VEUS	: Voies excrétrices urinaires supérieures
UHN	: Urétéro–hydronéphrose
ADP	: Adénopathie
ODM	: Ostéodensitométrie
RTH	: Radiothérapie
Hg	: Hémoglobine
GB	: Globines blanches
PL	: Plaquettes
RCRC	: Registre des cancers de la région du grand Casablanca
IRC	: Insuffisance rénale chronique
HU	: Hématurie
DCI	: Dénomination commune internationale



INTRODUCTION	1
OBJECTIFS DE L'ETUDE	4
PATIENTS ET METHODES	6
I. Type d'étude	7
II. Durée et lieu de l'étude	7
III. Population étudiée :	7
IV. Sélection des patients	7
1. Critères d'inclusion	7
2. Critères d'exclusion	8
V. Considérations éthiques :	8
VI. Méthode de recueil des données	8
1. Méthodes de recherche:	9
2. Etude statistique et analytique	9
RESULTATS	10
I. EPIDEMIOLOGIE	11
1. Nombre total des patients	11
2. Incidence des cas selon les années	11
3. Répartition selon l'âge	12
4. Répartition selon l'origine géographique	12
5. Répartition selon la profession	13
6. Répartition selon le niveau socio-économique	14
7. Répartition selon la couverture sanitaire	15
8. Répartition selon le terrain	15
II. Données clinique	17
1. Le motif de consultation	17
2. Délai de consultation	20
3. Données de l'examen clinique	21
III. Bilan biologique	26
1. PSA	26
2. PSA libre/ PSA total	28
3. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)	28
4. Bilan phosphocalcique	29
5. La numération formule sanguine (NFS)	31
6. La glycémie à jeun (GAJ)	31
7. La fonction rénale	32
8. Le bilan lipidique	33
IV. Anatomopathologie	33
1. Les biopsies prostatiques	34
V. Bilan radiologique	39
1. Echographie vésico-prostatique et rénale	39
2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)	41

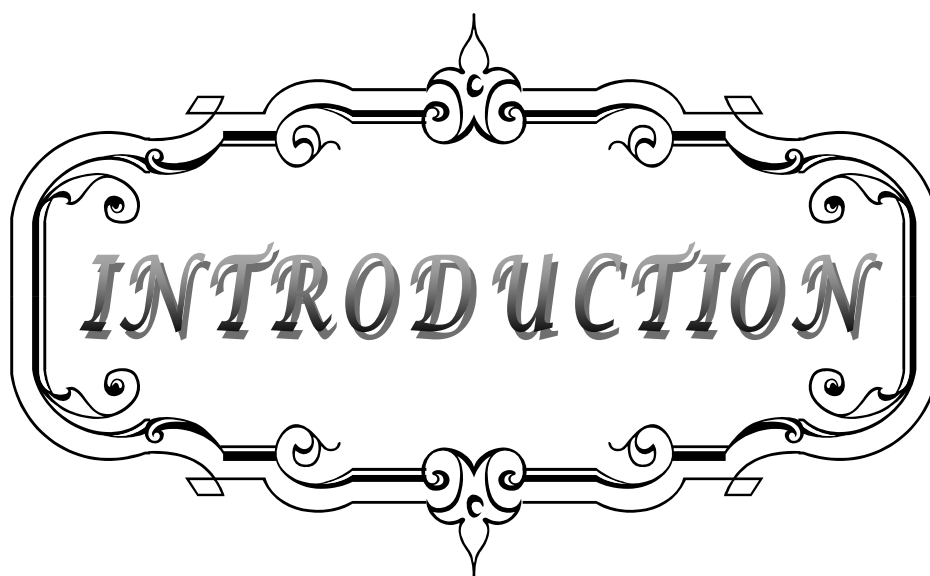
3. IRM abdomino-pelvienne.....	45
4. Scintigraphie osseuse.....	48
5. scintigraphie couplée à la TDM.....	54
6. Osteodensitométrie (ODM).....	55
7. Radiograohie du thorax.....	56
8. Autres explorations.....	59
VI. Classification TNM.....	59
VII. Répartition des patients selon le stade.....	61
1. Stade localement avancé.....	61
2. Cancer de la prostate au stade métastatique.....	71
VIII. Prise en charge thérapeutique.....	74
1. Stratégie thérapeutique.....	74
2. Cancer de la prostate localement avancé.....	75
3. Cancer de la prostate métastatique.....	85
4. Choix de la stratégie thérapeutique.....	95
IX. Surveillance.....	96
1. L'examen clinique :.....	98
2. le taux de PSA :.....	100
3. la testostérone totale :.....	101
4. La scintigraphie osseuse.....	101
DISCUSSION.....	102
I. Anatomie et physiopathologie du cancer la prostate.....	103
1. Anatomie.....	103
II. Epidémiologie du cancer de la prostate.....	111
1. Epidémiologie descriptive.....	111
2. Epidémiologie analytique.....	118
III. Histoire naturelle du cancer de la prostate.....	123
1. Extension locale.....	124
2. Extension ganglionnaire.....	124
3. Extension hématogène.....	124
IV. La stratégie diagnostique et de dépistage.....	125
1. Dépistage individuel ou diagnostic ultra précoce.....	125
2. Diagnostic positif.....	128
3. Les examens paracliniques :.....	132
V. Prise en charge thérapeutique.....	158
1. Cancer de la prostate localement avancé (CPLA).....	159
2. Cancer de la prostate métastatique.....	175
VI. SUIVI ET EVOLUTION.....	207
1. Patients ayant eu la prostatectomie radicale:.....	207
2. Patients ayant eu la radiothérapie.....	208
3. Patients ayant eu l' hormonothérapie et la chimiothérapie.....	209
4. Patients après échec des traitements.....	209

CONCLUSION212

ANNEXES.....216

RESUMES.....228

BIBLIOGRAPHIE237

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "INTRODUCTION" is written in a bold, serif, all-caps font.

INTRODUCTION

Le cancer prostatique constitue un problème de santé publique dans les pays développés, il représente la cinquième cause de tumeur masculine tous âges confondus dans le monde, et la 2ème cause de décès par cancer chez l'homme. Son incidence annuelle est en perpétuelle augmentation : un homme né en 1940 possédait un risque de 10,7 % de déclarer ce cancer à 75 ans tandis qu'un homme né en 1910 ne possédait qu'un risque de 2,7 %. (1)

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 est responsable de nombreux faux positifs. De plus, l'hétérogénéité des facteurs génétiques et environnementaux qui modulent la carcinogénèse prostatique fait de ce cancer une affection très hétérogène et de pronostic incertain : Il est d'extension locale et générale rapide chez certains patients, et latent voire indolent chez d'autres.

Ainsi, ce cancer se caractérise dans nos régions marocaines par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique. Ce retard diagnostique serait lié entre autres, à l'absence de dépistage, à la faible sensibilisation de la population médicale vis-à-vis de cette pathologie et aux difficultés d'accès aux soins de santé.

Du côté thérapeutique, la prise en charge des cancers de la prostate localement avancés (CPLA) est un enjeu de taille au vu de l'hétérogénéité pronostique de ces tumeurs agressives. La chirurgie est un moyen efficace pour traiter localement ces tumeurs en ciblant les formes localement avancées maîtrisables par un geste large pour des patients jeunes en bon état général, en intégrant la prostatectomie totale (PT) dans un traitement multimodal. Dans les cancers de la prostate à haut risque (CPHR) pour lesquels l'option thérapeutique locorégionale est la radiothérapie externe, l'addition d'une hormonothérapie améliore la survie sans progression clinique et/ou biologique et la survie globale. Les cancers de prostate sont le type même de situation onco-urologique qui nécessite impérativement la discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant la proposition d'un plan personnalisé de soins aux patients.

Le cancer de prostate métastatique constitue une forme la plus souvent évolutive d'un cancer déjà traité, et reste de pronostic sévère, malgré l'apparition d'armes thérapeutiques nouvelles (chimiothérapie, thérapie ciblée ...etc.) L'évaluation radiologique initiale de ces patients

représente, avec le dosage du PSA, les deux éléments pronostiques qui conditionnent les choix thérapeutiques. Il faut aussi prendre en compte, dans la prise en charge globale de ces patients, les effets secondaires de l'hormonothérapie qui ne se résument pas seulement à des troubles sexuels mais souvent d'ordre métabolique et qui doivent faire l'objet d'une information précise, voire de mesures préventive.

La résistance à la castration du cancer de la prostate constitue l'une des problématiques de sa prise en charge thérapeutique et l'un des champs intéressants de la recherche dans ce domaine.

De nouvelles molécules d'hormonothérapies semblent prometteuses après chimiothérapie mais potentiellement utilisables chez les patients chimionéoplasiques.

La participation des urologues impliqués dans la cancérologie et imprégnés de culture pluridisciplinaire permet le développement de nouveaux protocoles d'hormonothérapie et d'hormono-chimiothérapie.

Peu d'études se sont intéressées à la problématique de la prise en charge médico-chirurgicale du CaP localement avancé et métastatique dans notre pays et dressant ainsi un état des lieux épidémiologique et thérapeutique dans notre pratique quotidienne permettant, ainsi de cerner les faiblesses de cette prise en charge qu'on pourrait améliorer au fil du temps.

Nous avons essayé d'apporter des éléments de réponse aux questions objets d'études dans nos régions.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude est de :

- dresser le profil de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients avec un cancer de la prostate localement avancé et métastatique au CHU Mohammad VI de Marrakech (comme pôle médico-chirurgical drainant plusieurs régions du sud marocain) durant les cinq dernières années et ce afin de repérer les points essentielles à optimiser dans le futur de notre pratique.

Les objectifs secondaires :

- Cerner le rôle des différents acteurs de la prise en charge médicochirurgicale du cancer de la prostate dans nos régions (médecins généralistes, urologues, oncoradiothérapeutes, médecins nucléaires, rhumatologue, biologistes...etc., qui fait quoi, comment et pour quels patients?)
- Faire le point sur la logistique des explorations paracliniques (biologie, imagerie, médecine nucléaire...etc.) et des soins (traitements médicaux, chirurgie et radiothérapie) dont on dispose pour assurer la prise en charge des patients avec un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.
- Repérer les sous-groupes potentiels des patients avec un cancer de la prostate localement avancé ou oligométastatiques qui pouvaient bénéficier éventuellement d'une prostatectomie radicale dans le cadre d'une prise en charge multimodale.
- Réaliser un travail scientifique qui restera une référence avec laquelle peut se comparer d'éventuels travaux recherche scientifiques dans le futur pour marquer nos évolutions dans ce domaine.

*PATIENTS
ET
METHODES*

I. Type d'étude

C'est une étude épidémiologique observationnelle rétrospective qui a pour but de dresser le profil de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients avec un CaP localement avancé ou métastatique et ce afin de repérer les points essentiels à optimiser dans le futur de notre pratique.

II. Durée et lieu de l'étude

Cette étude s'est déroulée sur une période de 5 ans entre janvier 2011 et décembre 2015 au CHU Mohammed VI Marrakech aux services suivants : service d'urologie, d'onco-radiothérapie, de médecine nucléaire et de rhumatologie.

III. Population étudiée :

Nous avons recensé pendant cette période 195 patients avec un cancer de la prostate dont 162 présentant des cancers de la prostate au stade localement avancé ou métastatique.

IV. Sélection des patients

1. Critères d'inclusion

Nous avons retenu tout patient atteint d'un CaP de type histologique adénocarcinome stade T3 ou T4 clinique ou radiologique (IRM) ou biopsique ou après une preuve anatomopathologique (pT de la pièce de prostatectomie radicale).

Ainsi que tout patient au stade métastatique confirmé.

Les observations médicales devaient être complètes..

2. Critères d'exclusion

CaP localisé.

Les patients porteurs d'un autre cancer associé.

Les observations médicales incomplètes..

Les types histologiques autres que l'ADK tels sarcome, lymphome

V. Considérations éthiques :

Nous avons effectué notre étude dans le respect strict des principes fondamentaux de la recherche médicale :

- Le principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche.
- Le principe de l'innocuité de la recherche.
- La confidentialité.

VI. Méthode de recueil des données

Le recueil des données a été réalisé sur un questionnaire préétabli (annexe1) comportant en résumé les paramètres suivants :

- Données anamnestiques : identité du patient, antécédents médico chirurgicaux personnels et familiaux.
- Données cliniques : symptomatologie fonctionnelle, examen physique.
- Données para-cliniques : l'anatomopathologie. bilan biologique et bilan radiologique d'extension.
- Classifications : TNM, pTNM, et classifications des patients au stade métastatique selon la classification américaine (AUA 2014).
- Prise en charge thérapeutique : chirurgie radicale ou palliative, radiothérapie, déprivation androgénique avec ses effets indésirables, chimiothérapie, thérapie de

l'os ainsi que les soins de support, traitement de la douleur et traitements visant à prévenir les complications métaboliques de l'hormonothérapie.

- L'évolution et le suivi.

1. Méthodes de recherche:

Nous avons effectué une recherche sur les articles traitant la prise en charge du CaP , sur la bibliothèque de MEDLINE, HINARI, Pub Med, Science Direct et Clinical Key. en utilisant les mots clés suivants :

Cancer de la prostate prostate (CaP)
CaP localement avancé
CaP prostate métastatique
Dépistage du CaP
Diagnostic du CaP
Chirurgie du CaP au stade localement avancé
CaP résistant à la castration (CPRC)
Hormonothérapie dans le CaP
Chimiothérapie dans le CaP
Nouvelles thérapies dans le CaP

2. Etude statistique et analytique

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS© version 17.

Concernant l'analyse des données, nous avons opté pour deux typologies d'analyse :

- Analyse uni-varié purement descriptive de l'échantillon
- Analyse bi-varié, qui est basée sur le croisement de deux variables que nous avons jugé utiles pour établir des relations significatives servant à mieux exploiter nos résultats.

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE

1. Nombre total des patients

Nous avons colligé 195 patients présentant un cancer de la prostate, dont 33 patients ont été exclus du travail car ne répondant pas aux critères d'inclusions : 27 patients présentaient des CaP au stade localisé alors qu'un patient avait un cancer de la vessie associé et 5 autres patients avaient des observations médicales incomplètes.

2. Incidence des cas selon les années

Cette étude a inclus 162 patients atteints du cancer de la prostate localement avancé et/ou métastatique. La répartition selon les années est illustrée par la figure n°1.

Nous avons constaté qu'au cours des années 2011 et 2012, on avait pris en charge le même nombre de patients, puis en 2013 et 2014, il y avait une nette ascension du nombre de nouveaux cas puis ce nombre a diminué au cours de l'année 2015.

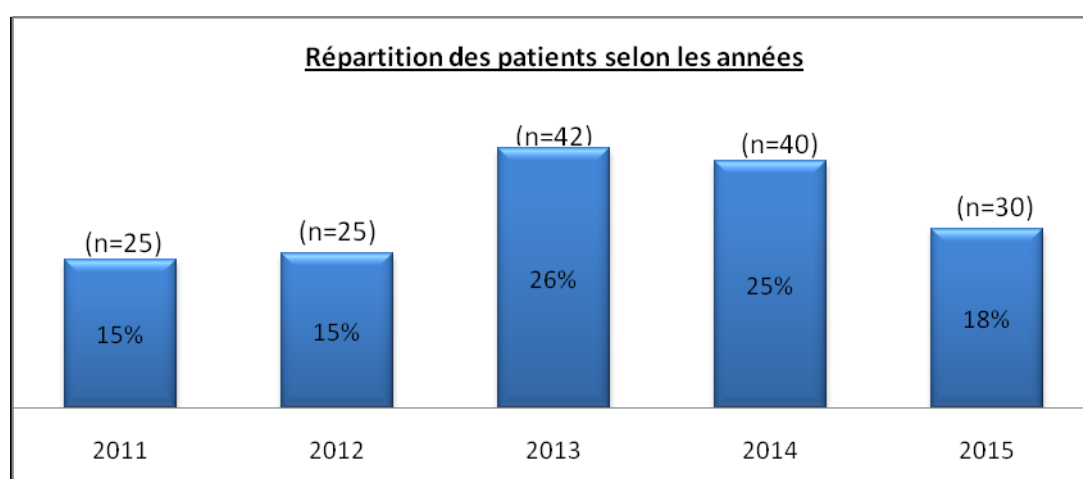


Figure n° 1 : Répartition des patients selon les années

3. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 72,3 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 51 ans à 99 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge (figure 2). Le nombre de patients le plus élevé se trouvait entre la tranche d'âge entre 70 et 79 ans (37%).

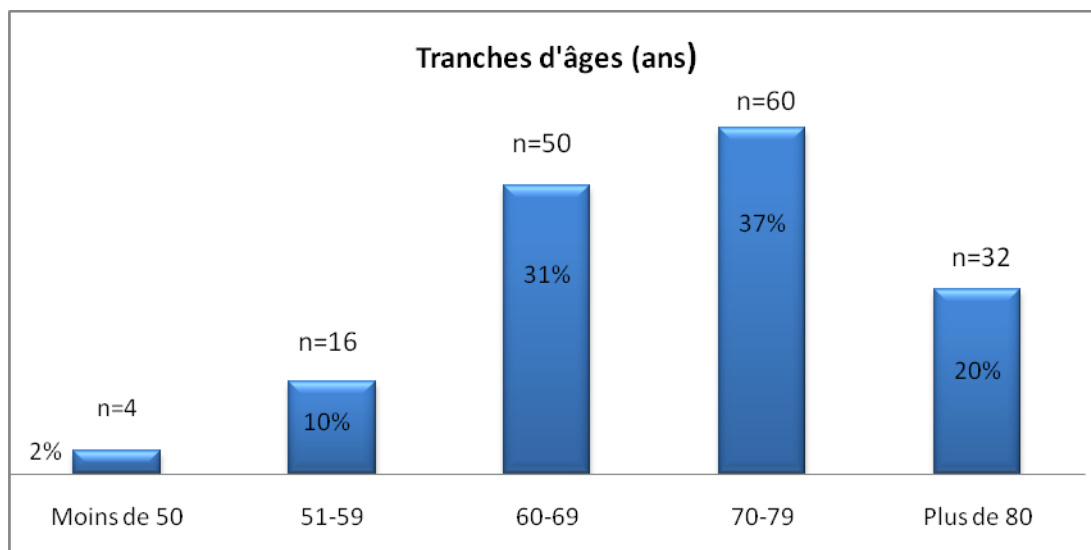


Figure n°2 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

4. Répartition selon l'origine géographique

On avait répertorié les régions d'origine ainsi que les lieux de résidence de nos patients.

Nous avons recensé une majorité de 55% de cas originaire de la région de Marrakech-Safi (figure n°3)

Cent cinq de nos patients (n=105), Soit 65% des cas étaient d'origine rural (figure n°4)

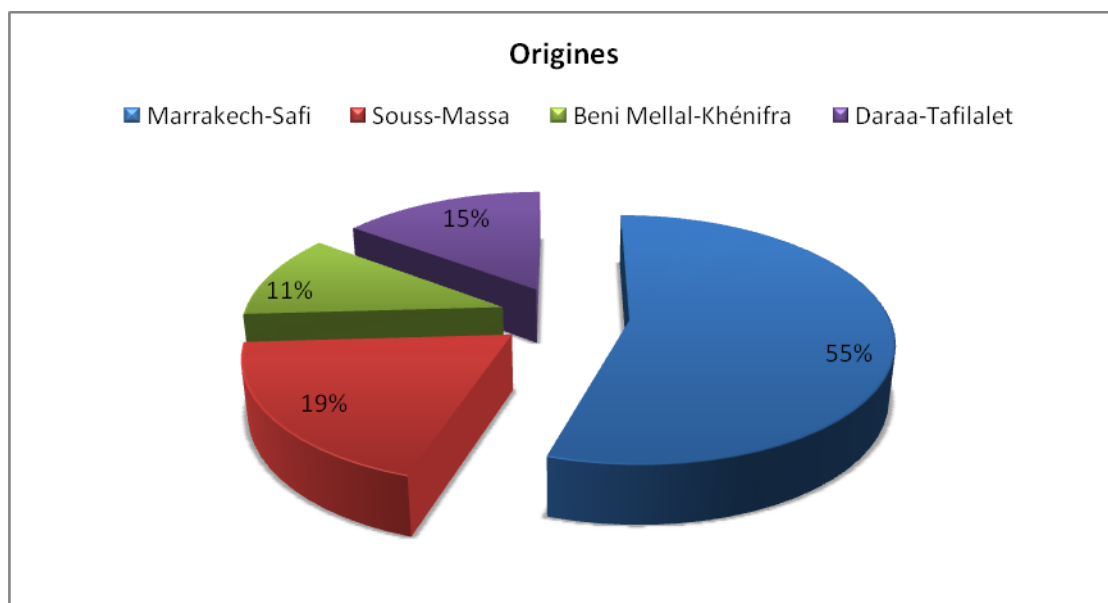


Figure n°3 : Répartition des cas selon la région d'origine

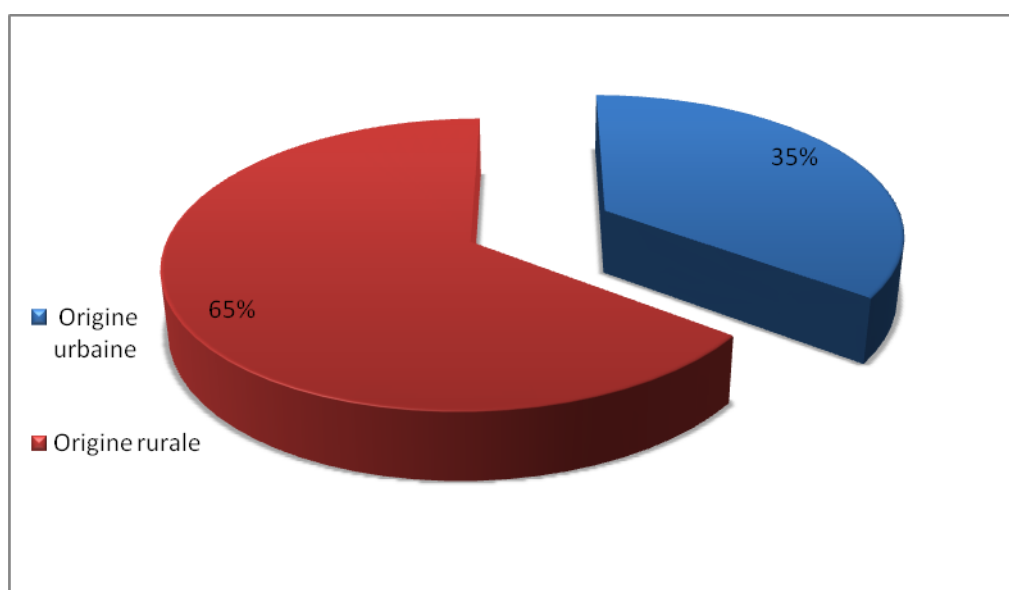


Figure n°4 : Répartition des cas selon le milieu d'origine

5. Répartition selon la profession

Nous nous sommes intéressés au profil professionnel de nos patients, ainsi dans notre série 79,4 % de nos patients avaient une profession, et 20,6 % n'en avaient pas (figure_n°5)

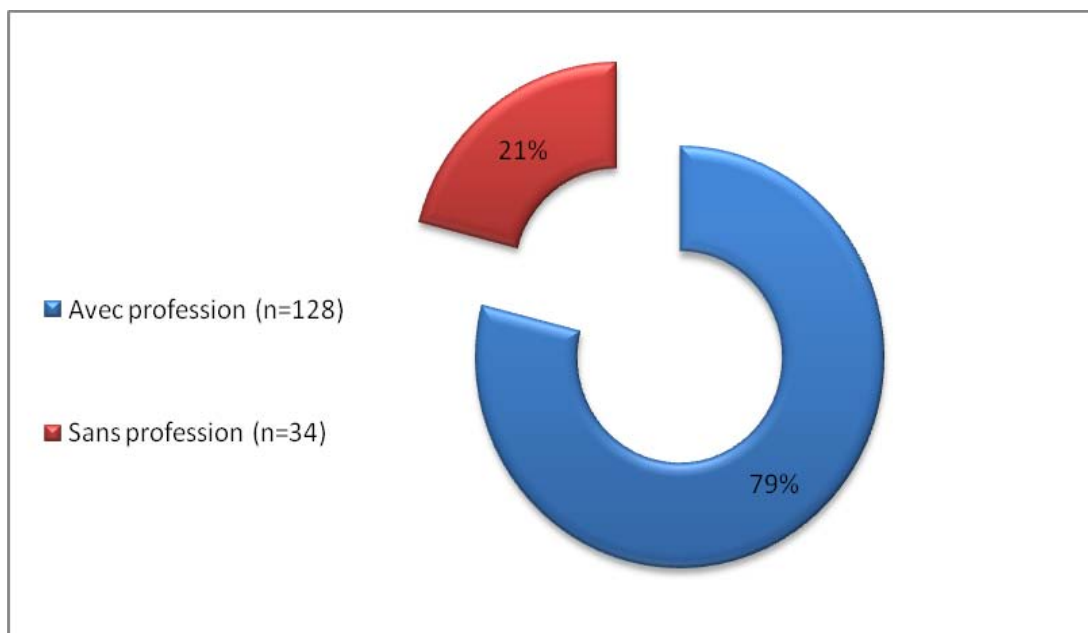


Figure n°5 : répartition des patients selon la profession

6. Répartition selon le niveau socio-économique

Cent quarante-quatre de nos patients (n=144) soit 89% des cas avaient un bas niveau socio-économique (figure n°6)



Figure n°6 : Répartition selon le niveau socio-économique

7. Répartition selon la couverture sanitaire

Cent quatorze patients (n=114) soit 70% des cas avaient une couverture sanitaire.

Le régime d'aide médicale aux patients économiquement démunis (RAMED) représentait le type de couverture sanitaire le plus fréquemment retrouvé chez 65% des patients couverts (figure n°7).

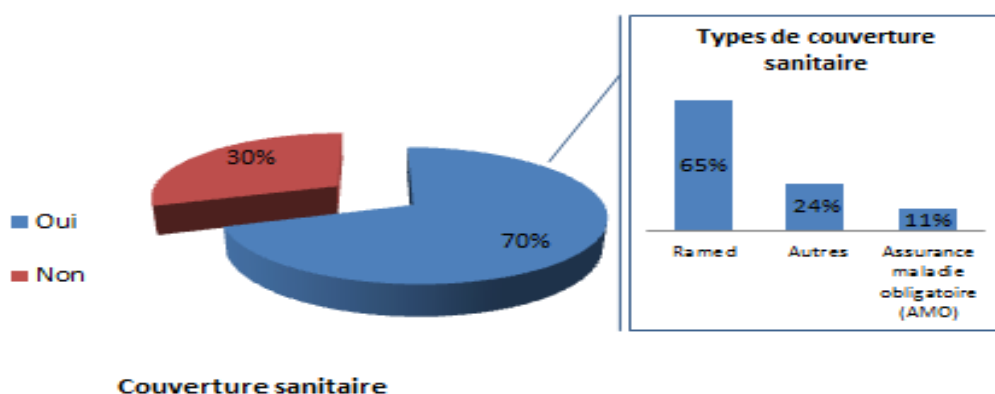


Figure n°7 : Répartition selon la couverture sanitaire

8. Répartition selon le terrain

Quarante-six de nos patients (n=46) soit 28,4% des cas étaient porteurs de maladies chroniques associées.

Les antécédents les plus fréquents ont été le diabète et l'HTA retrouvés chez 11,1% et 7,4% de la population étudiée.

Deux patients ont été opérés pour une hernie inguinale, un patient pour cataracte et un autre pour fracture de fémur sur un os pathologique (métastase osseuse)

Dans les antécédents familiaux, nous avons recensé 4 cas de cancers prostatique (deux chez le père et deux chez le frère) (figure n°8).

Les antécédents retrouvés sont énumérés dans le tableau suivant :

Tableau I : antécédents personnels de la population étudiée

Antécédents personnels médicaux	Effectifs	Pourcentage %
Diabète	18	11,1
HTA	12	7,4
Pathologie cardiaque	7	4,3
Pathologie osseuse	3	1,8
Pathologie hépatique	2	1,2
Autres	2	1,2
Antécédents personnels chirurgicaux		
Cataracte	1	0,6
Hernie inguinale	2	1,2
Fracture de fémur	1	0,6
Antécédents personnels toxico-allergique		
Tabac	8	13.7
Total	162	100

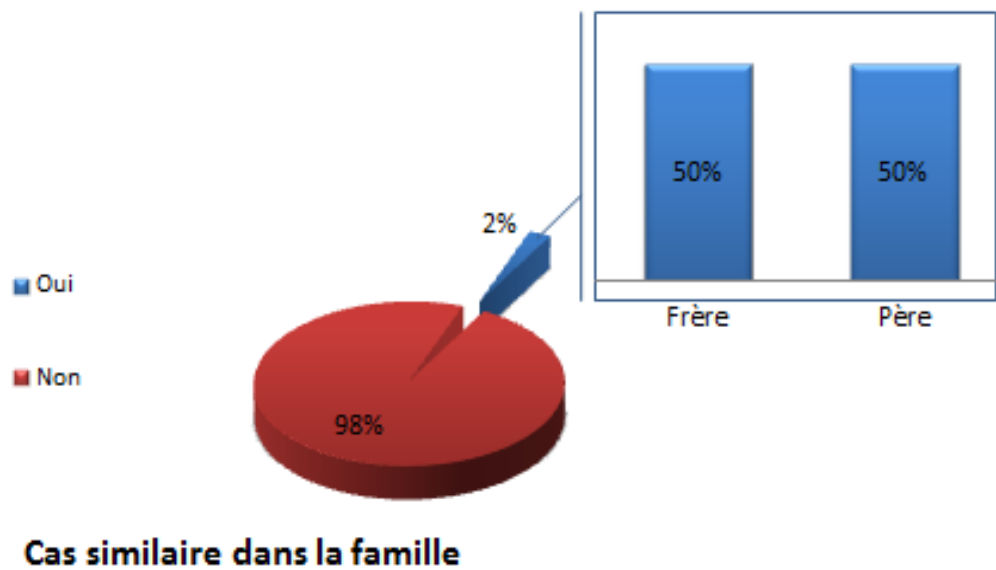


Figure n°8 : cas rapportés de CaP dans la famille

II. Données clinique

1. Le motif de consultation

La majorité de nos patients, soit 97,5% se sont présentés avec des signes cliniques fonctionnels, et seulement 2,5% ont été pris en charge après un dépistage du CaP.

Les troubles mictionnels obstructifs ont été le motif de consultation le plus fréquemment retrouvé dans 24% des cas, suivis de troubles mictionnels irritatifs chez 23%.

A noter que deux patients ont consulté pour des rectorragies.

Au total, 60% des patients se sont présentés avec un trouble mictionnel, dont 13% avec une rétention aigue d'urine (RAU).

Les différents motifs de consultation sont illustrés dans la figure n°9.

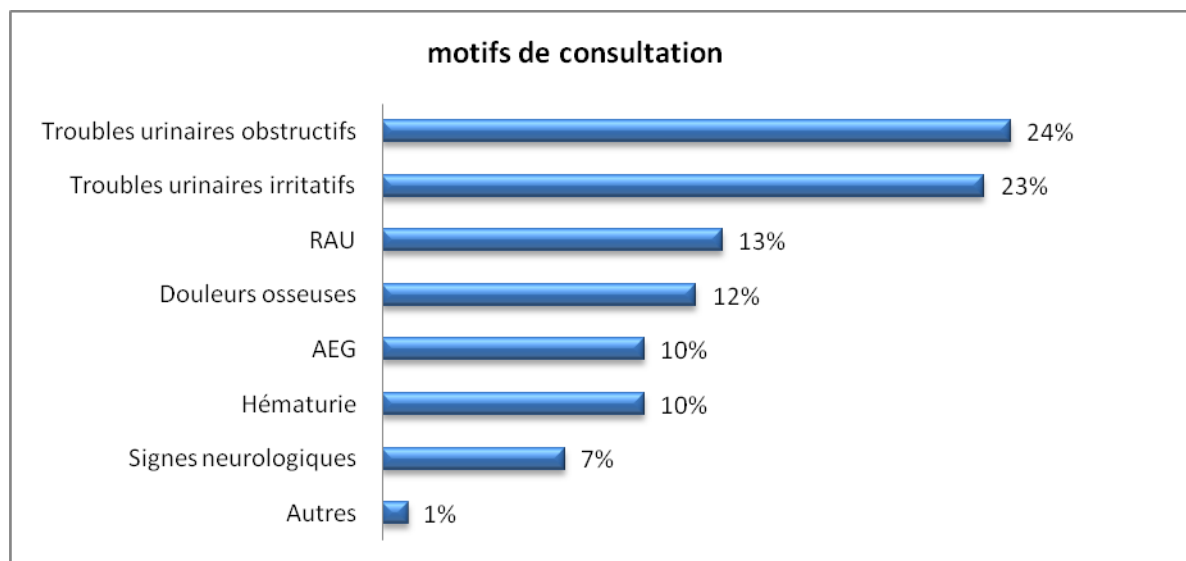


Figure n°9 : répartition des motifs de consultation

Cependant, vingt-neuf pour cent (29%) des patients ayant rapporté la notion de troubles mictionnels irritatifs étaient nycturiques (figure n°10)

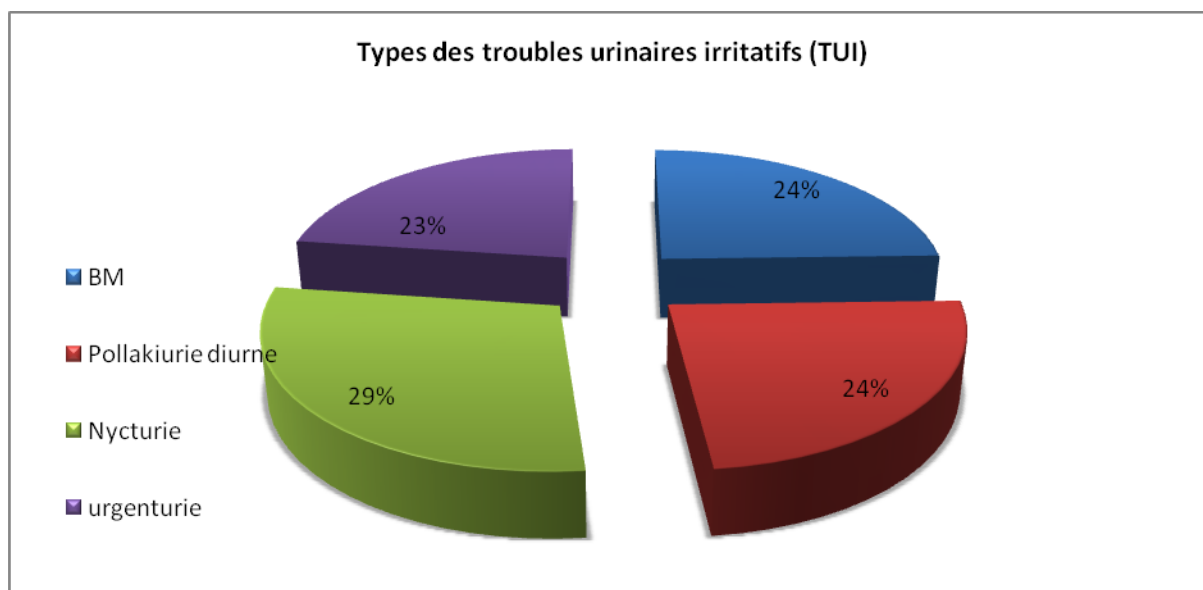


Figure n°10 : Répartition des patients selon les TUI

Par ailleurs, le type d'hématurie le plus rapporté était l'hématurie initiale chez 56% des patients (figure n°11)

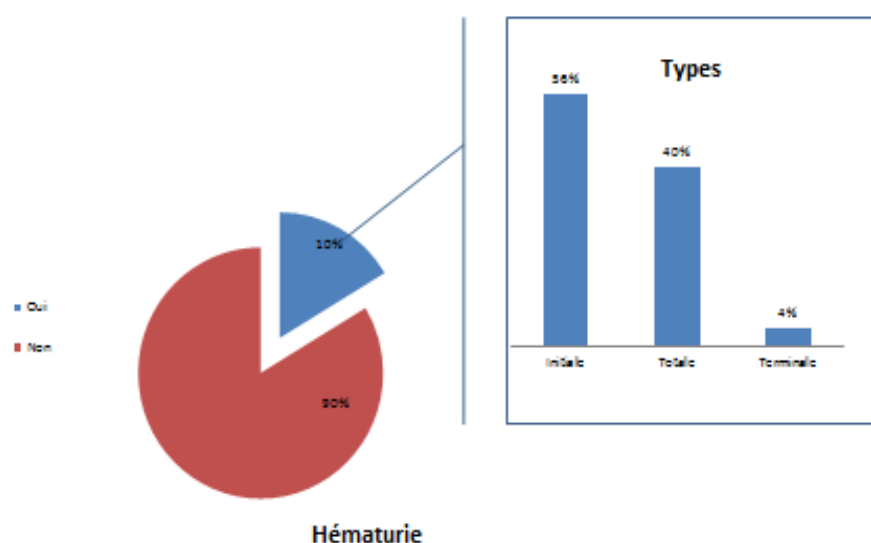


Figure n°11 : Répartition des patients par apport à l'hématurie

–Concernant les douleurs osseuses, la localisation lombaire représentait la partie du squelette osseux la plus fréquemment touchée (figure n°12)

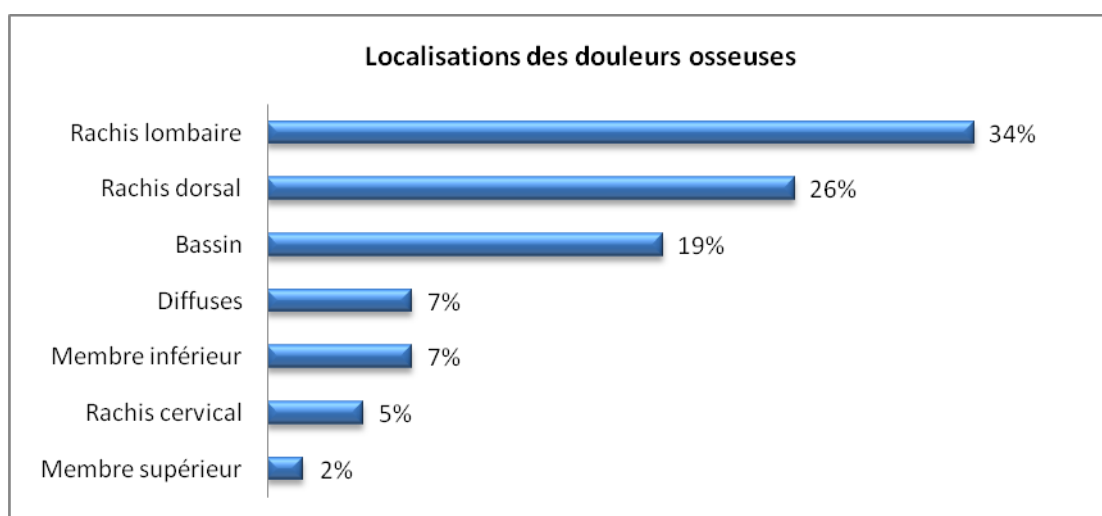


Figure n°12 : Répartition des patients selon la localisation des douleurs osseuses

–les signes neurologiques ont été retrouvés chez 7 % des patients dont la para-parésie représentait 33% des cas (figure n°13)

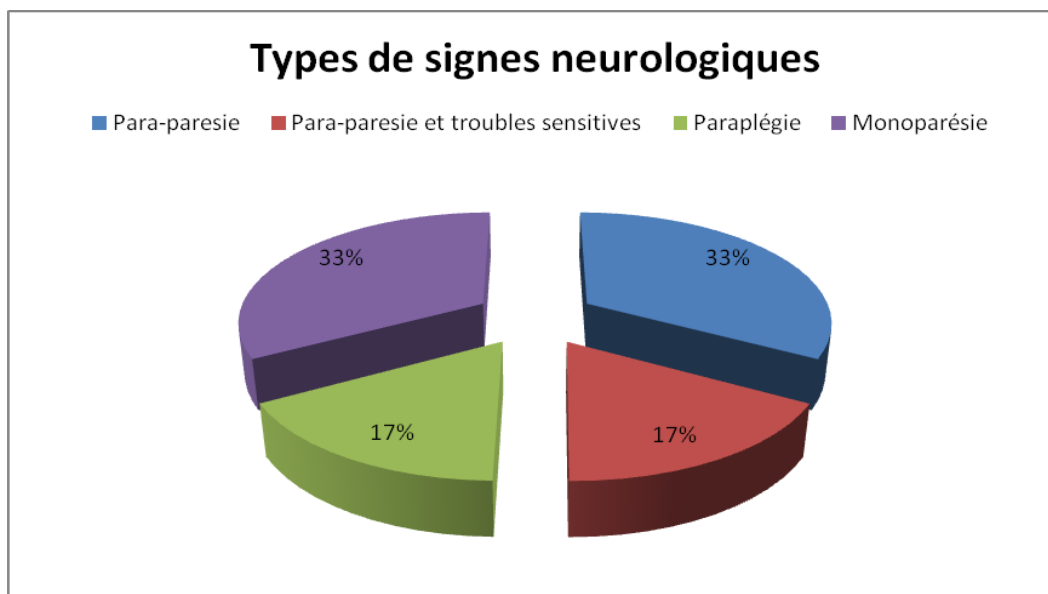


Figure n°13 : Répartition des patients selon les signes neurologiques

2. Delai de consultation

Le délai de consultation par rapport à l'apparition des signes cliniques était en moyen de 14.2 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 9 ans (figure n°14)

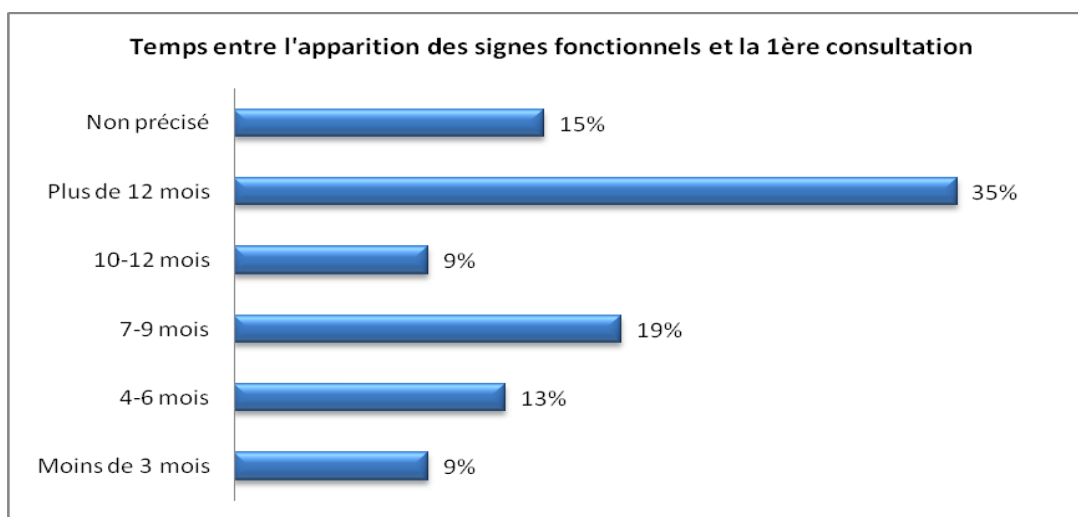


Figure n°14: Répartition des patients selon le délai entre l'apparition des signes fonctionnels et la première consultation

Cinquante-cinq (n=55) patients soit 34% des cas ont consulté dans un premier temps un médecin généraliste, 32% ont consulté un urologue en premier lieu alors que trois cas ont consultés un neurochirurgien pour lombalgies isolées et 2 patients ont été vus par un neurologue pour paraplégie.

Le premier médecin consulté n'a pas été précisé chez 50 patients ce qui correspond 31% des cas.

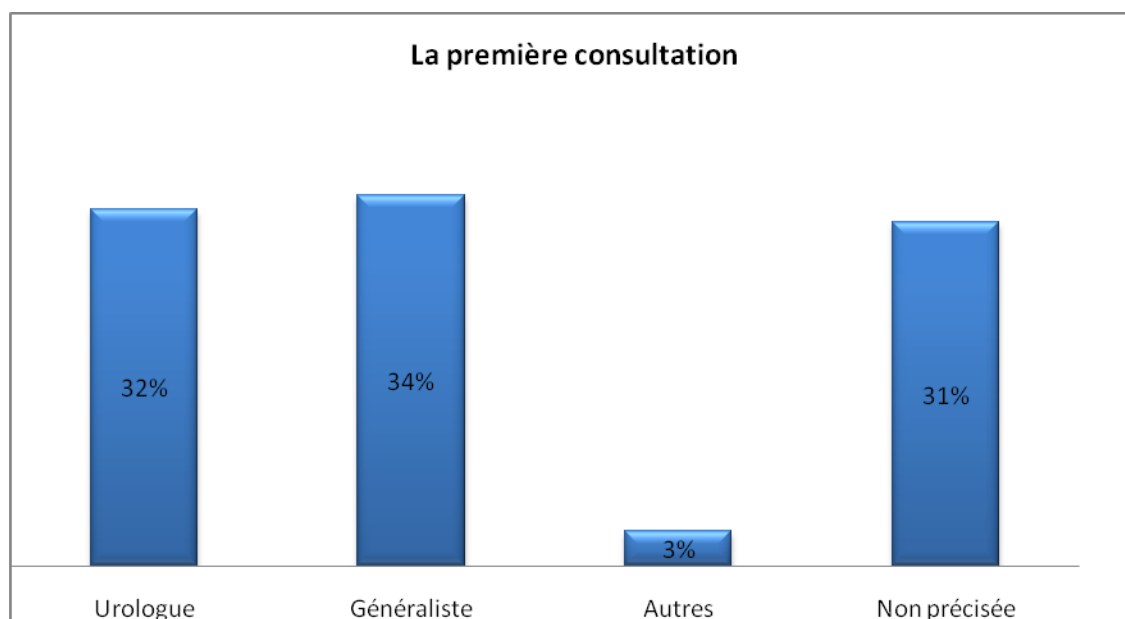
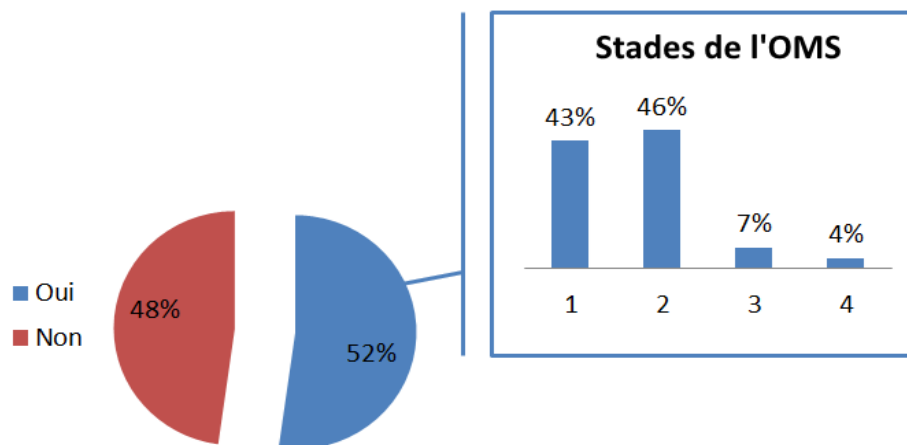


Figure n°15 : Répartition des patients selon la première consultation

3. Données de l'examen clinique

3.1. Performans status

L'altération de l'état général a été noté chez 83 patients ce qui correspond à 52% des cas dont 39 était stade 2 (figure n°16)



Altération de l'état général

Figure n°16 : Répartition des patients selon la présence et le stade de l'AEG (PS)

3.2. Indice de masse corporelle (IMC)

Quarante-deux pour cent de nos patients (42%) avaient un IMC normal , alors que 7% étaient en surpoids et seulement 3 patients (2%) étaient obèses.

Cependant l'IMC ne figurait pas dans les dossiers médicaux chez 41% des patients (figure n°17).

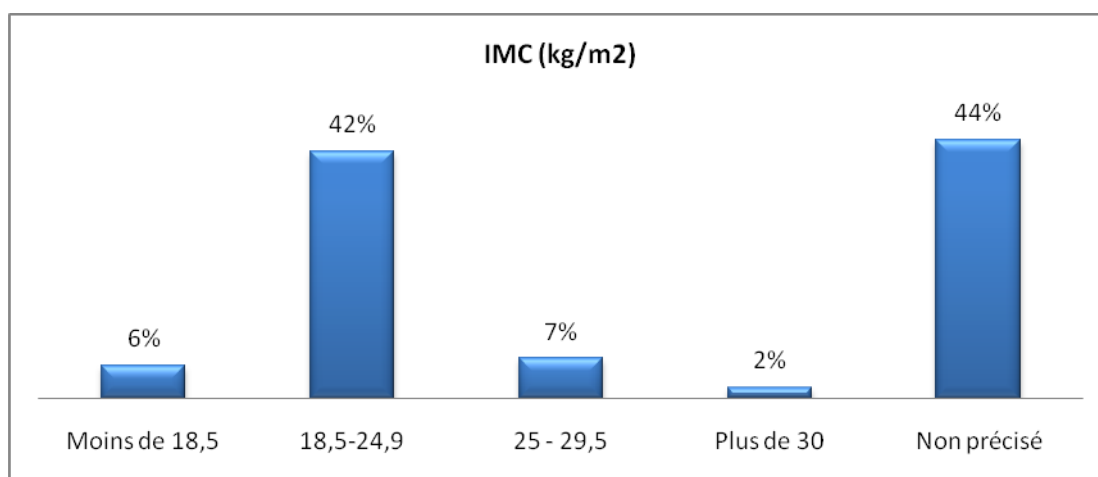


Figure n°17 : Répartition des patients selon l'IMC

3.3. Oedèmes de membres inférieurs

L'œdème des membres inférieurs a été rapporté chez 7 patients ce qui correspond à 4 % des cas dont l'origine suggérée était cardiaque (figure n°18).

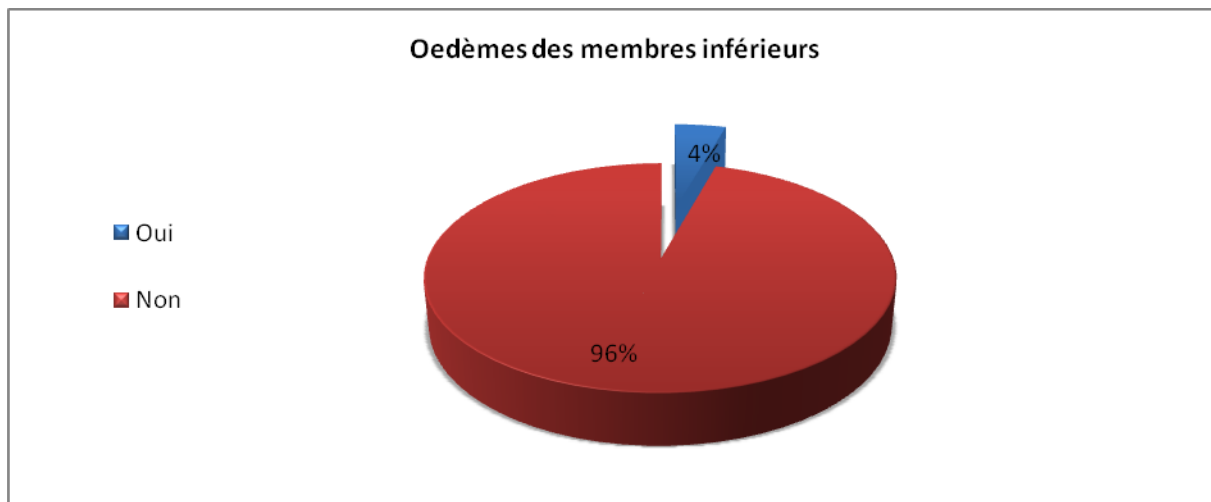


Figure n°18 : Répartition des patients selon la présence des oedèmes des MI

3.4. Le toucher rectal (TR)

- Cent trente-quatre de nos patients (n=134) soit 82,7 % des cas ont présenté une prostate suspecte : indurée dans 96 cas (59%) ; nodulaire dans 25 cas (15%), un blindage vésico-prostatique a été retrouvé chez 13 patients (8%).
- Neuf cas d'hypertrophie bénigne (HPB) (soit 6%) et 8 patients ont présenté une prostate normale à l'examen.
- les résultats du toucher rectal ne figuraient pas sur les observations médicales chez 11 cas.

Les résultats du TR sont présentées dans les figures n°19 et n° 20.

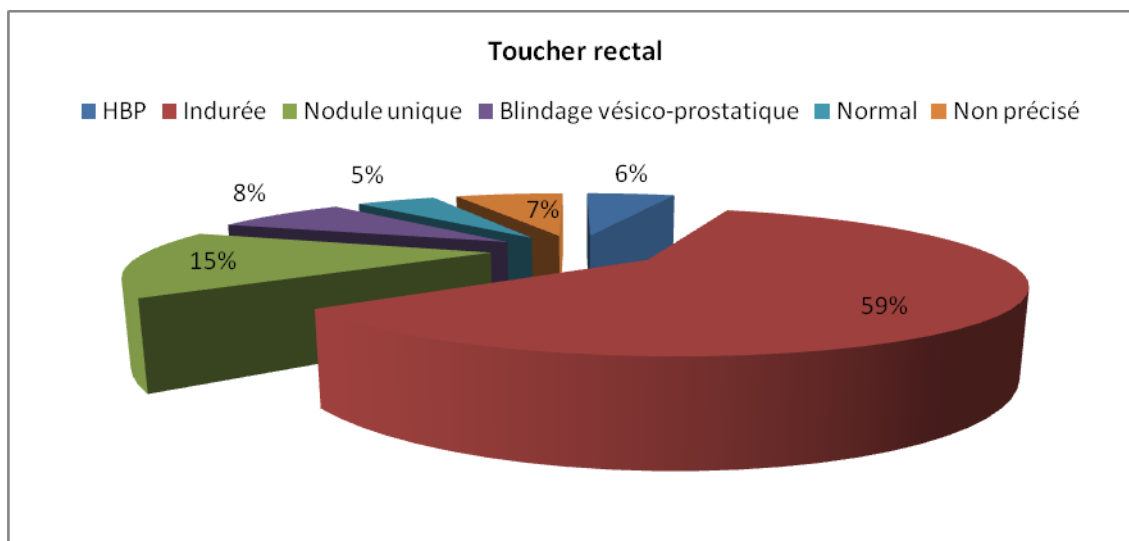


Figure n°19 : Répartition des patients selon les données du TR

Au terme de l'examen clinique, 59% des tumeurs ont été classées T3, 8% des tumeurs ont été classées T4 selon la classification TNM du cancer de la prostate.

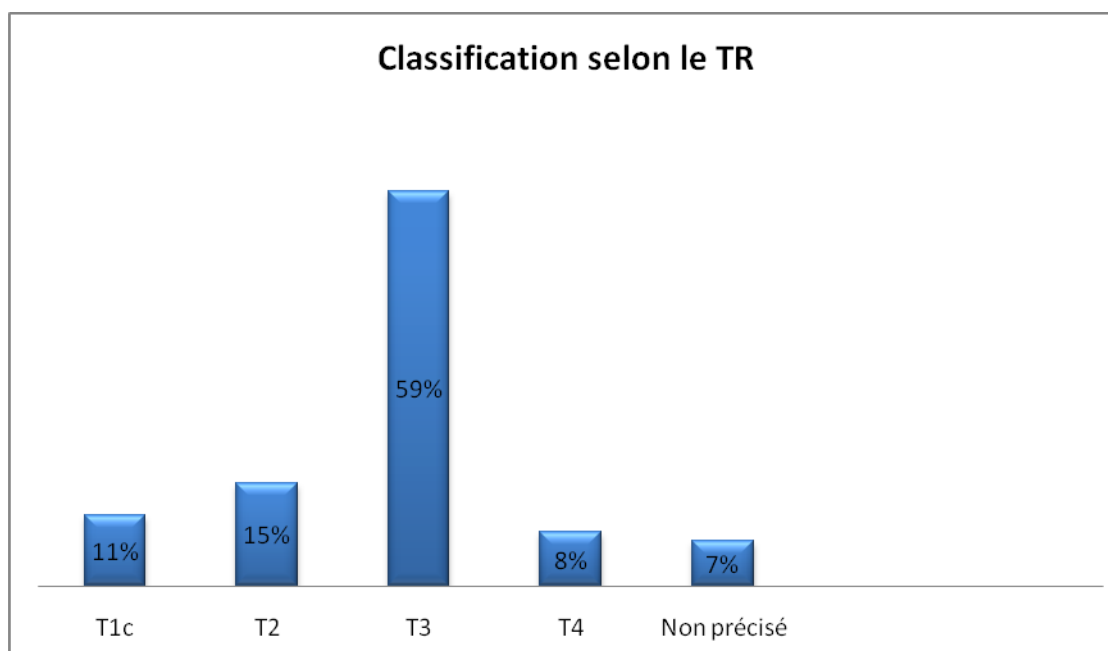


Figure n°20 : Répartition des patients selon le stade clinique au TR

3.5. Le reste de l'examen clinique

a. Examen des fosses lombaires

Le contact lombaire a été noté chez 7 patients (4%) alors que cet examen était normal chez 92% des cas (figure n°21).

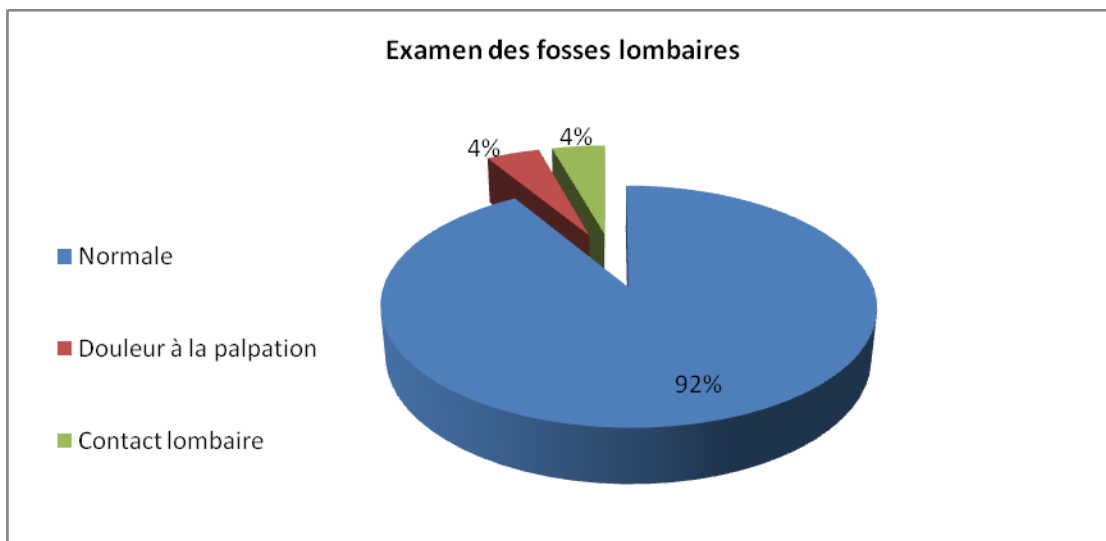


Figure n°21 : Répartition des patients selon l'examen des fosses lombaires

b. Examen abdomino-pelvien

Une hépatomégalie en rapport avec une cirrhose virale a été retrouvée chez 1 patient.

c. Examen des aires ganglionnaires

Dix-huit cas de métastases ganglionnaires ont été notés : 15 au niveau inguinal (9%) et 3 au niveau sus claviculaire gauche (2%) (Figure n°22).

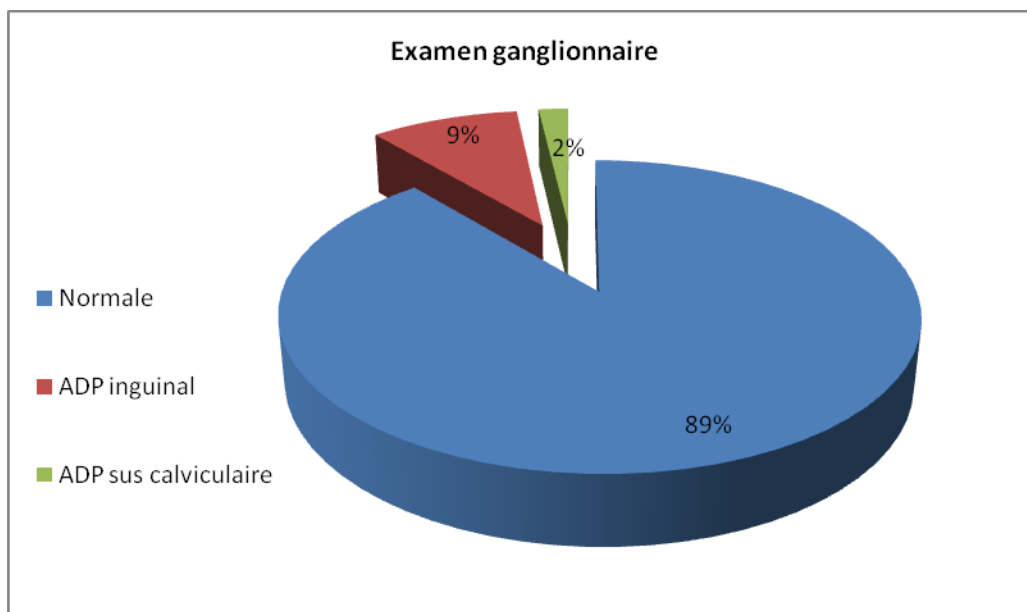


Figure n°22 : Répartition des patients selon l'examen des aires ganglionnaires

d. Examen neurologique

Douze patients (7,4%) avaient un examen neurologique anormal (figure n°13) :

2 cas étaient paraplégiques.

4 cas avaient une paraparésie

4 cas avaient une monoparésie d'un membre inférieur.

2 cas avaient des troubles sensitifs des membres inférieures.

III. Bilan biologique

1. PSA

Le PSA dans le but de diagnostic du CaP a été prescrit la plupart du temps par les urologues chez 52% des cas, alors que les médecins généralistes l'ont prescrit chez 20% des cas.

Par ailleurs, sa prescription n'a pas été précisée chez 27% des cas (figure n°23).

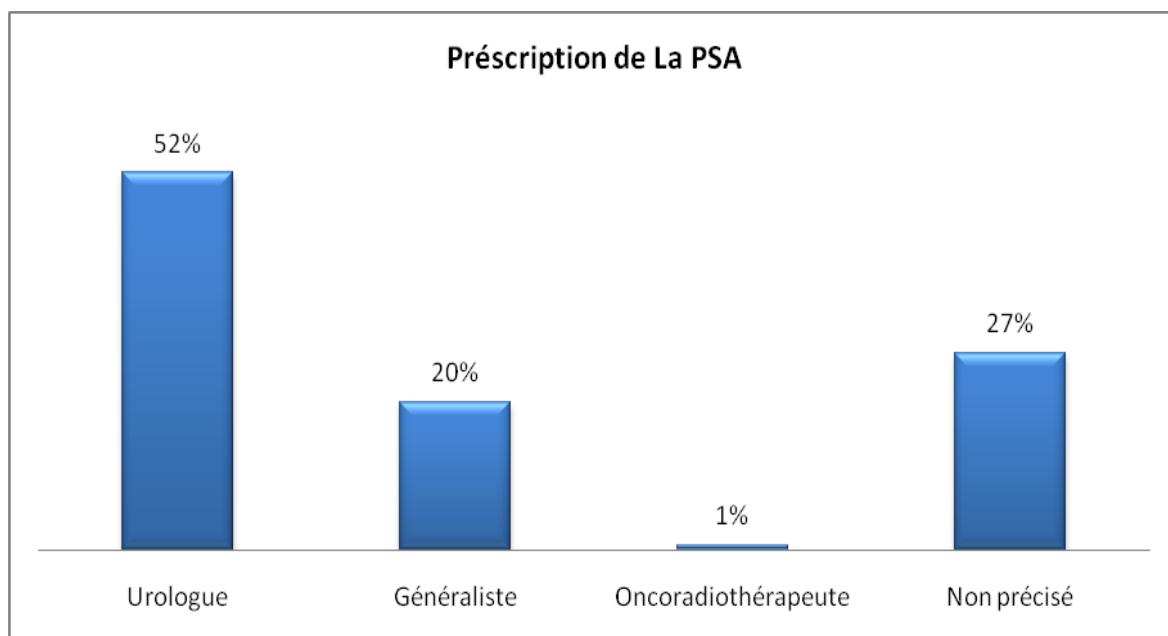


Figure n°23 : Répartitions des médecins selon la prescription de la PSA

Le taux de PSA a varié entre 10.1 ng/ml à 22000 ng/ml avec une moyenne de 189,5ng/ml.

Quatre-vingt-cinq (n=85) de nos patients (52% des cas) avaient un taux de PSA dépassant 100 ng/ml, alors que quarante (25% des cas) l'avaient entre 50 et 100 ng/ml, vingt-huit cas (17% des cas) entre 20-50 ng/ml, six cas (4% des cas) entre 10 et 20 ng/ml et trois cas (2% des cas) entre 4 et 10ng/ml (figure n°24)

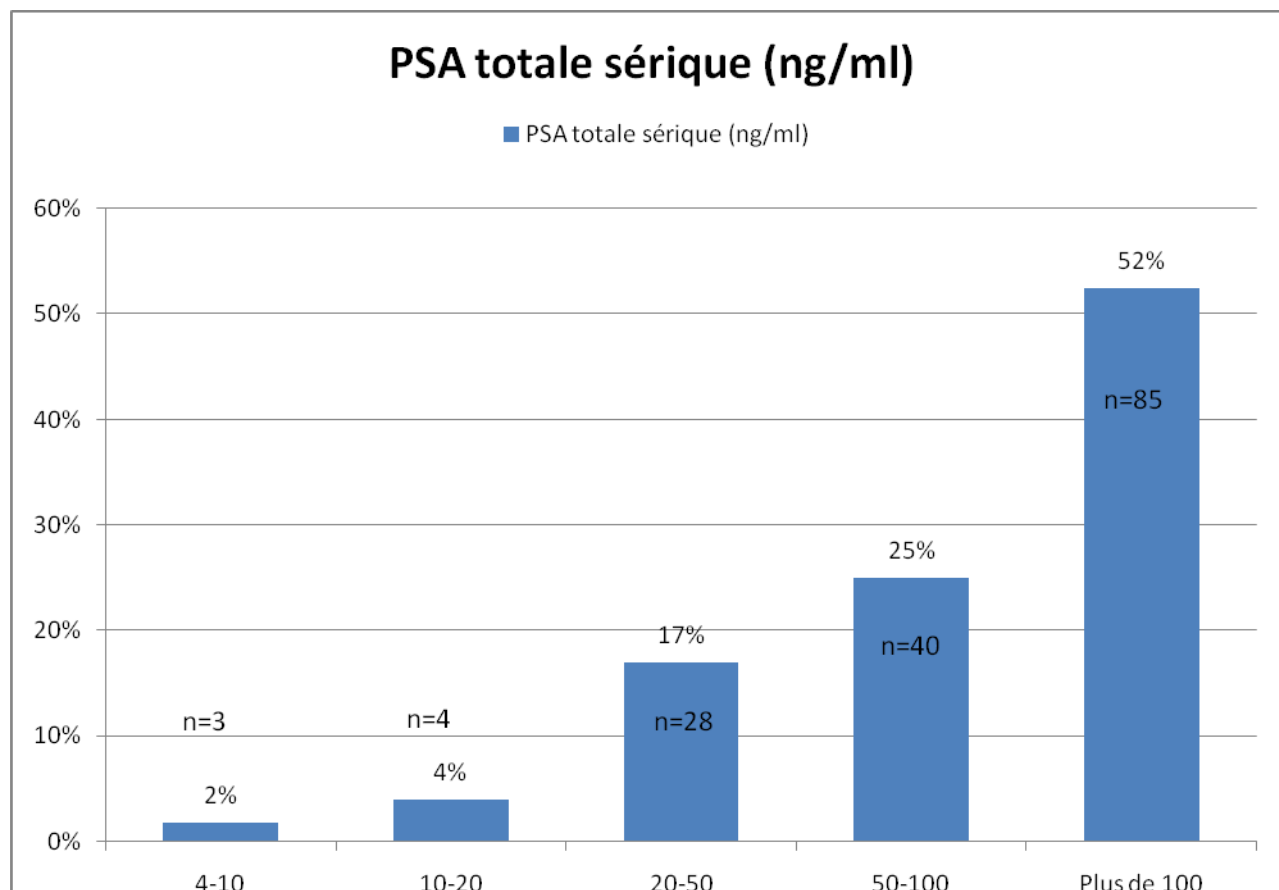


Figure n°24 : répartition des patients selon le taux de PSA (ng/ml)

2. PSA libre/ PSA total

Le dosage du PSA libre / PSA total a été réalisé chez 1 patient, et le résultat était en faveur du CaP avec un taux à 0,09%

3. Examen cytbactériologique des urines (ECBU)

L'ECBU a été noté chez 150 patients. Une infection urinaire a été retrouvée chez 21 patients soit 13% des cas (figure n°25).

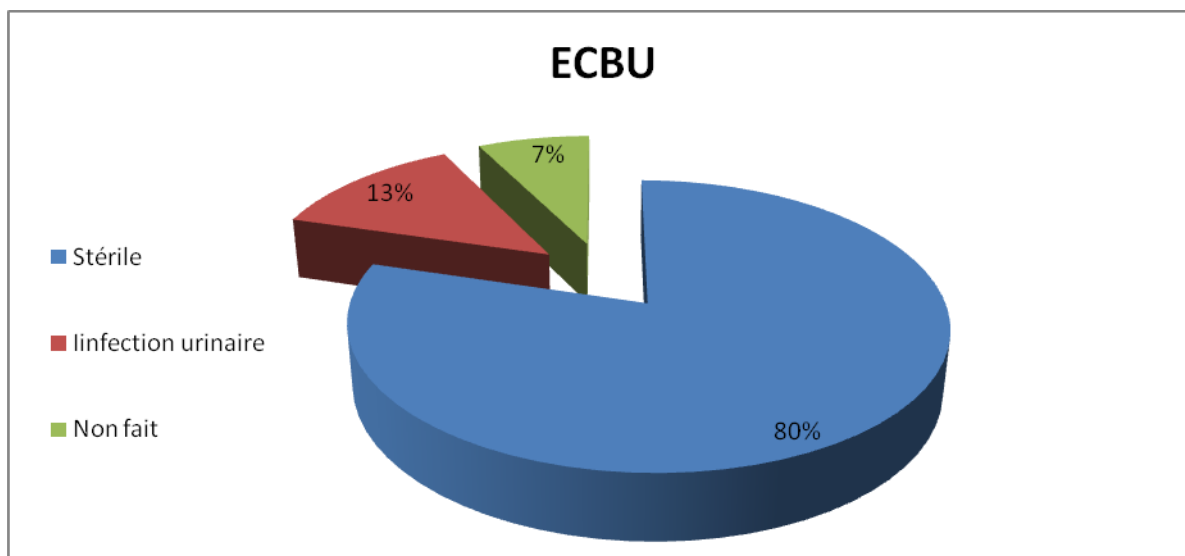


Figure n°25 : Répartition des patients selon les résultats de l'ECBU

4. Bilan phosphocalcique

Le bilan phosphocalcique a été pratiqué chez 52 patient soit 32% des cas. Sa prescription a été faite dans la majorité des cas par les oncoradiothérapeutes et pour quelques cas dans le cadre du bilan biologique pré-opératoire.

Une hypocalcémie a été notée chez 3 patients (1,8%) alors que 4 patients ont présenté une hypercalcémie soit 2,4% des cas (figure n°26)

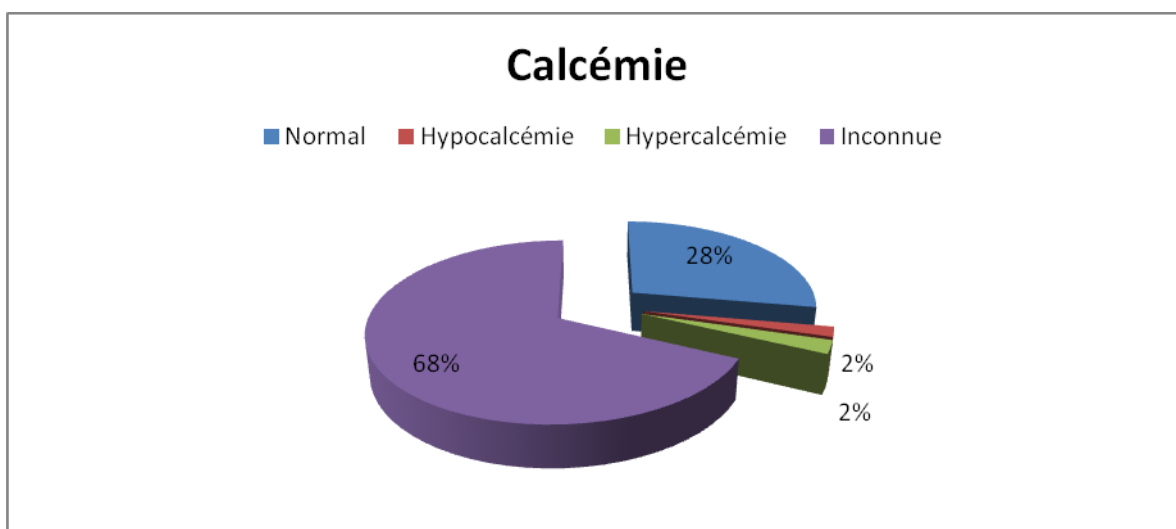


Figure n°26 : Répartition des patients selon les résultats de la calcémie

Une hypophosphorémie a été observée chez un patient (0,6%) et une hyperphosphorémie chez un autre (figure n°27)

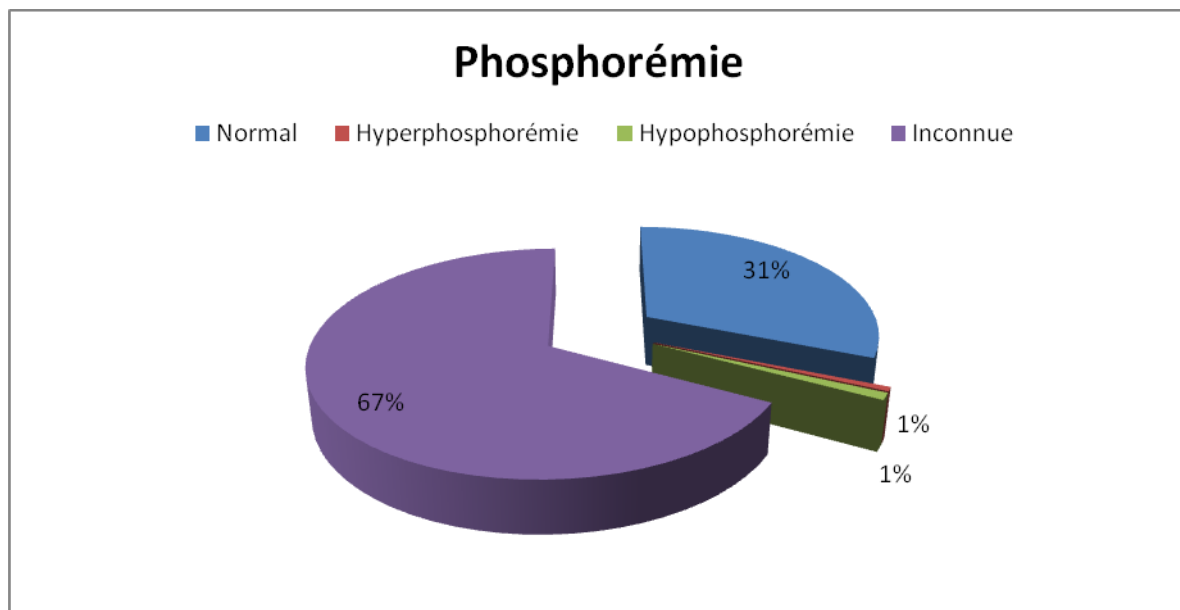


Figure n°27 : Répartition des patients selon les résultats de la phosphorémie

Quinze patients ont présenté une élévation des phosphatases alcalines ce qui correspond à 9,25% des cas (figure n°28)

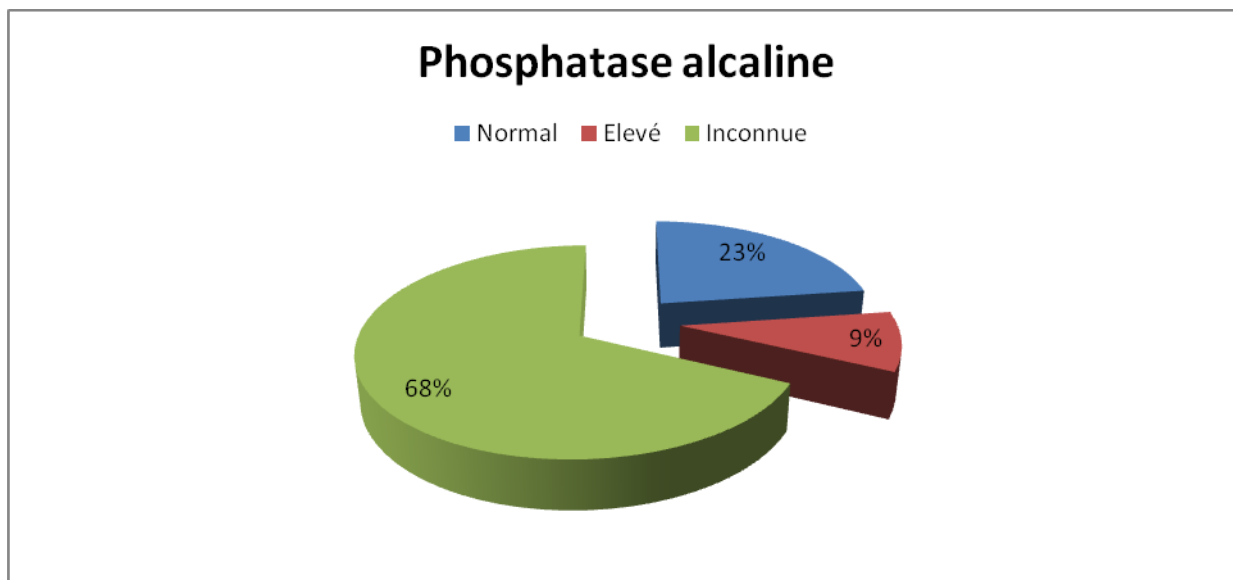


Figure n°28 : Répartition des patients selon les résultats des phosphatases alcalines

5. La numération formule sanguine (NFS)

Cent soixante patients (n=160) ont eu à leur admission dans un des services hospitaliers de notre CHU une NFS, 17 d'entre eux (10,5%) ont présenté une anémie et 8 patients soit 4,9% des cas ont nécessité une transfusion sanguine (figure n°29)

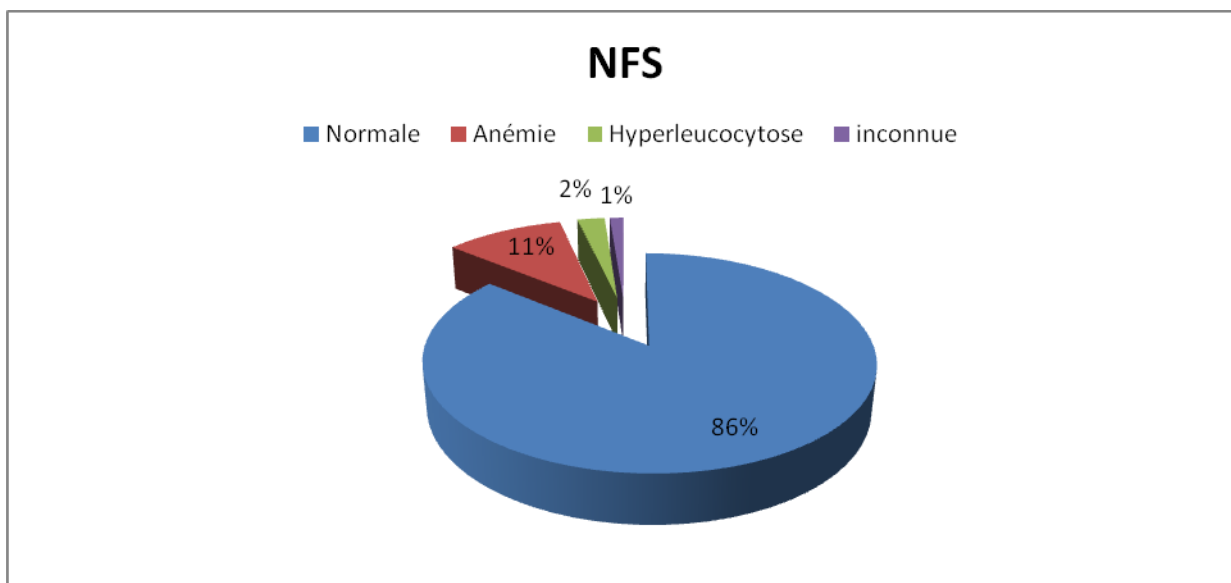


Figure n°29 : Répartition des patients selon les résultats de la NFS

6. La glycémie à jeun (GAJ)

Le dosage de la glycémie a été réalisé chez 157 patients soit 96,9% de la population étudiée, 24 patients ont présenté une hyperglycémie soit 14,8% des cas et 133 une glycémie normal (82%) (figure n°30)

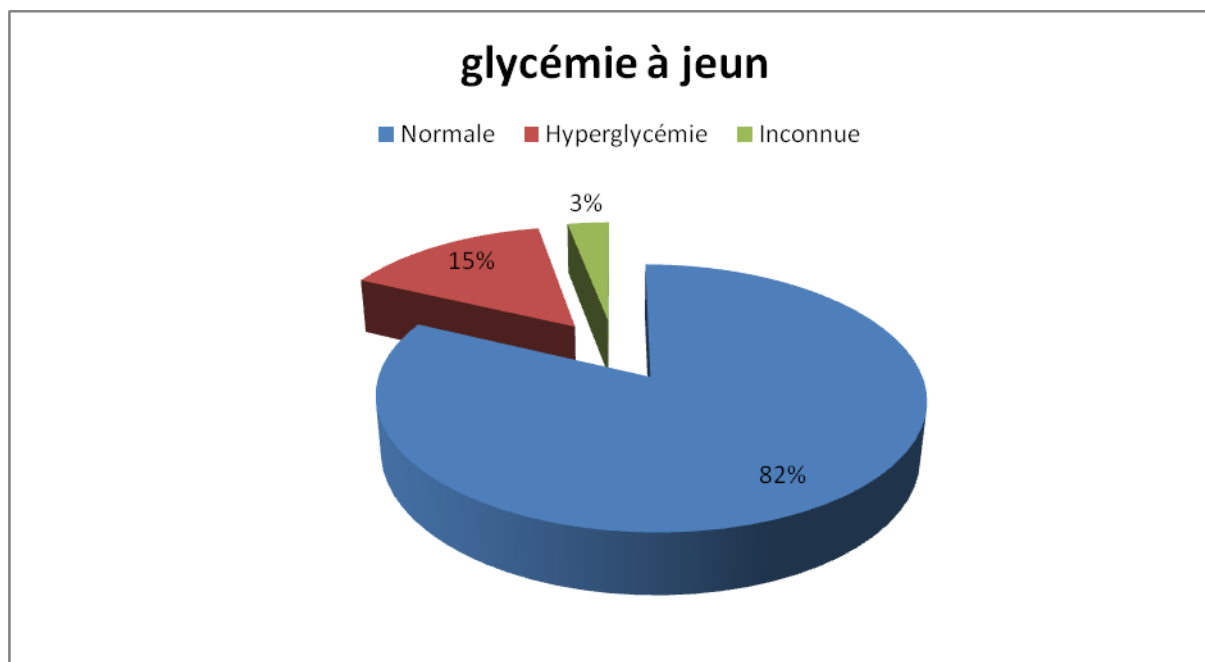


Figure n°30 : Répartition des patients selon les résultats de la GAJ

7. La fonction rénale

Le dosage de l'urée et de la créatinine a été réalisé chez 160 patients. Chez 12 cas (7,4%) nous avons noté une insuffisance rénale (figure n°31).

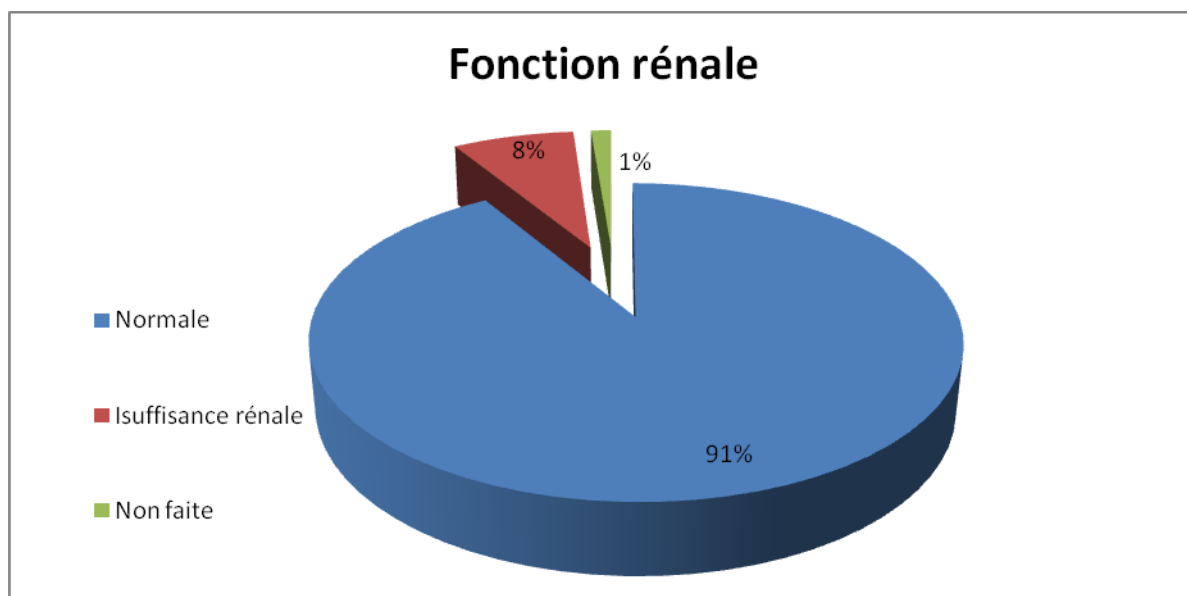


Figure n°31 : Répartition des patients selon les résultats de la fonction rénale

8. Le bilan lipidique

La prescription du bilan lipidique a été peu pratiquée, celui-ci n'a été réalisée que chez 19 patients soit 12% des cas.

Un seul patient a présenté une hypercholestérolémie (figure n°32).

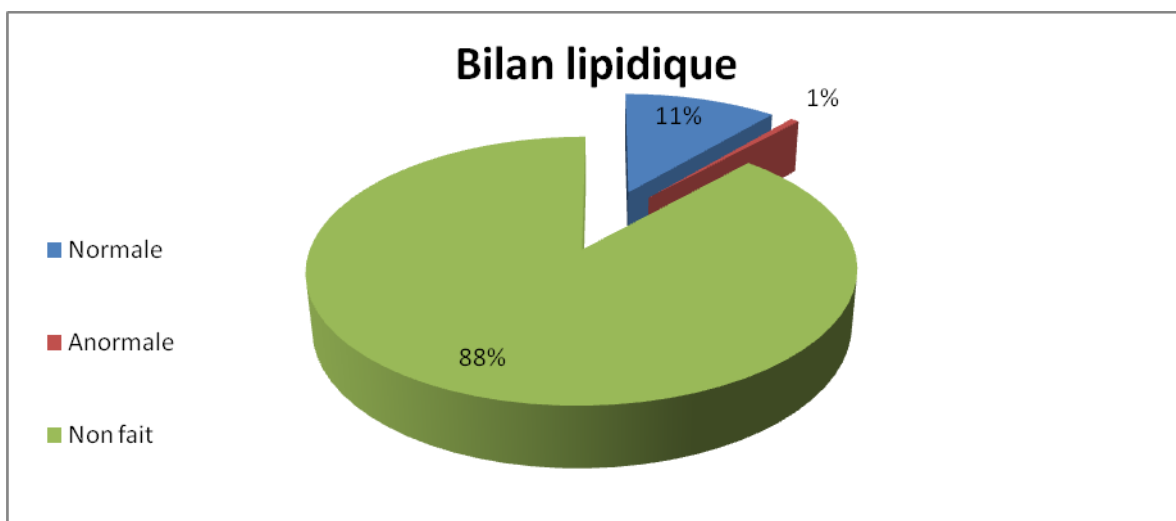


Figure n°32 : Répartition des patients selon les résultats du bilan lipidique

IV. Anatomopathologie

Le diagnostic histologique de CaP a été posé grâce à des biopsies prostatiques chez 119 patients soit 73,45% des cas, suite à une résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) chez 40 patients soit 24,69% des cas et chez 3 patients suite à une adénomectomie transvésicale soit 1,85% des cas (figure n°33).

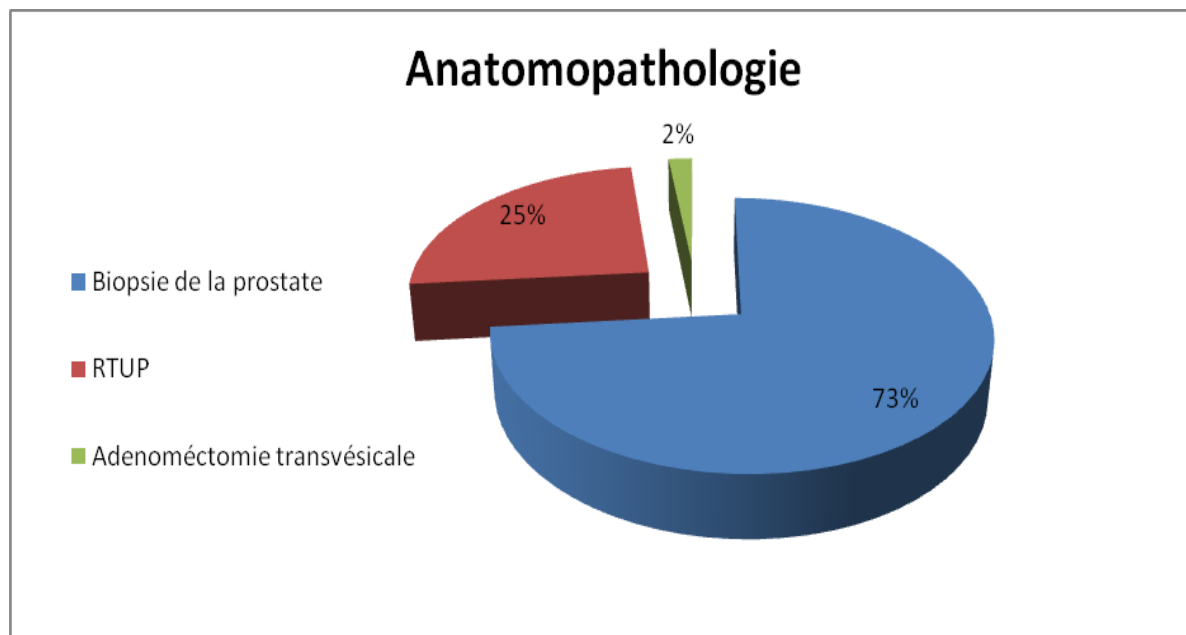


Figure n°33 : Répartition des patients selon le diagnostic anatomopathologique

1. Les biopsies prostatiques

Dans notre série, le type histologique retrouvé était l'adénocarcinome prostatique.

Le nombre des carottes prélevés pour chaque patient a été de 12,4 en moyenne ($\pm 3,01$) variant entre 4 et 14 biopsies.

Le pourcentage des carottes tumorales (positives) pour chaque patient variait entre 10 et 100%. (figure n°34).

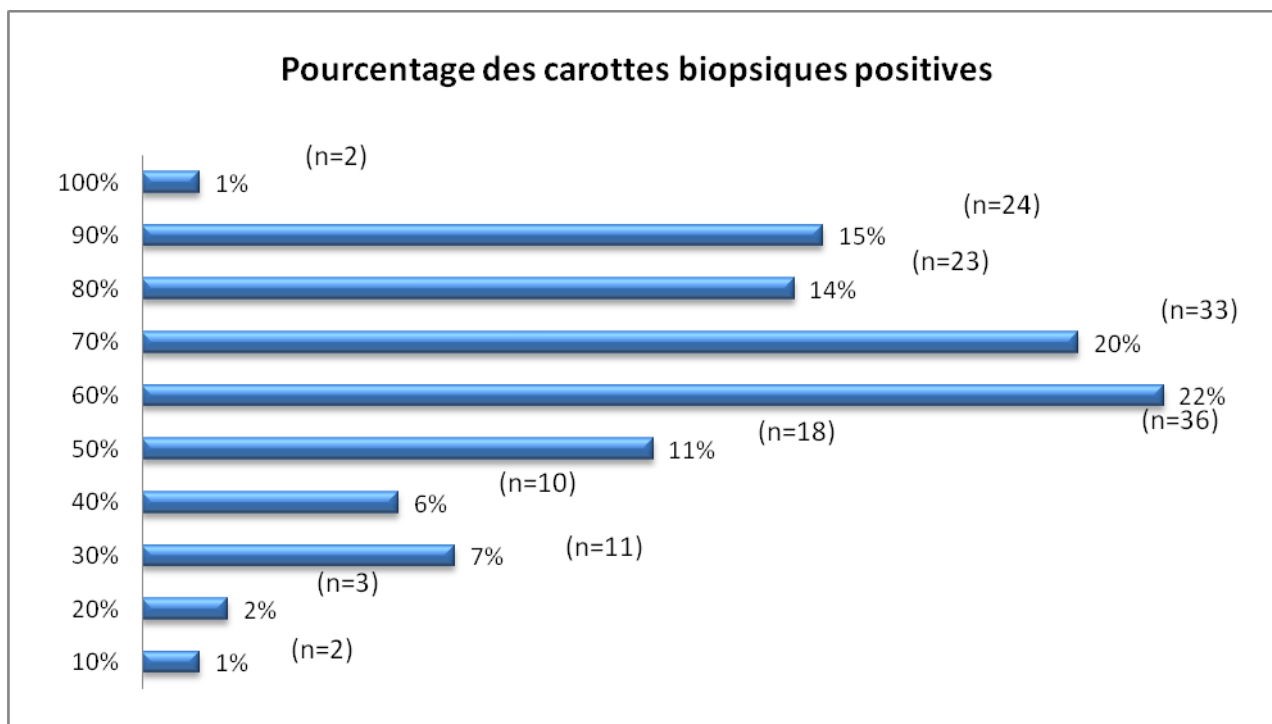


Figure n°34: pourcentage des carottes positives

Les biopsies positives ont été volontiers localisées au niveau de l'apex chez 46.85% des patients, la base prostatique chez 25% et la partie moyenne chez 26.75% des cas. La localisation tumorale n'a pas été précisée dans 1.4% des cas. (figure n°35).

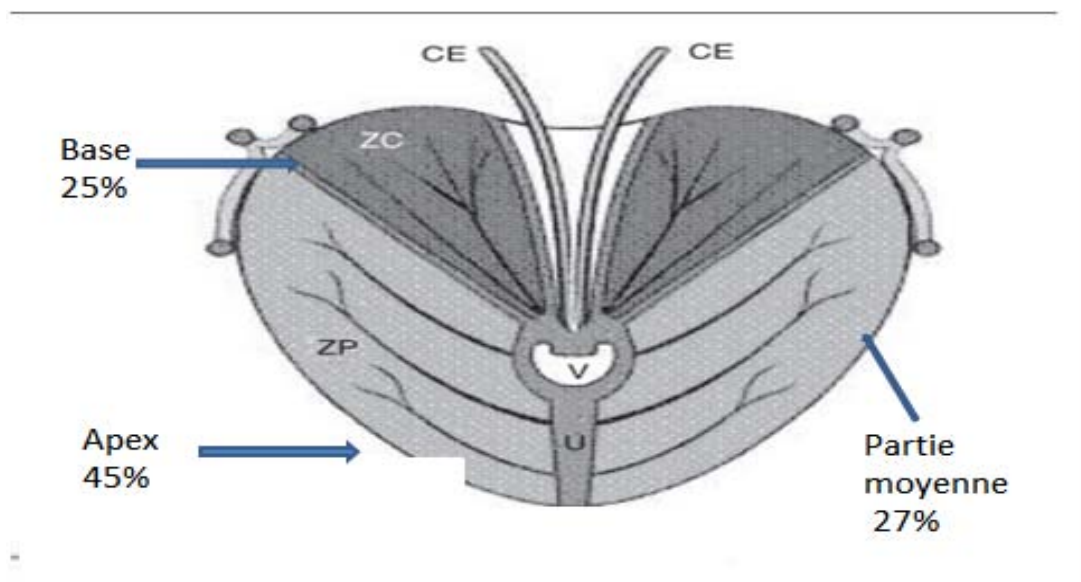


Figure n°35 : Les localisations tumorales au sein de la prostate

Pour la répartition des patients selon leur score de Gleason (Annexe II), les résultats ont été les suivants : 49% des patients avaient un score à 7 [58% (4+3) et 43% (3+4)], 24% un score à 8, 20% un score à 6 et 7% un score à 9 (figure n°36).

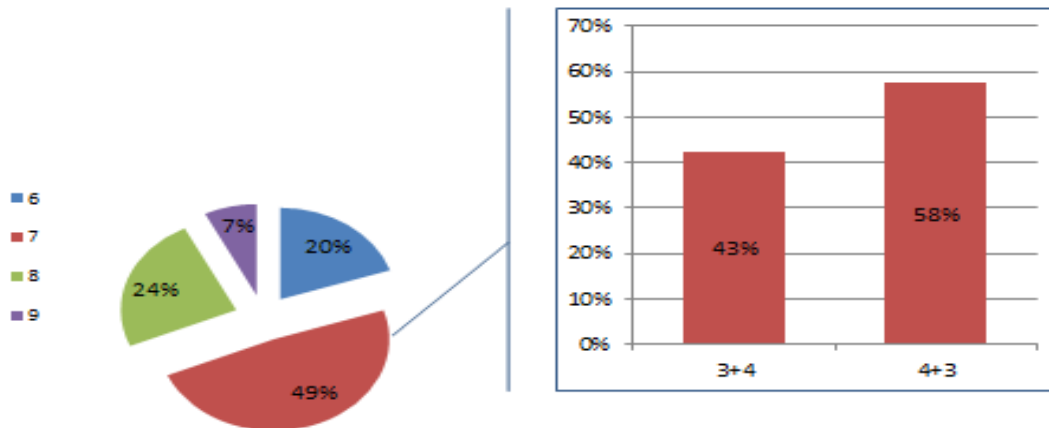


Figure n°36: Répartition des patients selon le score de Gleason

La moyenne de longueur tumorale a été précisée chez 30% des patients, elle variait entre 9mm et 22mm, la moyenne était de 4.9mm (± 2).

La différenciation cytonucléaire a été étudiée chez 161 patients : chez 56 cas (34,7%) elle a été peu différenciée alors qu'elle a été moyennement différenciée chez 86 patients (53,4%) et chez 19 (11,8%) bien différenciée (figure n°37).

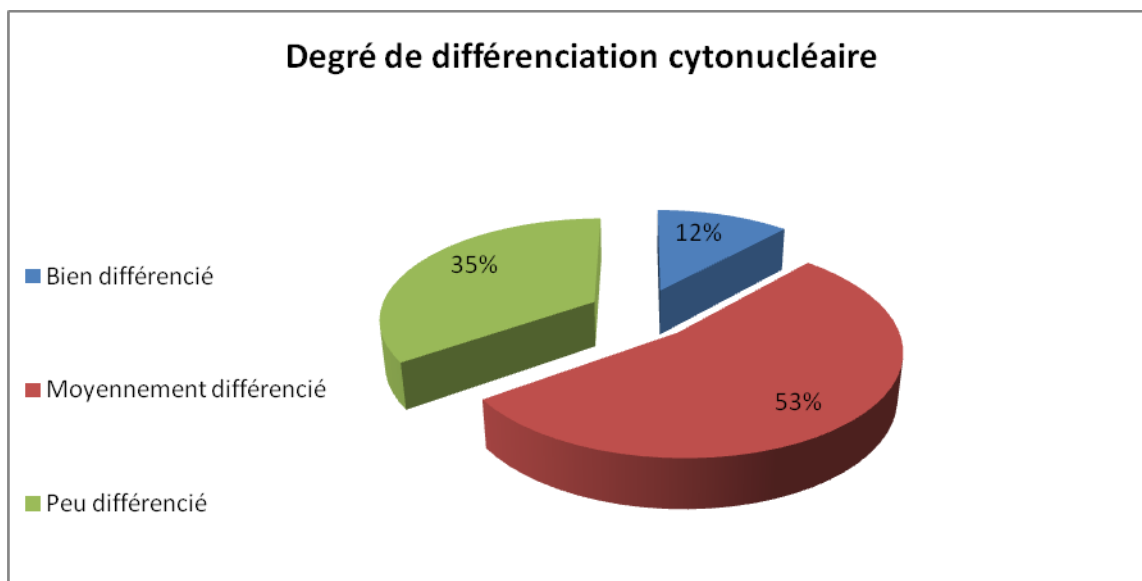


Figure n°37 : Répartition des patients selon le degré de différenciation cytonucléaire

L'infiltration de la capsule a été notée chez 137 patients soit 85 % de la population étudiée, tandis que chez 25 patients (soit 15 % des cas), la capsule n'a pas été objectivée (figure n°38).

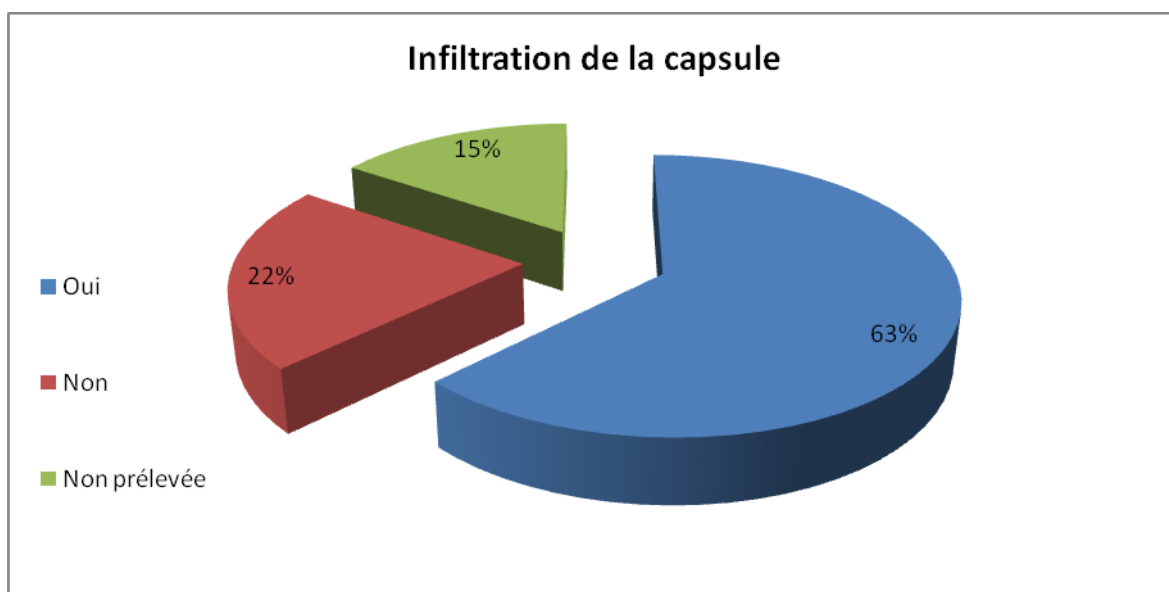


Figure n°38 : Répartition des patients selon l'extension extra-capsulaire

L'engainement péri-nerveux a été présent chez 124 patients ce qui correspond à 77% de l'ensemble des patients (figure n°39).

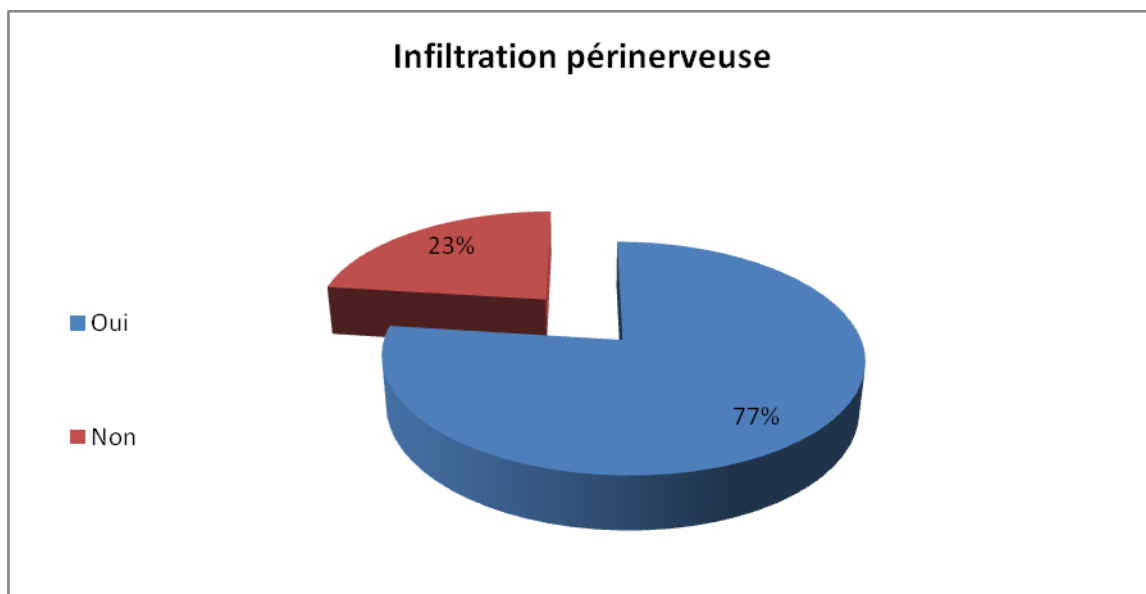


Figure n°39 : Répartition des patients selon la présence d’engainement péri-nerveux

L’infiltration vasculaire n’a été présente que chez 23 patients ce qui correspond à 14% de la population étudiée (figure n°40).

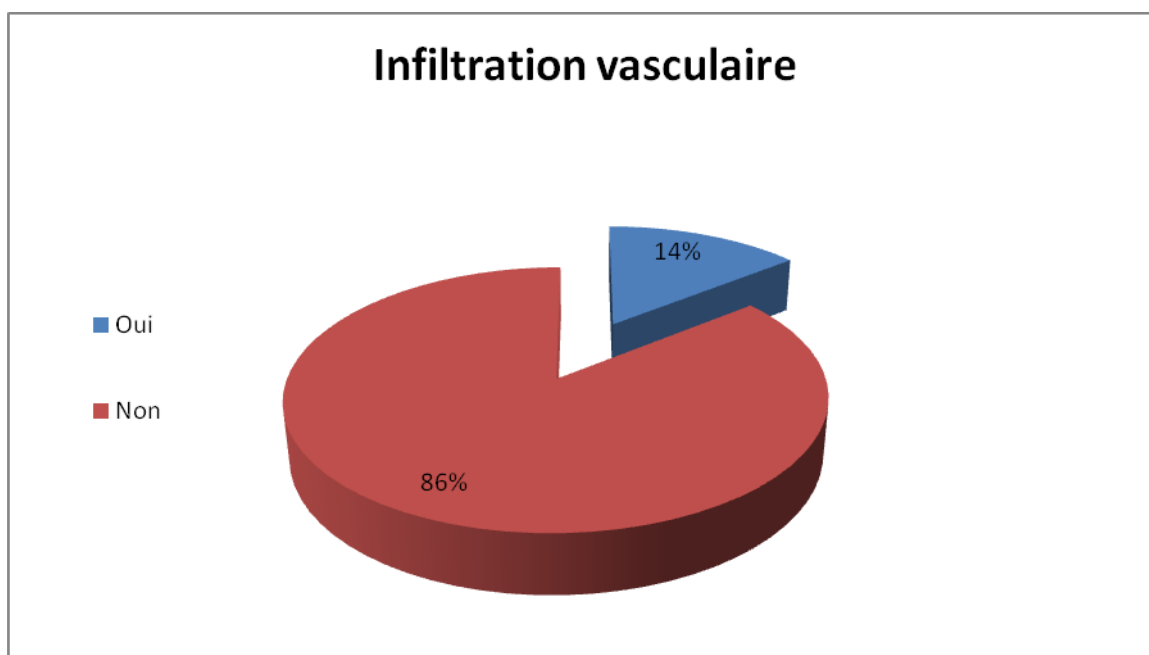


Figure n°40: Répartition des patients selon la présence d’infiltration vasculaire

La présence de néoplasie intra prostatique de haut grade (PIN) a été observée chez 41 patients ce qui correspond à 25% des cas (figure n°41).

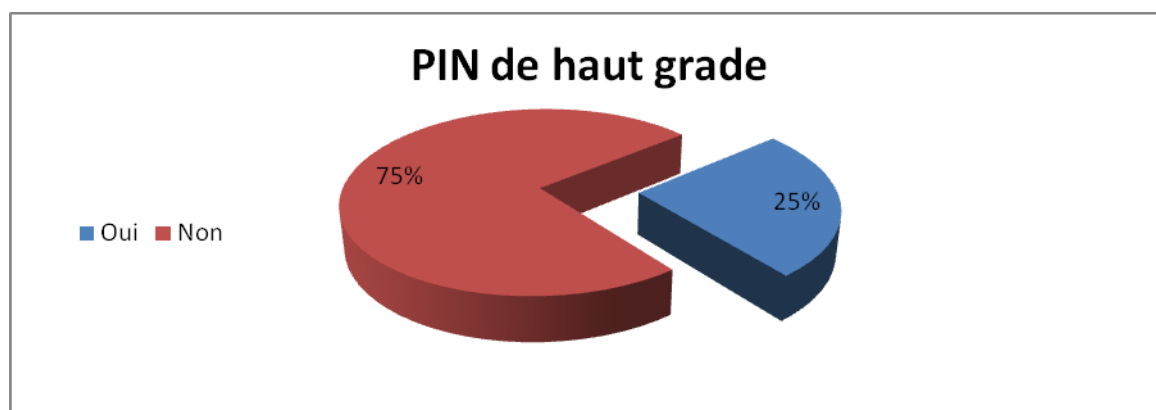


Figure n°41 : Répartition des patients selon la présence des PIN de haut grade

V. Bilan radiologique

1. Echographie vésico-prostatique et rénale

Cent trente-six de nos patients soit 84% des cas ont bénéficié d'une échographie vésico-prostatique et rénale, elle a été prescrite dans 86% par les urologues, 10% par les médecins généralistes et dans 4% par les oncoradiothérapeutes (figure n°42).

Elle s'est avérée anormale chez 44 patients. Les résultats sont exprimés dans le tableau III.

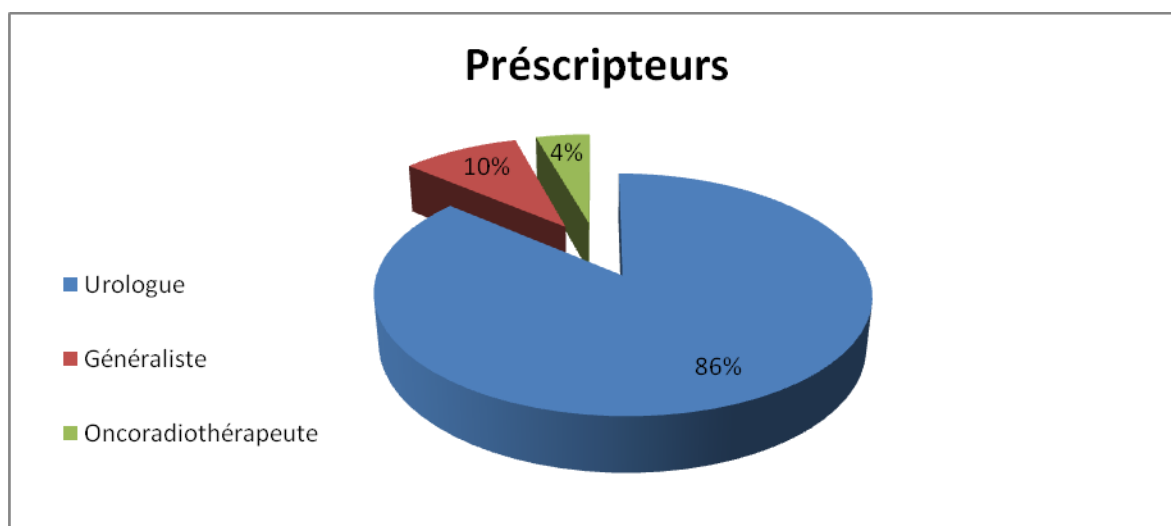


Figure n°42 : Répartition des patients selon les prescripteurs de l'échographie vésico-prostatique et rénale

Tableau II : les anomalies retrouvées à l'échographie vésico- prostatique et rénale

Types d'anomalies	Effectifs	Pourcentage %
Dilatation de voies excrétrices urinaires supérieures (VEUS)	7	5,14
Uréthéro-hydronephrose (UHN) unilatérale	5	4
UHN bilatérale	14	10
Nodule prostatique	13	9,55
Normale	92	67,31
Vessie de lutte multi-diverticulaire	5	4
Total	136	100

Le volume prostatique échographique variait entre 20 et 200 cc (figure n°43).

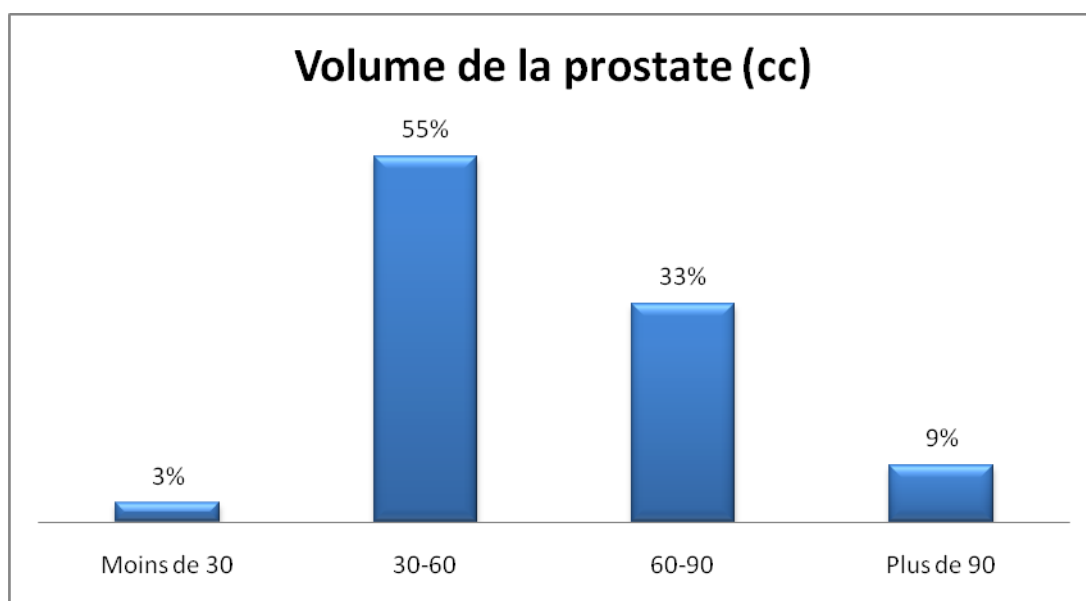
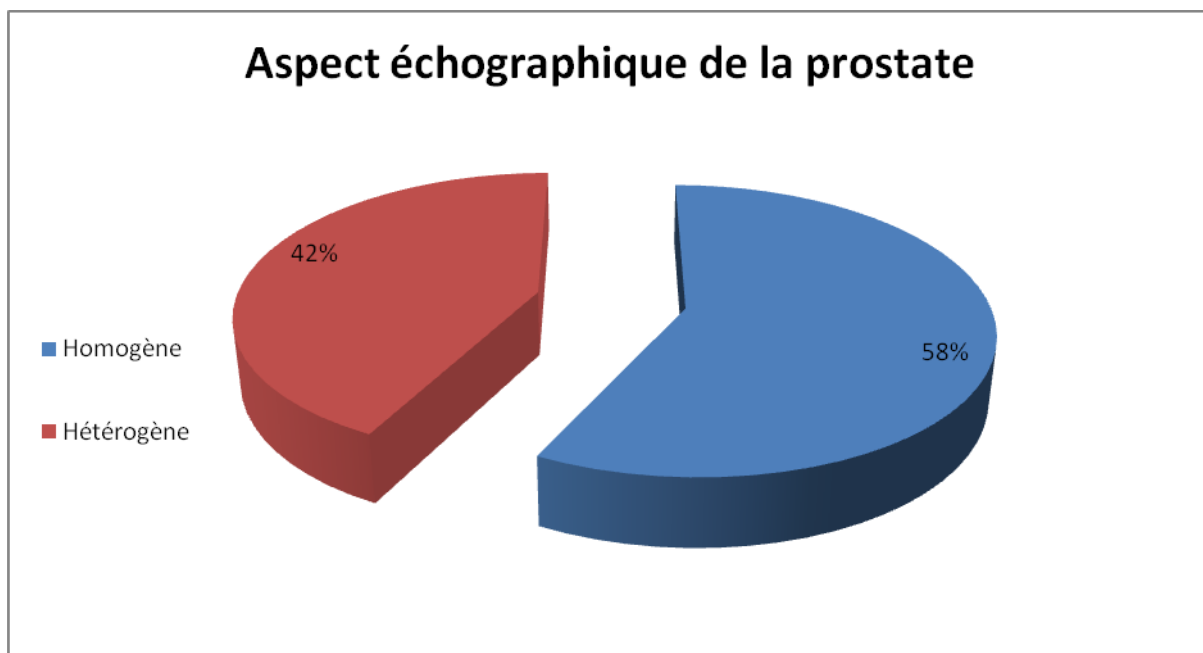


Figure n°43 : Répartition des patients selon le volume prostatique à l'échographie

L'aspect échographique de la prostate a été hétérogène chez 57 patients (soit 42%) (figure n°44).



2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)

Elle a été pratiquée chez 108 patients (67%), l'examen a été prescrit par les urologues chez 91 patients soit 84% des cas, cependant 16 patients soit 15% des cas par les oncoradiothérapeutes et un seul cas par un médecin généraliste (figure n°45).

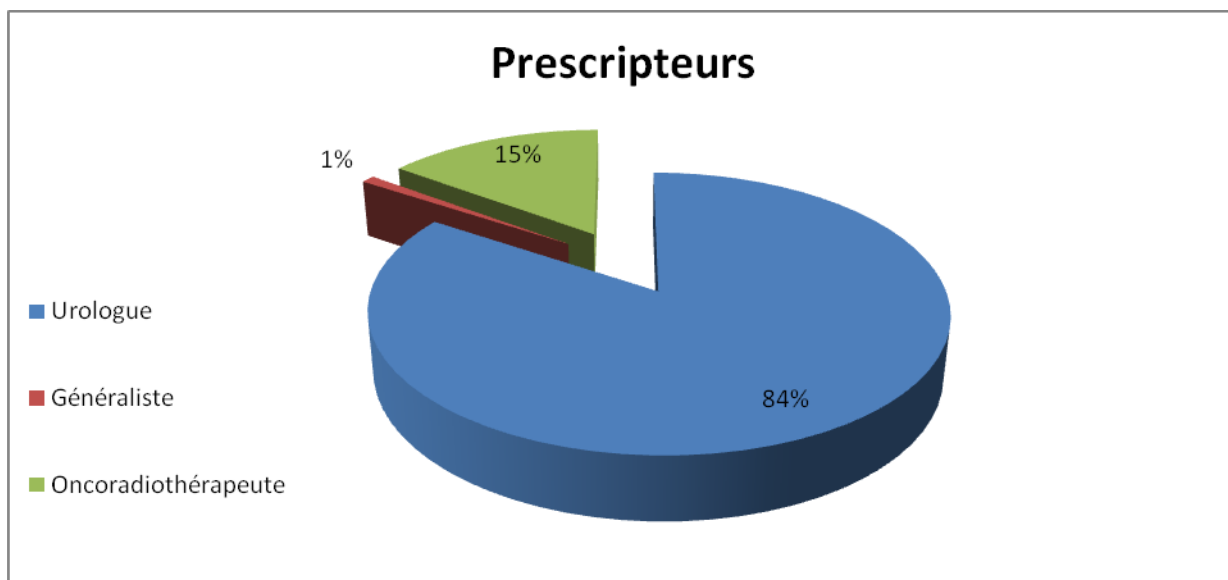


Figure n°45: Répartition des patients selon les prescripteurs de la TDM TAP

Elle s'est avérée anormale chez 100 patients ce qui correspond à 93% des cas l'ayant fait :

- Trente-huit patients (soit 35% des cas) ayant pratiqué la TDM TAP présentaient un processus tumoral au niveau de la prostate tandis que 51 patients (soit 47,2% des cas) présentaient des métastases rachidiennes associées et 5 patients (soit 4,6% des cas) avaient des métastases pulmonaires surajoutés (figure n°46).

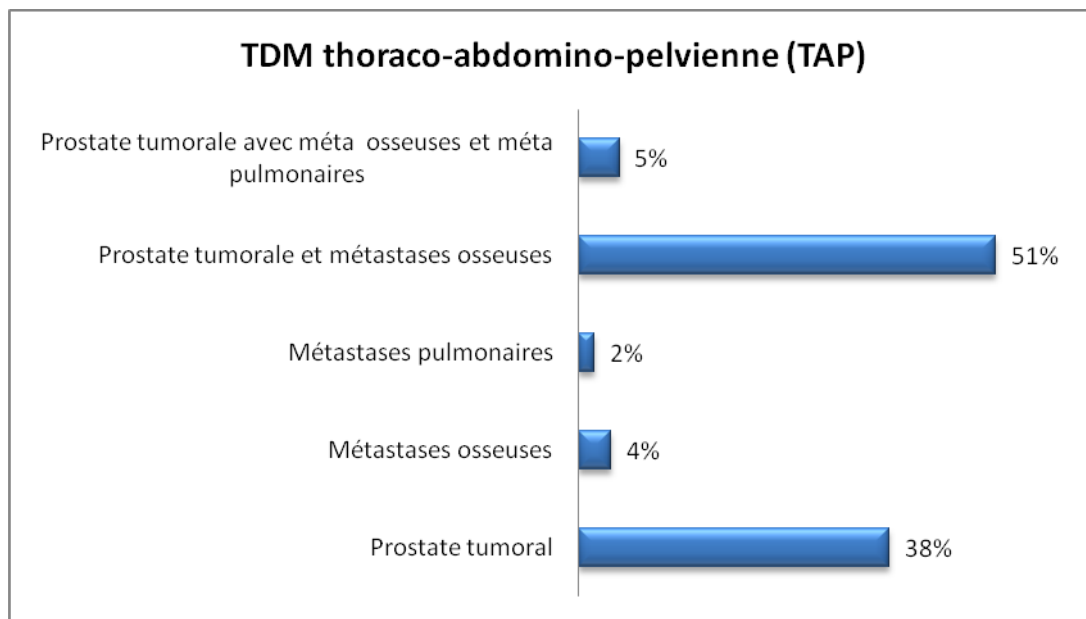


Figure n°46: Répartition des patients selon les anomalies scanographiques

La TDM pelvienne a montré une infiltration de la capsule prostatique chez 50 patients soit 46% des cas ayant fait cet examen (figure n°47).

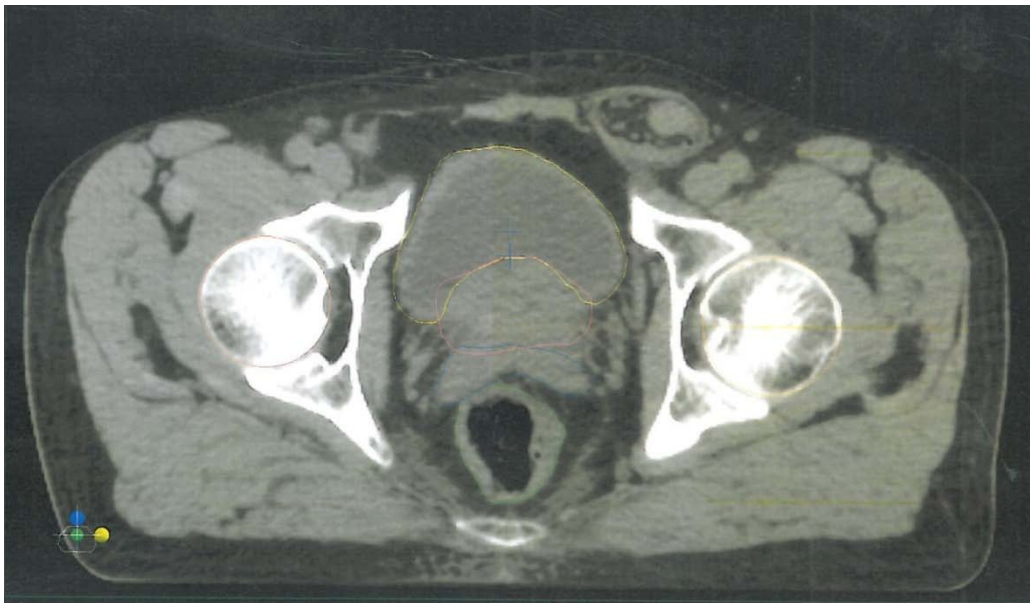


Figure n°46': TDM pelvienne montrant un CaP localement avancé

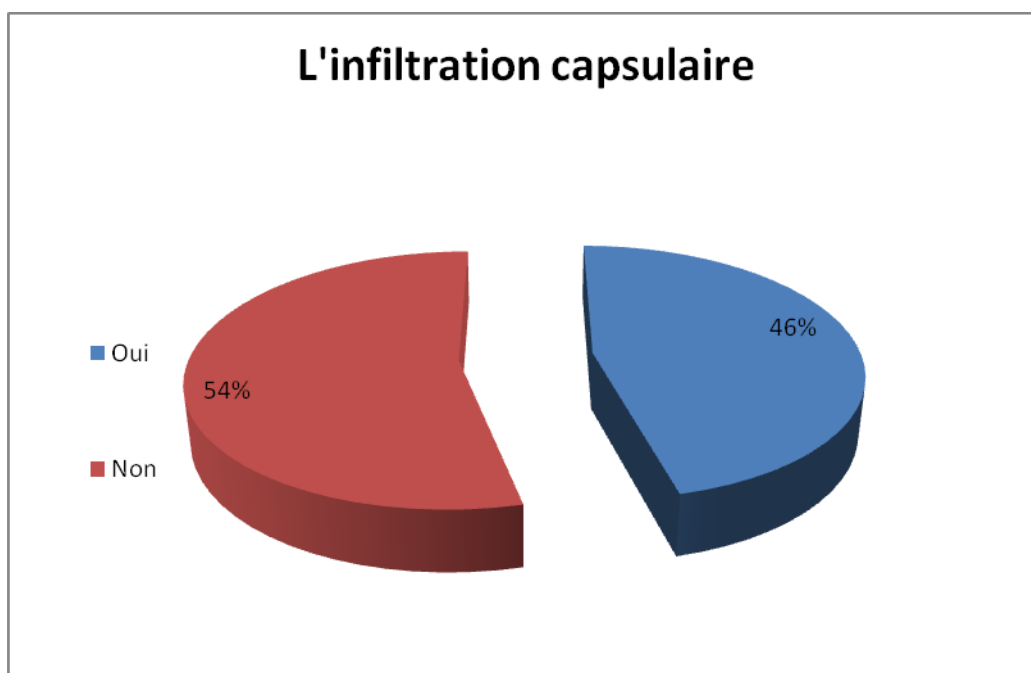


Figure n°47: Répartition des patients selon l'existence d'infiltration capsulaire à la TDM

L'extension régionale surtout aux vésicules séminales et le trigone vésicale a été notée chez 34 patients soit 31,5% des cas (figure n°48)

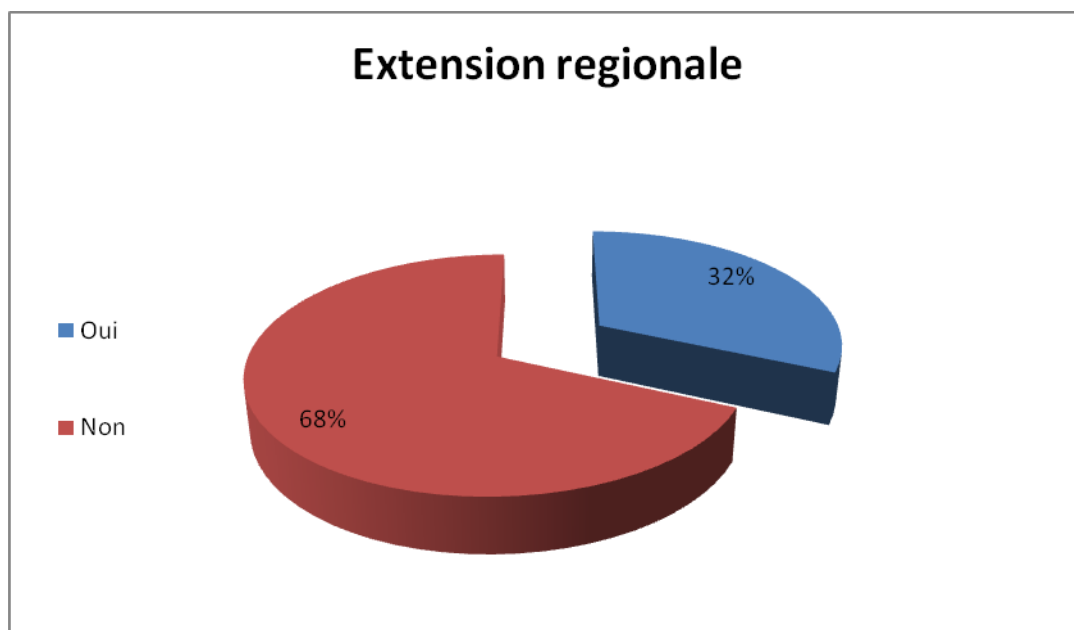


Figure n°48: Répartition des patients selon la présence d'une extension extra-prostatique

La présence de métastases ganglionnaires a été objectivée chez 37 patients ce qui correspond à 34,2% des cas ayant fait la TDM TAP (figure n°49).

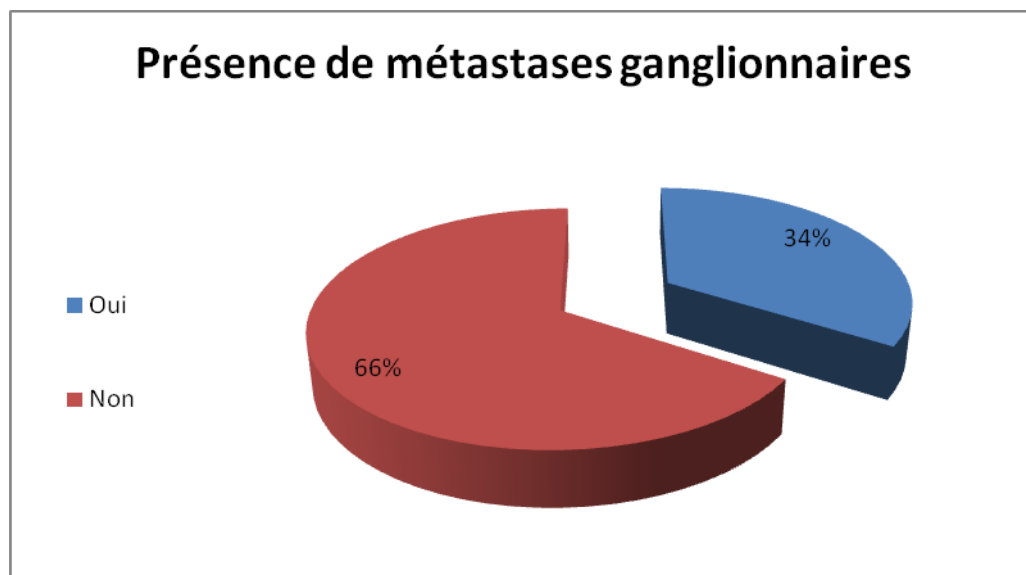


Figure n°49: Répartition des patients selon la présence de métastases ganglionnaires

3. IRM abdomino-pelvienne

Elle a été faite chez 47 patients soit 29% des cas. Chez 38 cas (83%), elle a été prescrite par les urologues, alors que les oncoradiothérapeutes l'ont prescrit chez 9 patients (17%) (figure n°50).

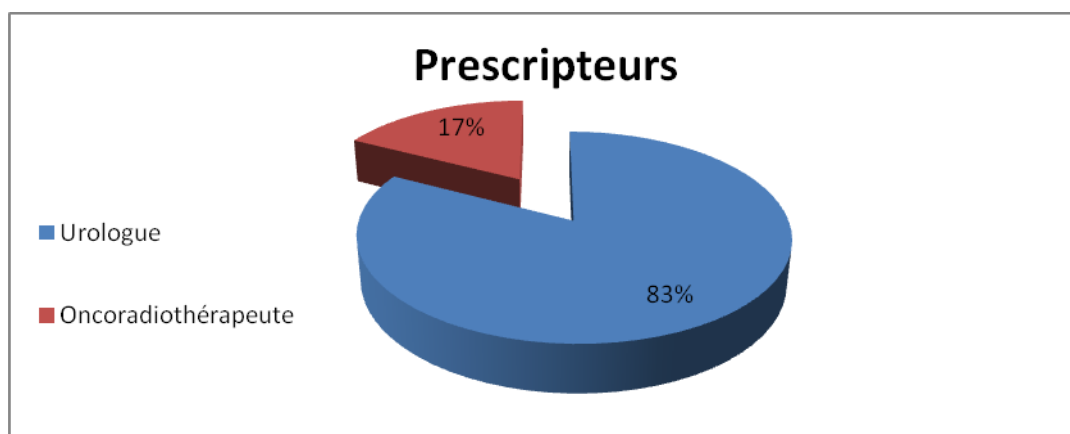


Figure n°50: Répartition des patients selon les prescripteurs de l'IRM abdomino-pelvienne

Nous avons constaté une nette augmentation dans sa prescription durant la période d'étude puisqu'en 2011, elle a été pratiquée chez 5 patients alors que ce chiffre a triplé en 2015 (figure n°51).

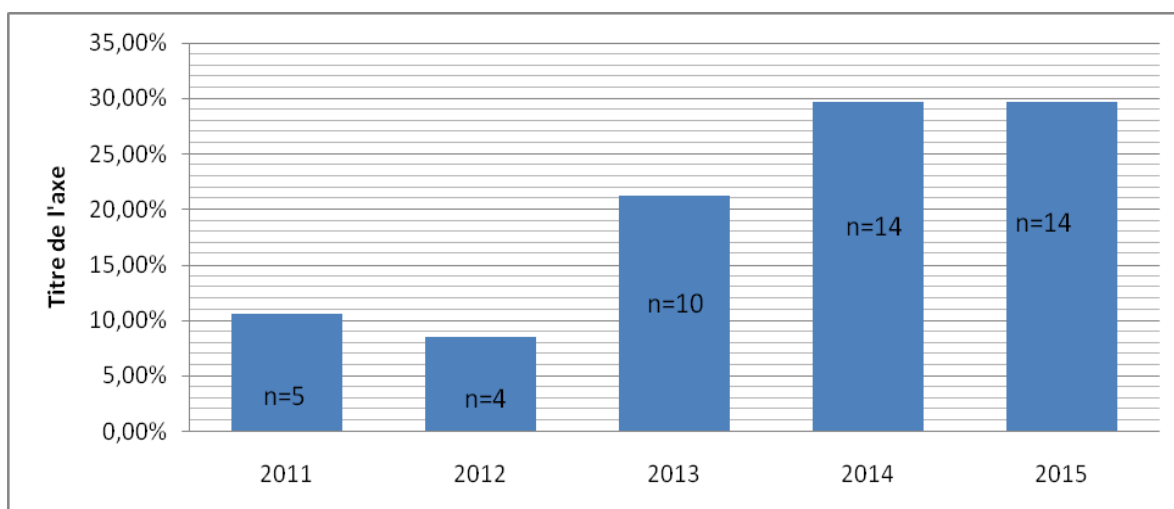


Figure n°51: Répartition des patients selon la prescription de l'IRM abdomino-pelvienne par rapport aux années

Elle s'est avérée anormale chez 98% des cas. Les résultats sont présentées sur la figure suivante (figure n°52) :

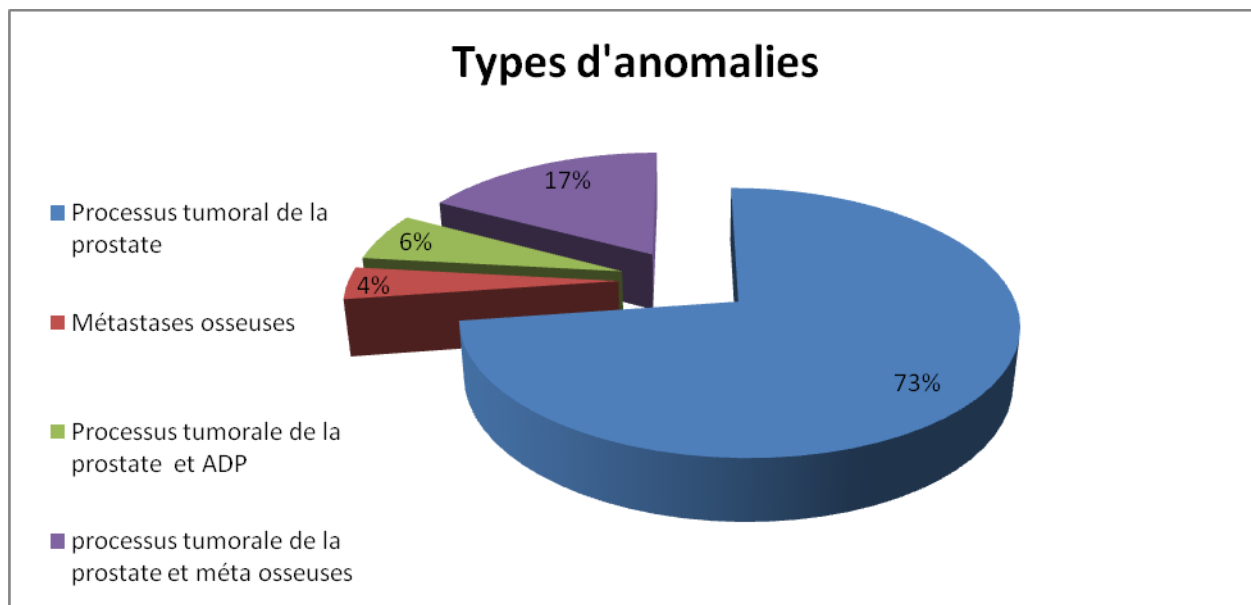


Figure n°52: Répartition des patients selon les types d'anomalies à l'IRM

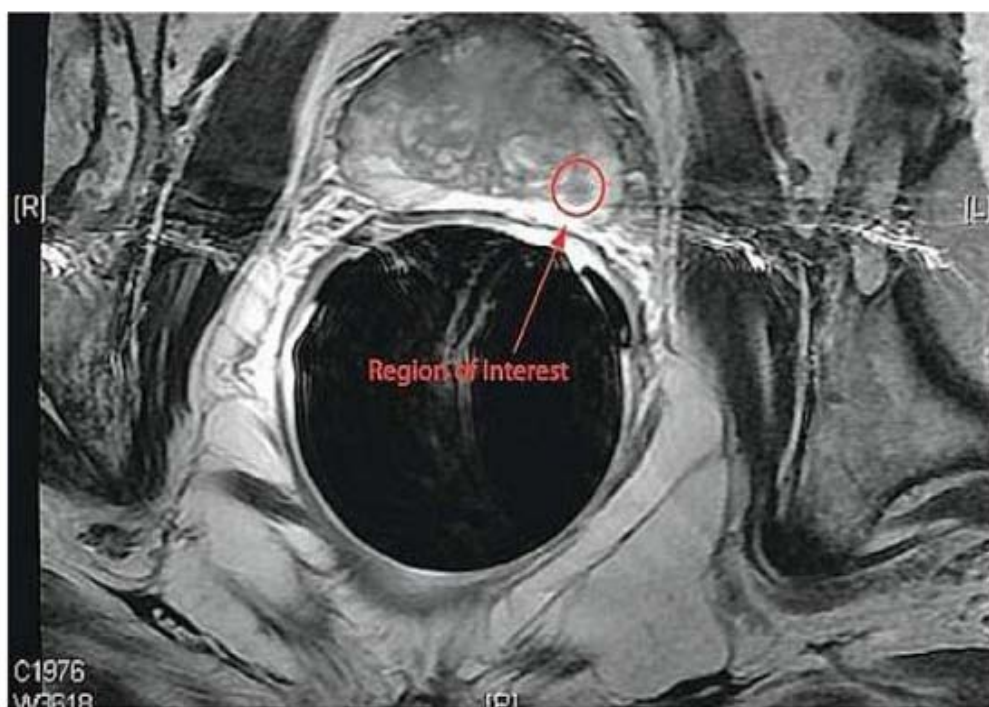


Figure n°53 : IRM pelvienne montrant un CaP de la prostate avec infiltration capsulaire postéro latérale

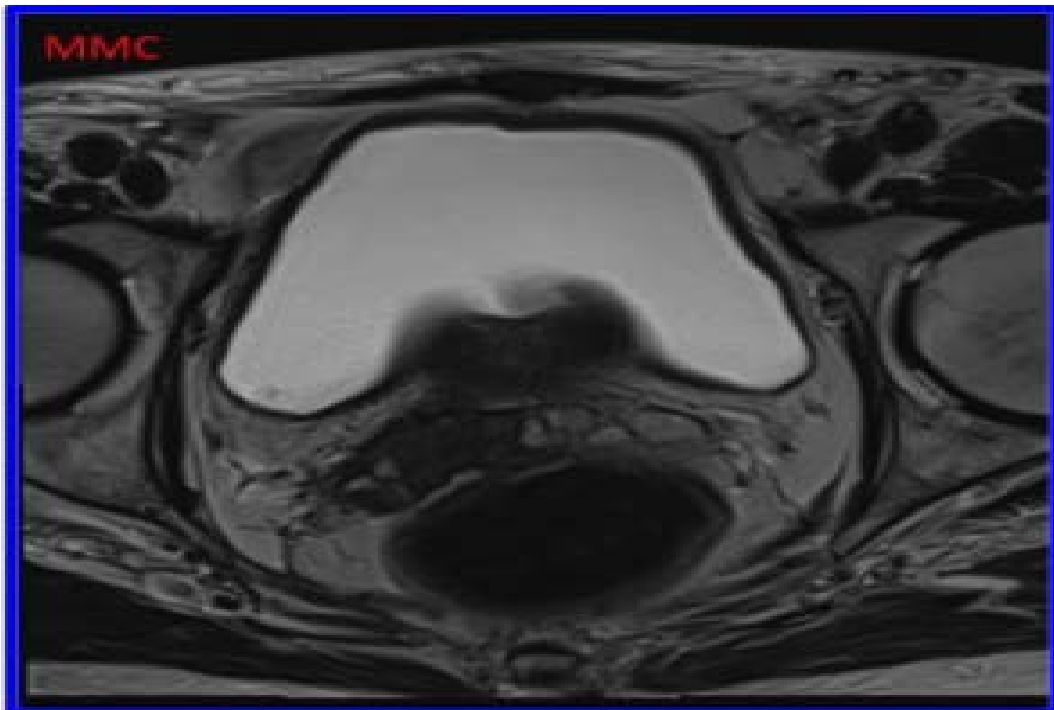


Figure n°54 : IRM prostatique (axiale T2) : envahissement secondaire des vésicules séminales droites qui apparaissent en franc hyposignal T2

La présence de l'infiltration capsulaire a été noté chez 31 patients soit 65,95% des cas ayant fait une IRM pelvienne (figure n°55).

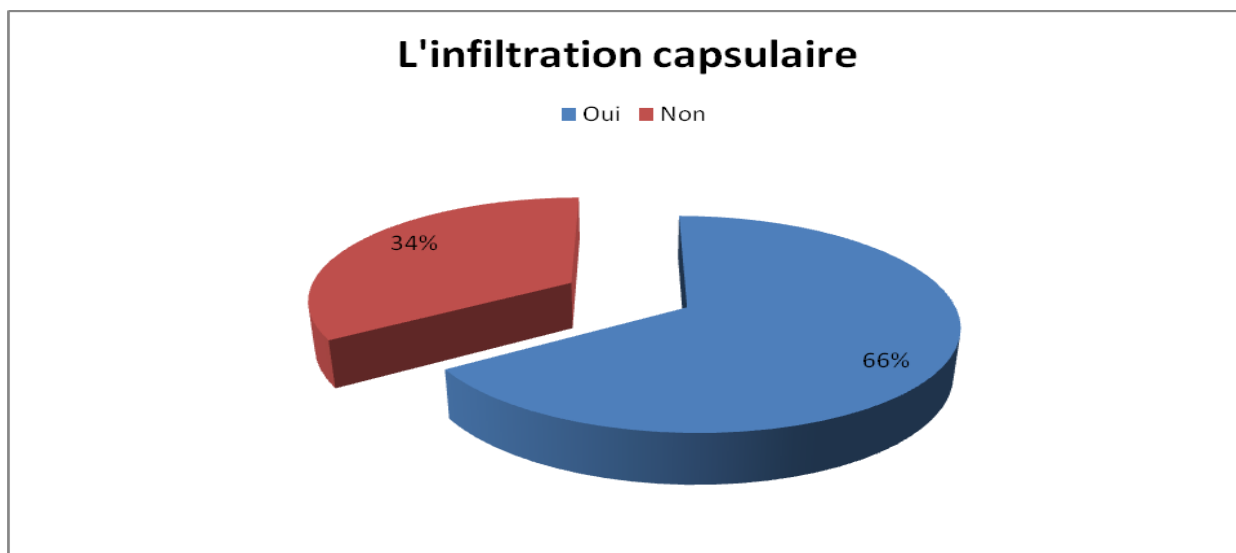


Figure n°55: Répartition des patients selon l'existence d'infiltration capsulaire à l'IRM

L'extension régionale a été objectivée chez 6 patients soit 12,7% des cas (figure n°56).

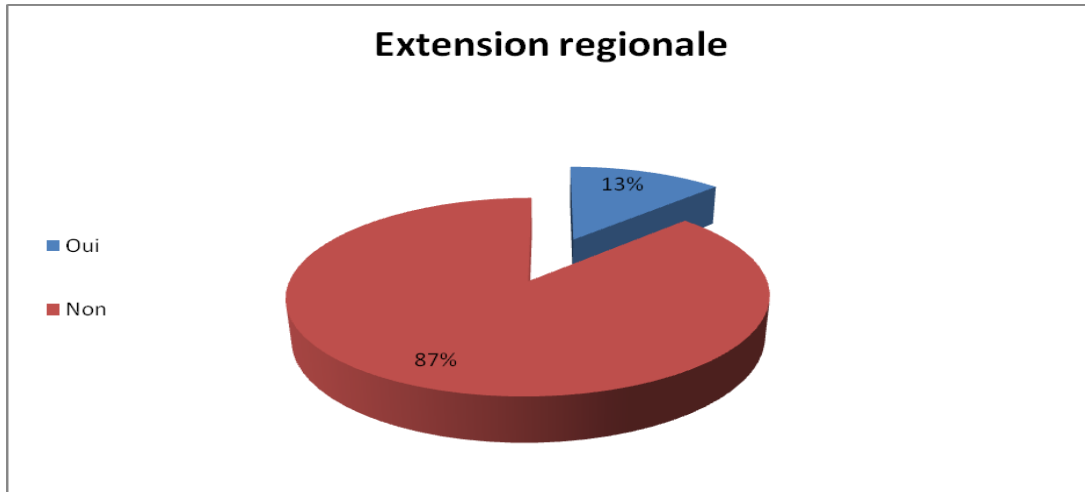


Figure n°56: Répartition des patients selon la présence d'une extension extra-prostatique à l'IRM

4. Scintigraphie osseuse

Cet examen a été pratiqué chez 111 patients soit 71% de la population étudiée (figure n°56).

Sa prescription a été faite par les oncoradiothérapeutes dans 54%, les urologues dans 45% et un seul patient par un médecin généraliste (figure n°57).

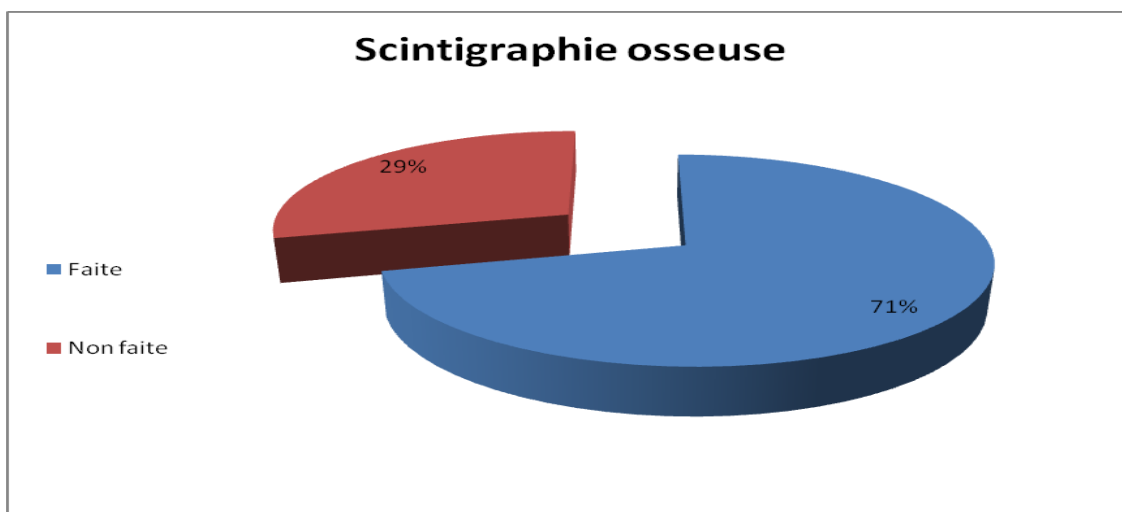


Figure n°57: Répartition des patients selon la faisabilité de la scintigraphie osseuse

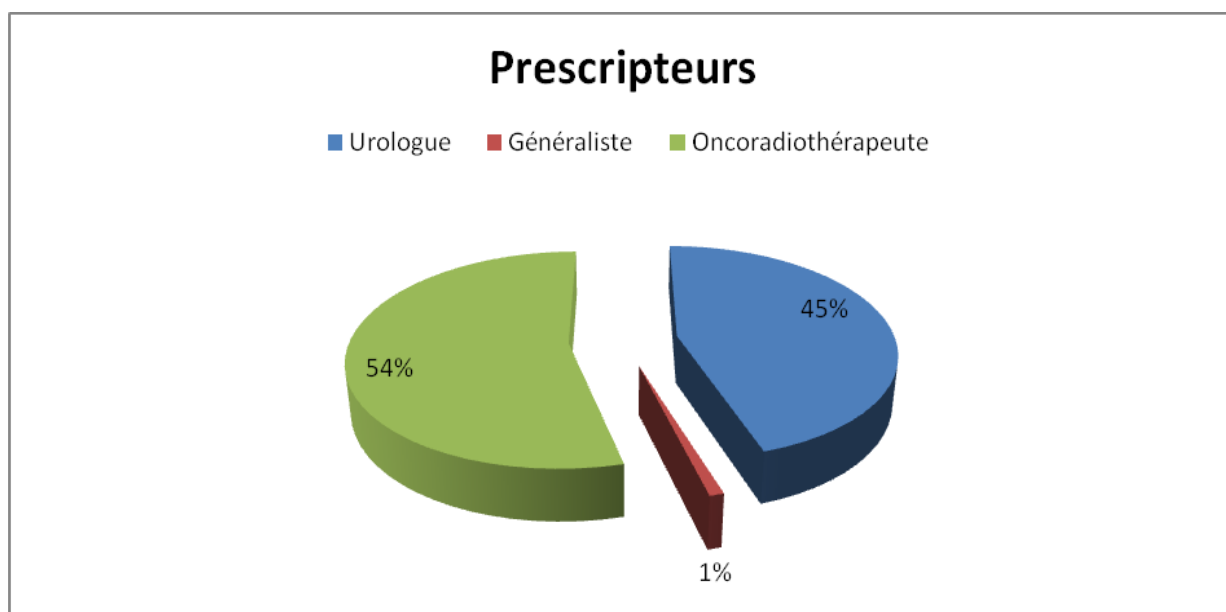


Figure n°58: Répartition des patients selon les prescripteurs de la scintigraphie osseuse

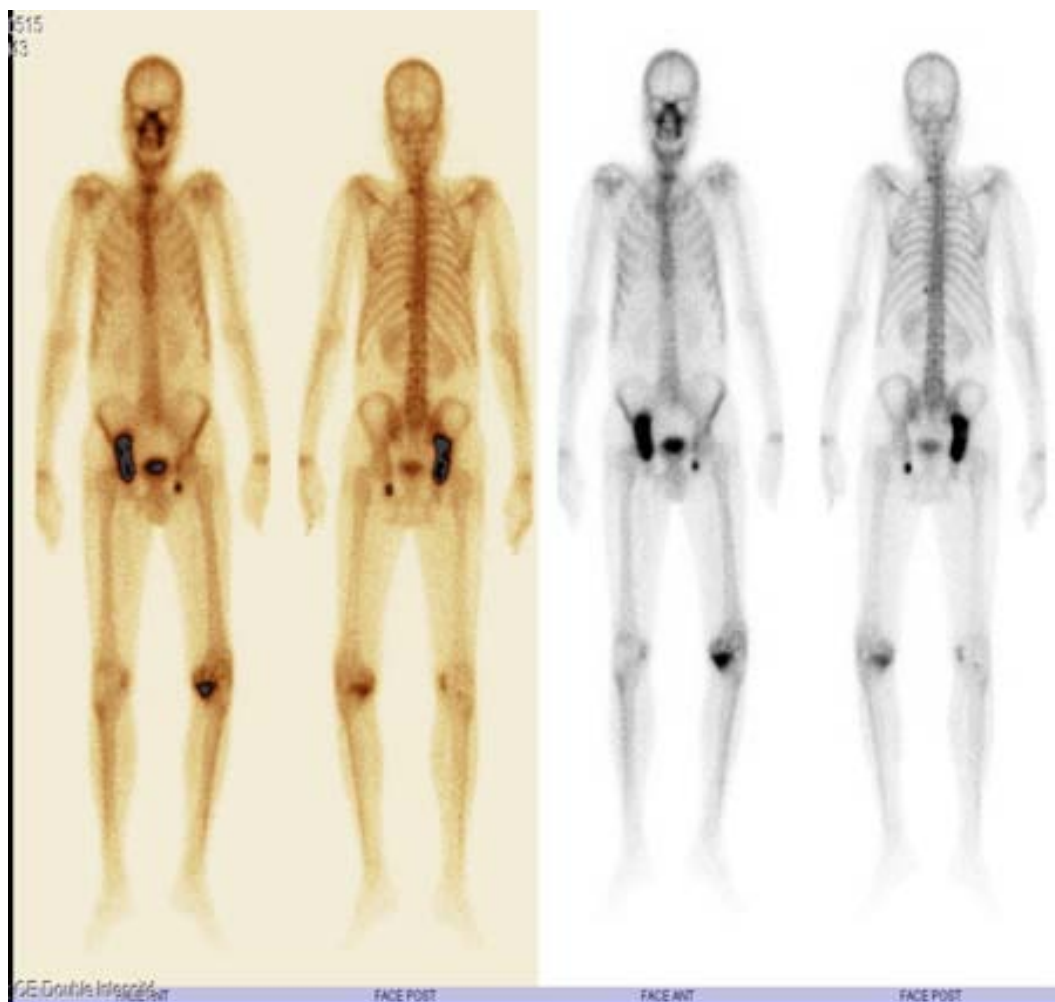


Figure n°59: image scintigraphique montrant des foyers d'hyperfixation secondaires siégeant au niveau de la branche iléo-pubienne droite prenant la cotyle et allant jusqu'à la branche ischio-pubienne droite, branche ischio-pubienne, branche ischio-pubienne gauche ainsi qu'en regard de l'arc postérieur de la 10ème cote et le genou gauche.

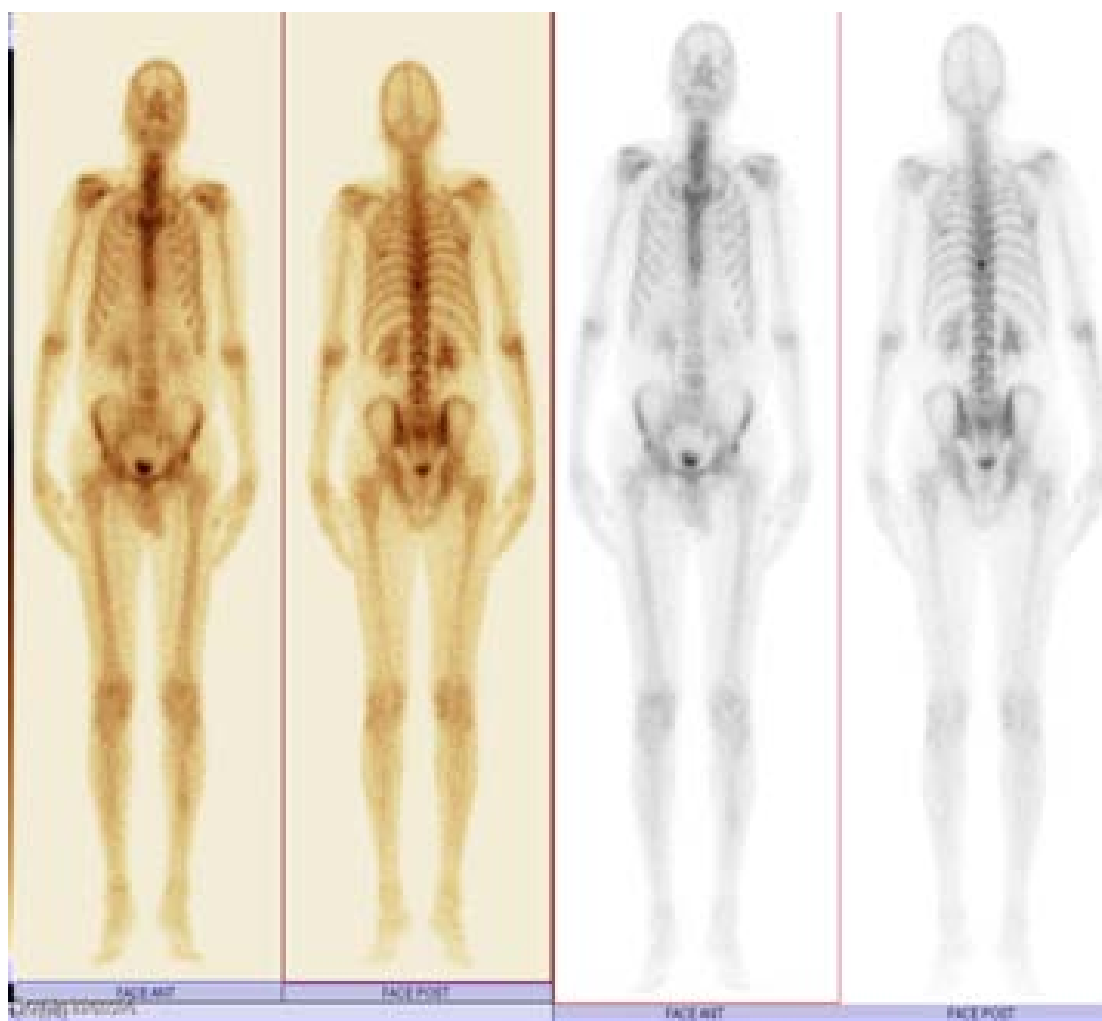


Figure n°59': Image scintigraphique montrant un foyer d'hyperfixation modéré en regard de D9

La prescription de la scintigraphie osseuse au cours du bilan d'extension du cancer de la prostate a augmenté durant les dernières années, celle-ci a été pratiquée chez 9 patients de notre population en 2011 alors que ce chiffre a été approximativement multiplié par 4 en 2014 (figure n° 60)

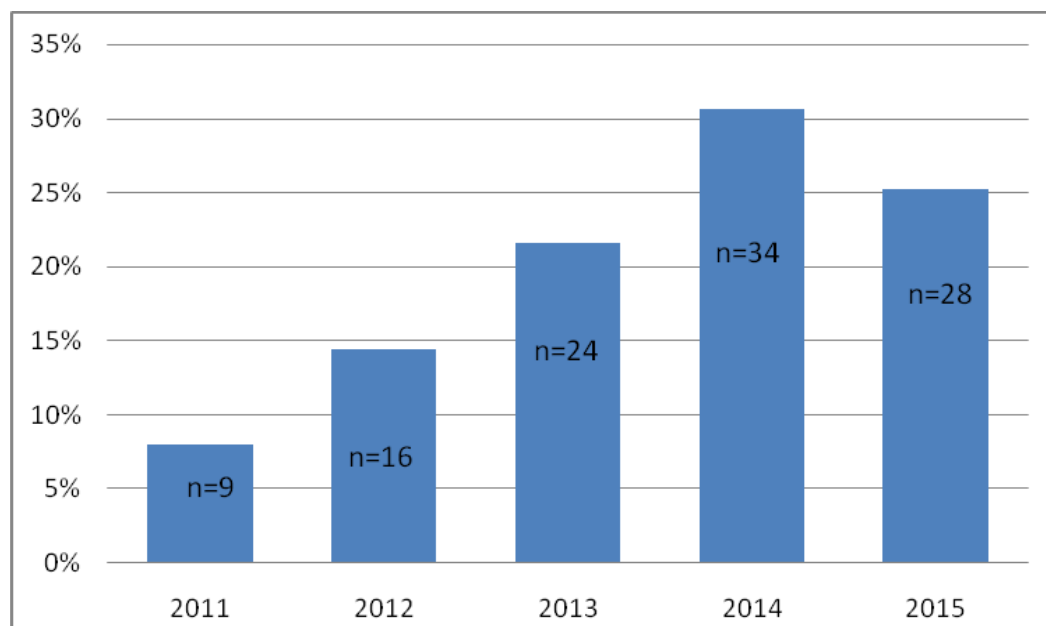


Figure n°60: Evolution de la pratique de la scintigraphie selon les années

Soixante-dix-neuf de nos patients (n=79) soit 71% des cas, présentaient des lésions d'hyperfixation de nature métastatique dans la majorité de cas, multi-métastatique chez 76% des cas essentiellement au niveau du rachis, bassin, les cotes, membres supérieurs et membres inférieurs tant que chez 32 patients (29%), l'examen était normal.(figures n°61 et n°62).

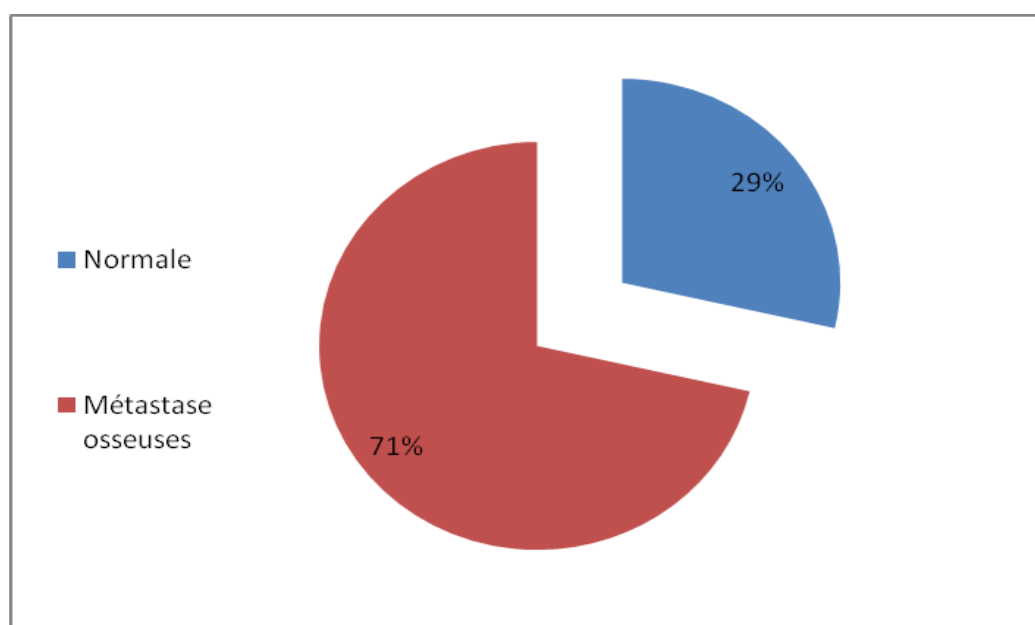


Figure n°61: Répartition des patients selon la présence de métastases osseuses

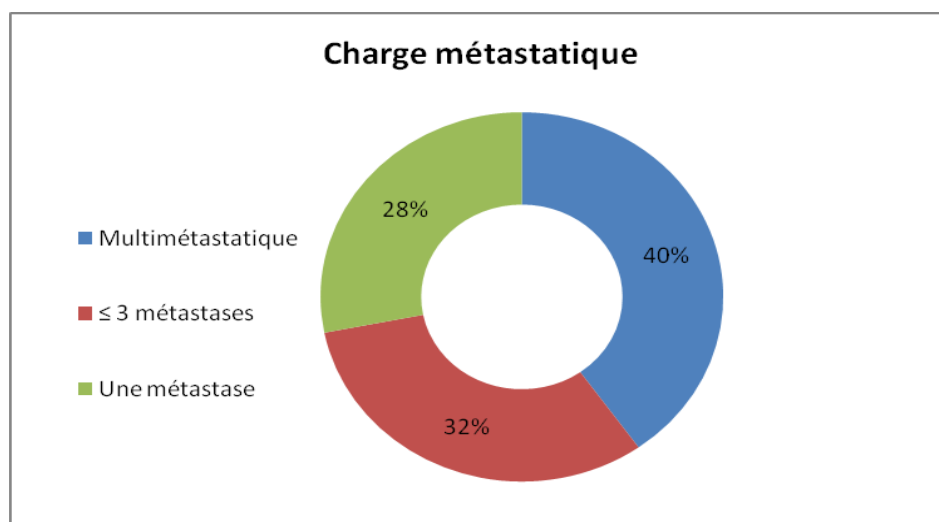


Figure n°62: Répartition des patients selon la charge métastatique à la scintigraphie osseuse.

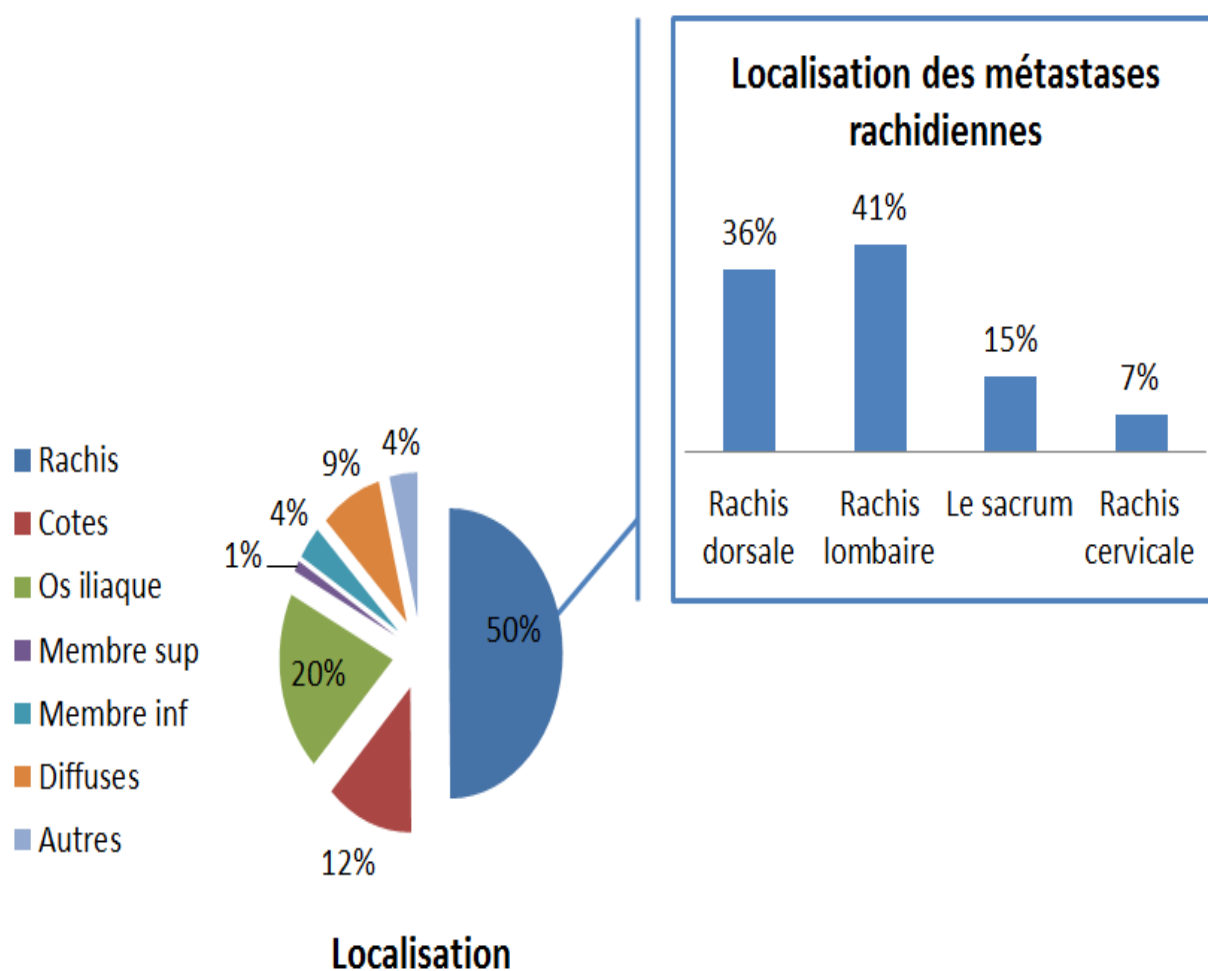


Figure n°63: Répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses

5. scintigraphie couplée à la TDM

La scintigraphie couplée à la TDM a été pratiquée chez 14 patients soit 8,6% des cas, elle a montré des lésions d'hyperfixation métastatique chez 10 patients. Alors qu'elle a objectivé des lésions arthrosiques chez les autres. (figures n°64 et n°64')

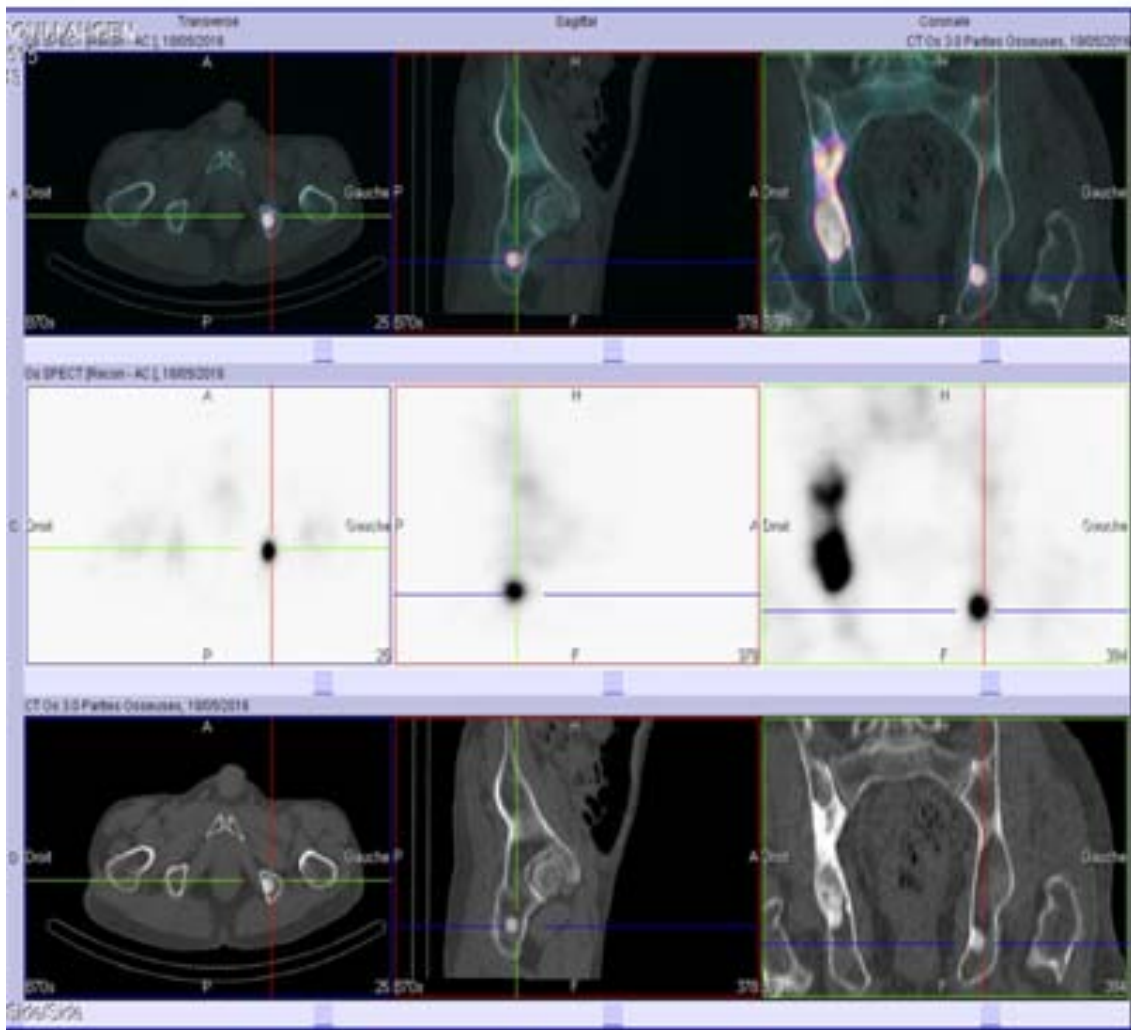


Figure n°64 : des coupes tomoscintigraphiques couplées au scanner montrant des lésions ostéocondensantes au niveau des foyers sus décrits sur l'image planaire(Figure n°59)

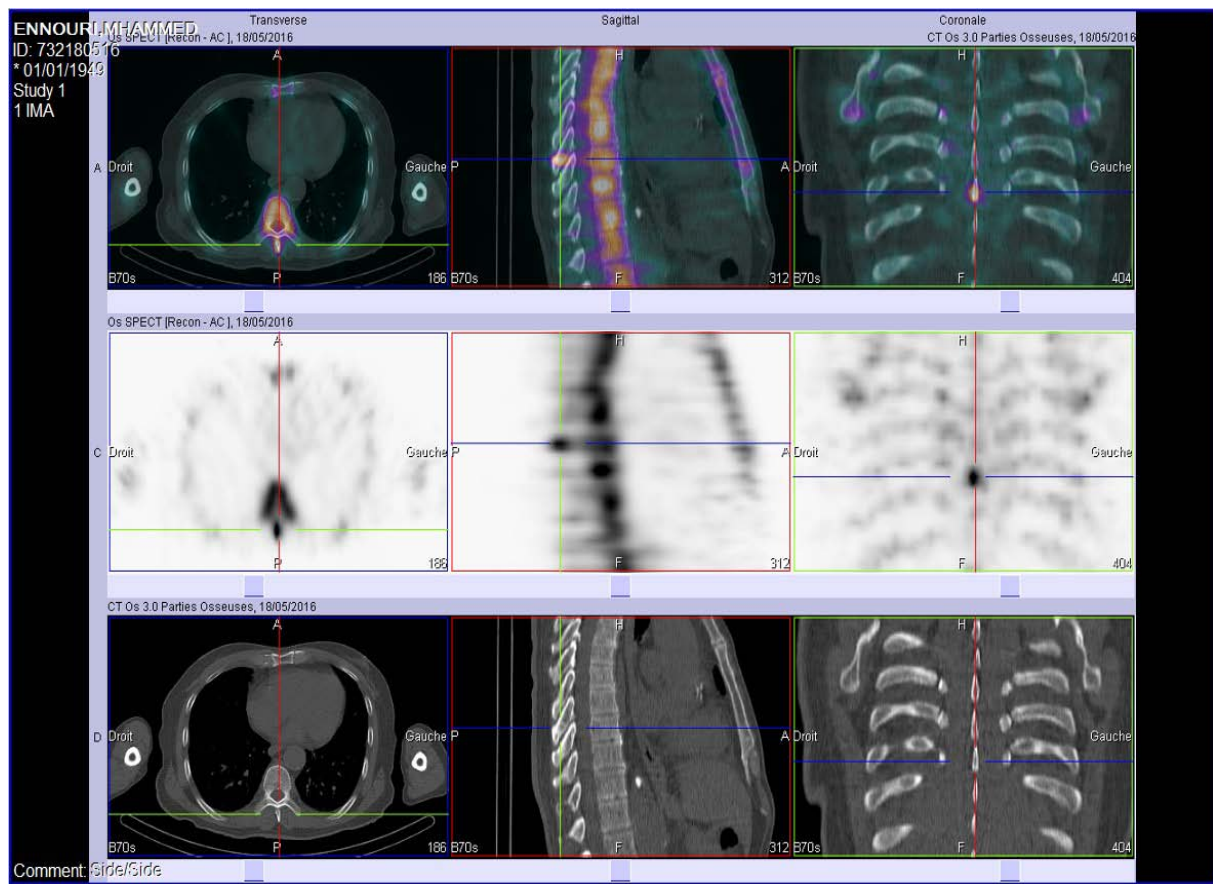


Figure n°64' : des coupes tomoscintigraphiques couplées au scanner montrant une lésion ostéocondensante en regard de D9

6. Ostéodensitométrie (ODM).

L'ODM a été pratiquée chez 10 patients soit 6% des cas afin d'évaluer le statut osseux chez les patients métastatiques.

Cet a été normal chez 4 patients alors que l'a montré une ostéoporose chez 5 patients et une ostéopénie chez un autre.(figure 64')

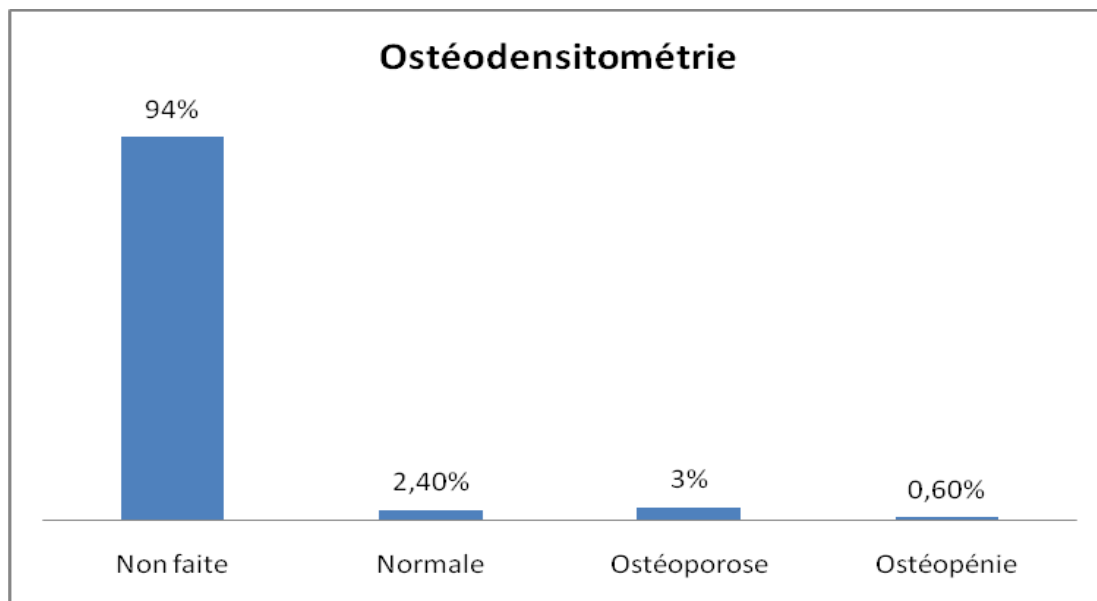


Figure n°64' : Répartition des patients selon l'ODM

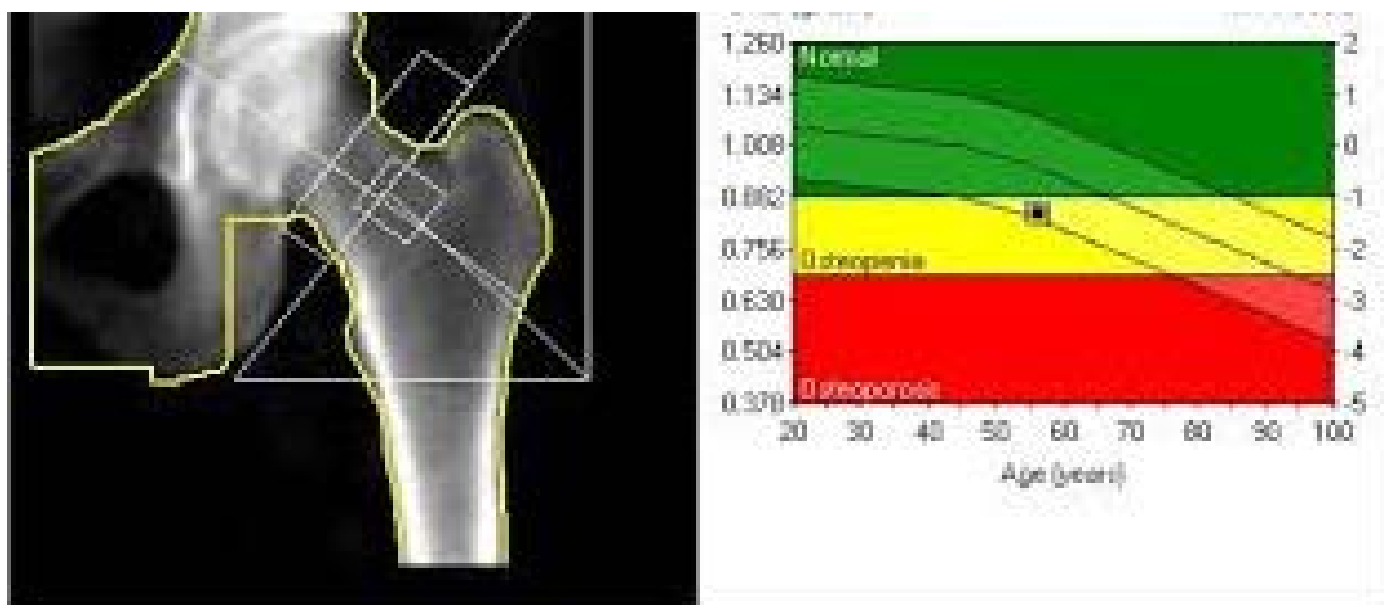


Figure n° 64'' : ODM d'un patient ostéoporotique

7. Radiographie du thorax

La radiographie pulmonaire a été réalisée chez 148 patients (92%) et a été prescrite par les urologues dans 83% des cas (figures n°65 et n°66).

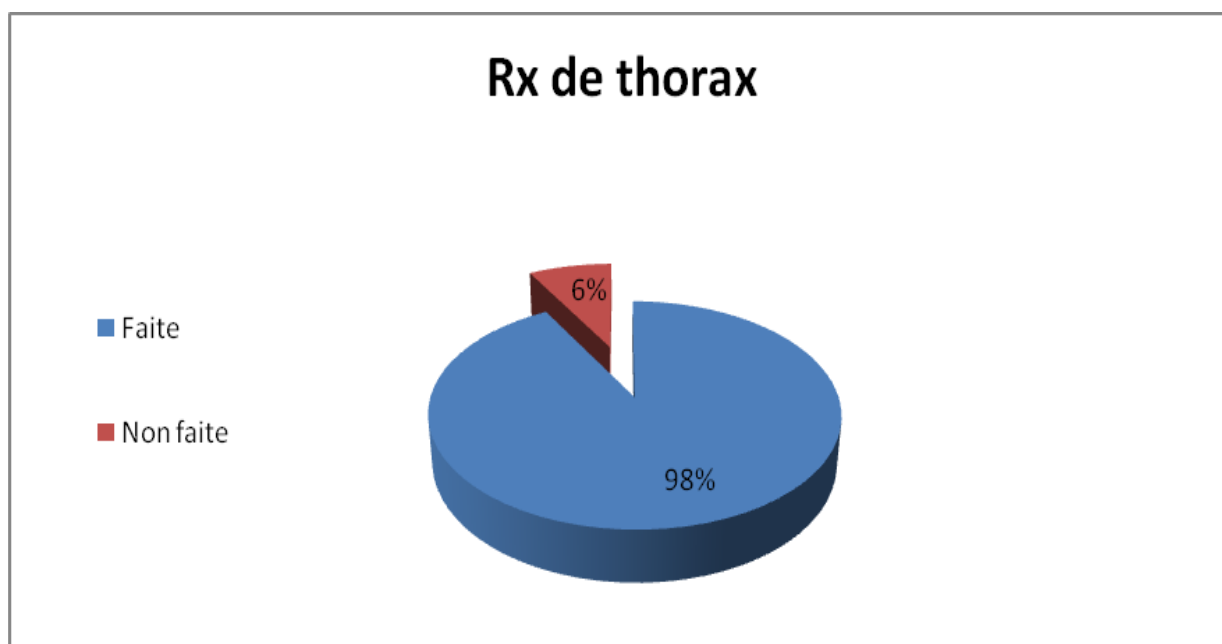


Figure n°65: Répartition des patients selon la faisabilité de la Rx de thorax

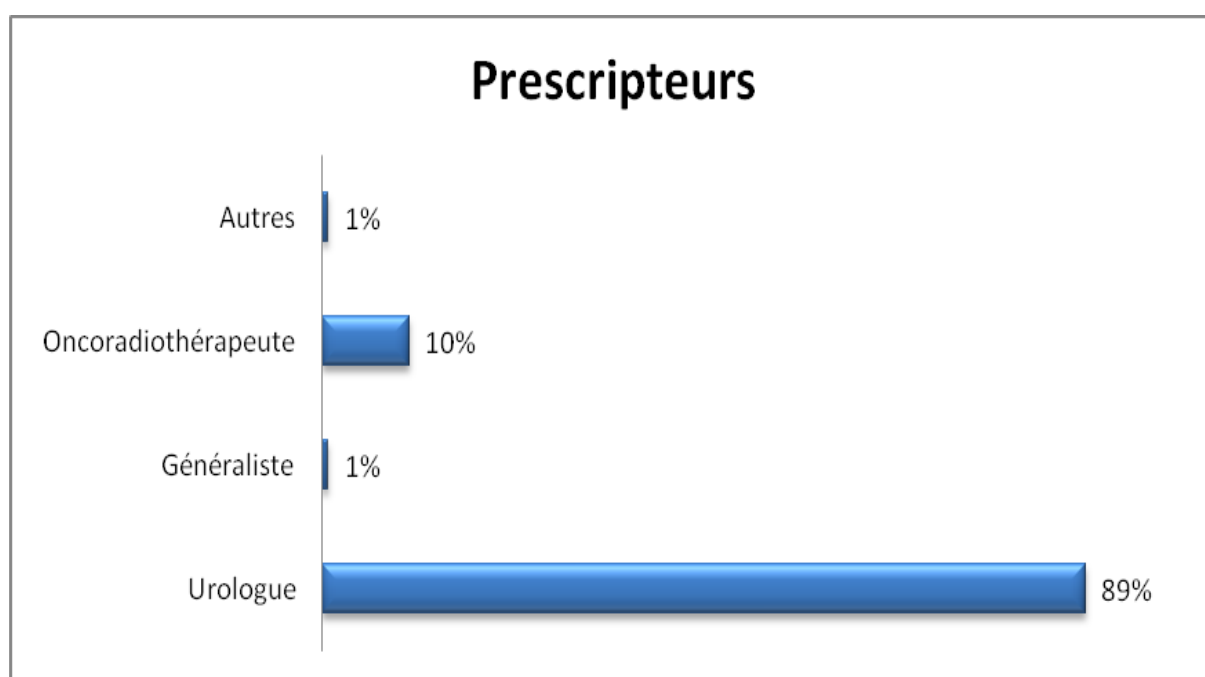


Figure n°66: Répartition des patients selon les prescripteurs de la Rx de thorax

Elle a montré des métastases pulmonaires dans 9 cas (6%) (figure n°67).

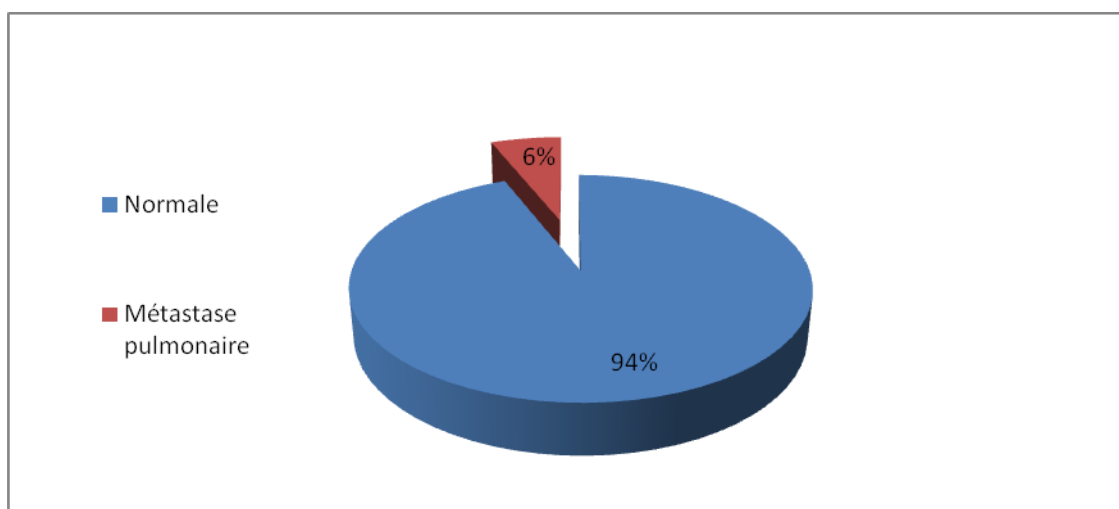


Figure n°67: Répartition des patients selon la présence de métastases pulmonaires

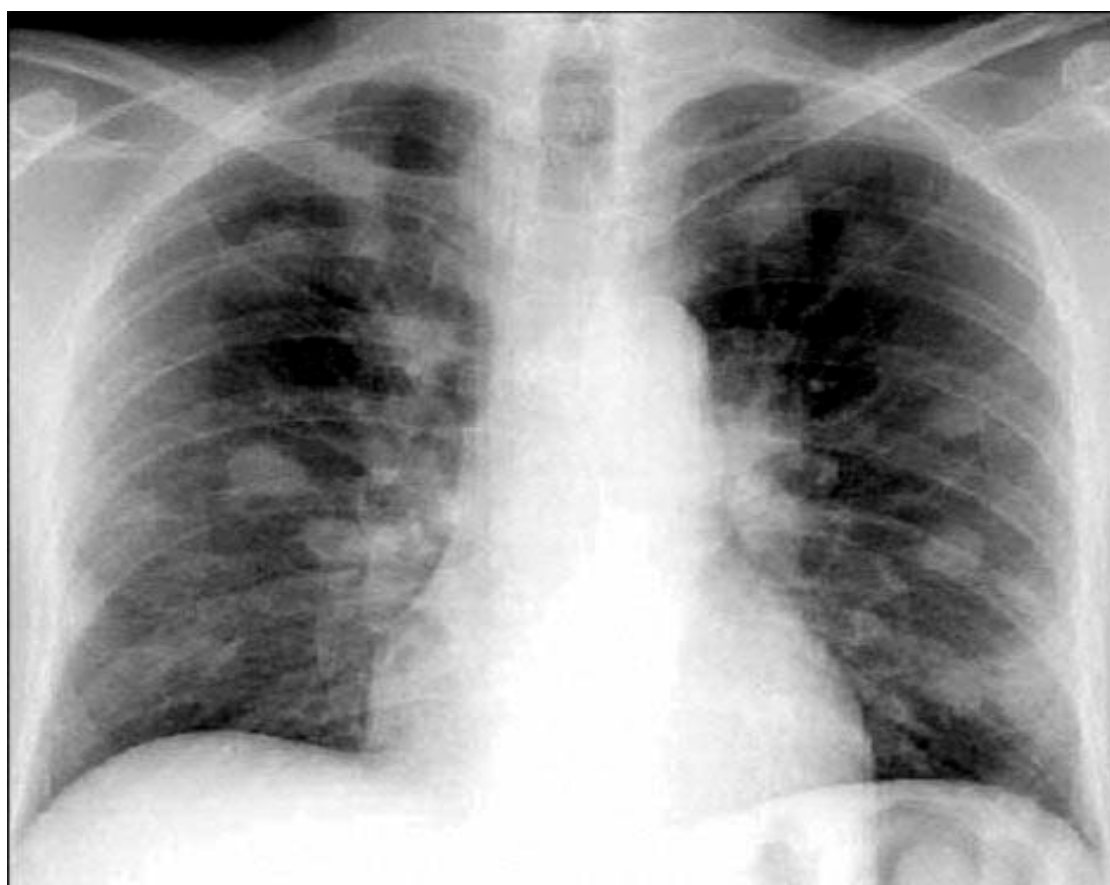


Figure n°68: radiographie pulmonaire montrant des métastases pulmonaires en lacher de ballon

8. Autres explorations

Tableau III: autres explorations

Autres bilans radiologiques	Nombre
Urétro-cystographie rétrograde	2
Rectoscopie	1
IRM médullaire	11
TDM médullaire	16
Echographie abdominale	10
Echocardiographie transthoracique	12
Total	52

VI. Classification TNM

Pour le stade T, il a été mentionné sur la figure n°20.

Concernant l'envahissement ganglionnaire (N), 37 patients avaient des métastases ganglionnaires soit 22,8% de nos patients (figure n°69).

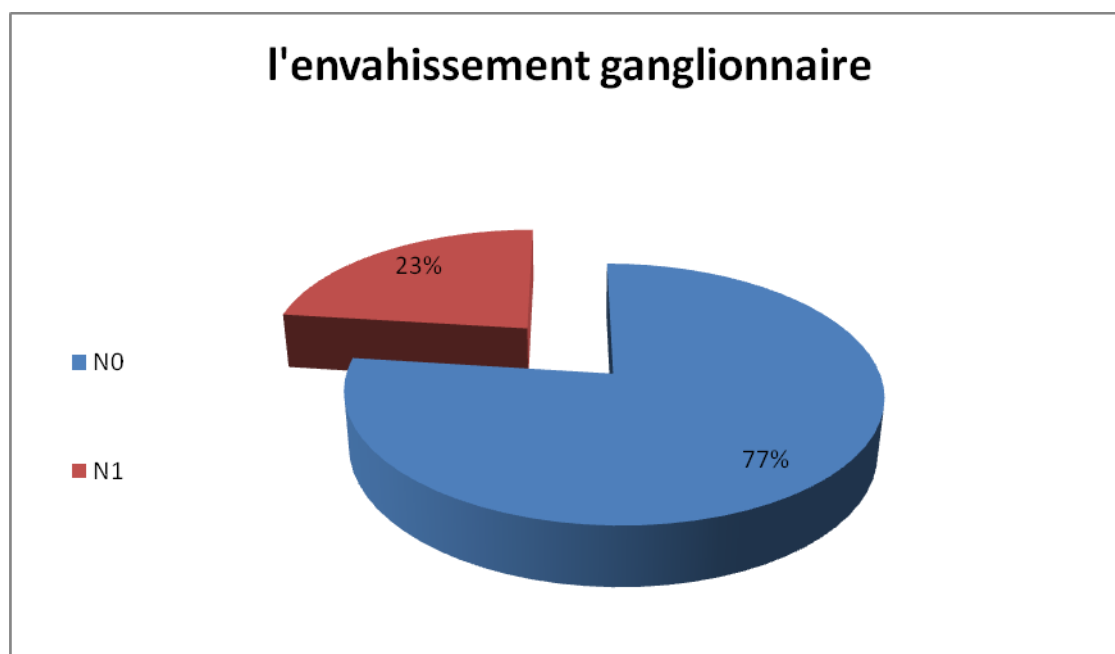


Figure n°69: Répartition des patients selon le stade N de la TNM

Pour le statut métastatique (M), 121 patients (75%) ont été classés M1b (atteinte osseuse), 9 patients M1c (autres sites avec ou sans atteinte osseuse)(figure n°70).

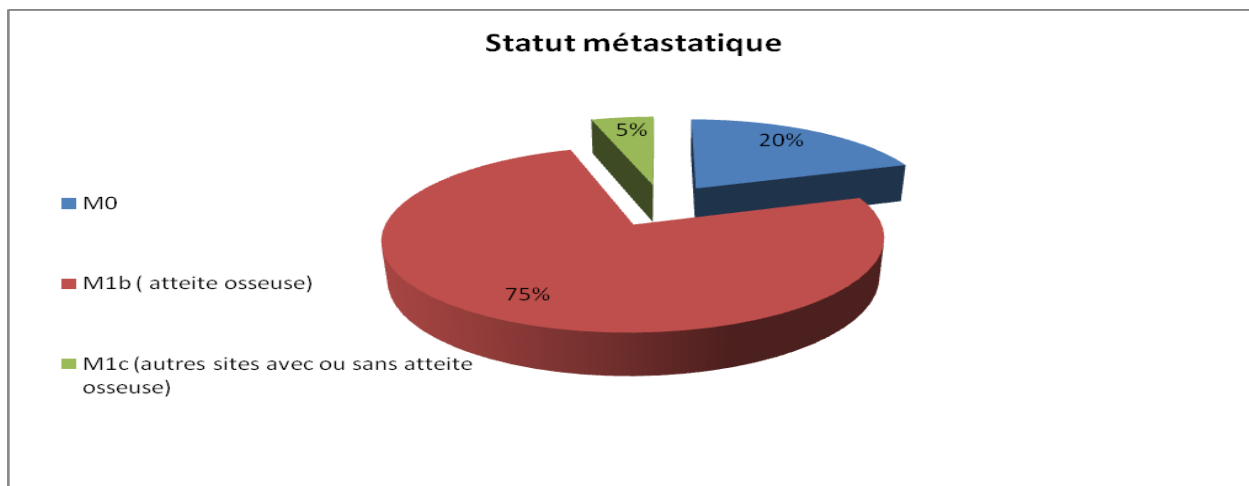


Figure n°70: Répartition des patients selon le statut métastatique

Nous nous sommes intéressés aussi dans notre étude au moment de l'apparition des métastases par rapport au diagnostic : 124 cas (95,3%) avaient des métastases au moment de diagnostic, tandis que 3 patients soit 2,3% des cas ont eu des métastases au cours de la surveillance.

A noter que les métastases osseuses ont révélé le diagnostic chez 3 patients (figure n°71).

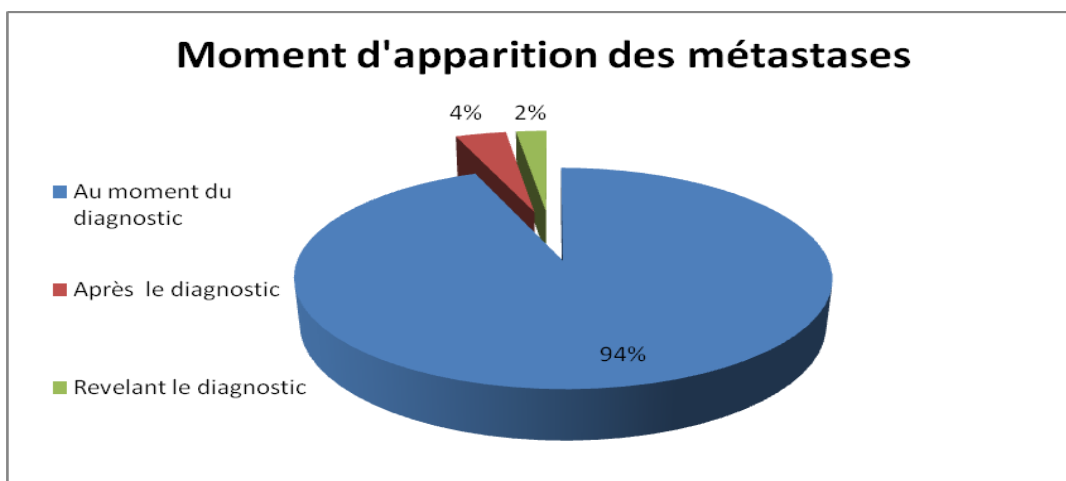


Figure n°71: Répartition des patients selon le moment d'apparition des métastases

VII. Répartition des patients selon le stade

Au terme du bilan clinique et paraclinique, les patients ont été répartis en deux groupes selon le stade clinique : 32 patients (19,75%) ont été classés au stade localement avancé et 130 patients (80,25%) au stade métastatique (figure n°72).

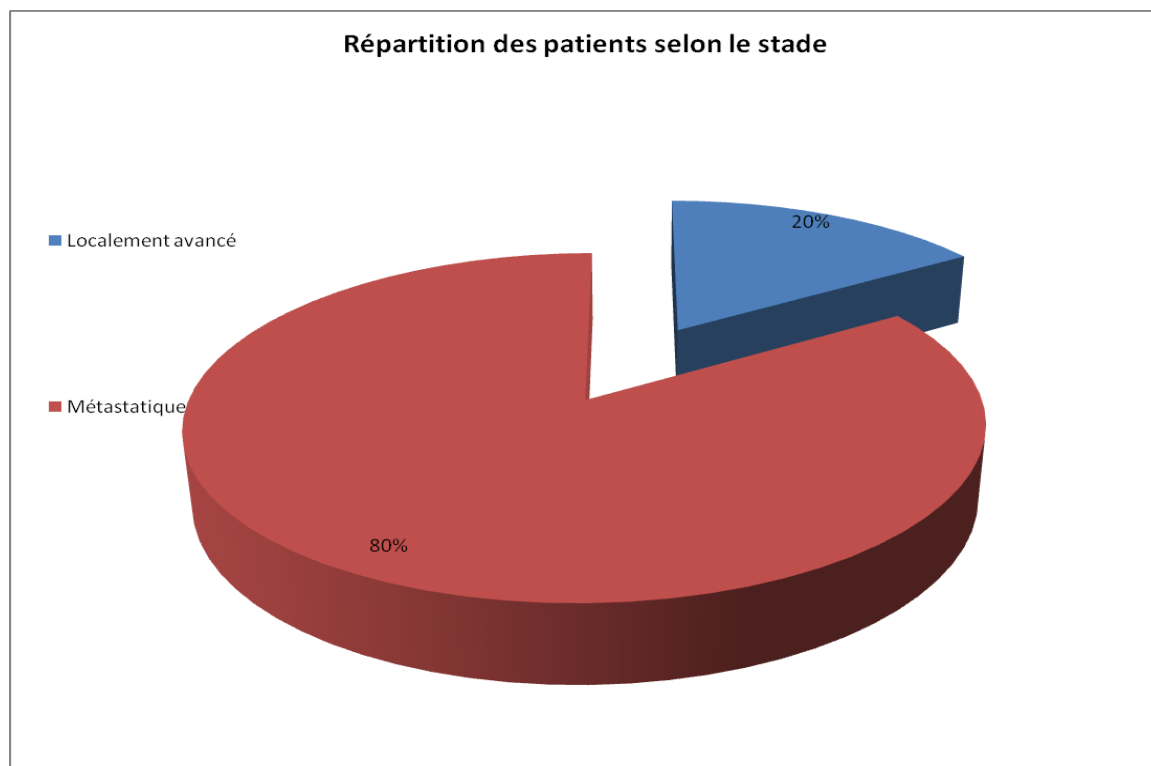


Figure n°72: Répartition des patients selon le stade

1. Stade localement avancé

Nous avons pu, grâce à une analyse multivariée, étudier les paramètres suivants chez tous les patients avec CaP localement avancé : Age, Performance status, PSA, imagerie (IRM/TDM), anatomopathologie (score de Gleason, effraction capsulaire).

1.1. Age

On constatait que 18 patients soit 56,2 % des cas au stade localement avancé étaient âgés entre 60 et 69 ans. (figure n°73)



Figure n°73 : le stade localement avancé avec l'âge

1.2. Performance status

Vingt-six patients (n=26) ne rapportaient pas d'altération de l'état général soit 81,2 % des patients au stade localement avancé (figure n°74)

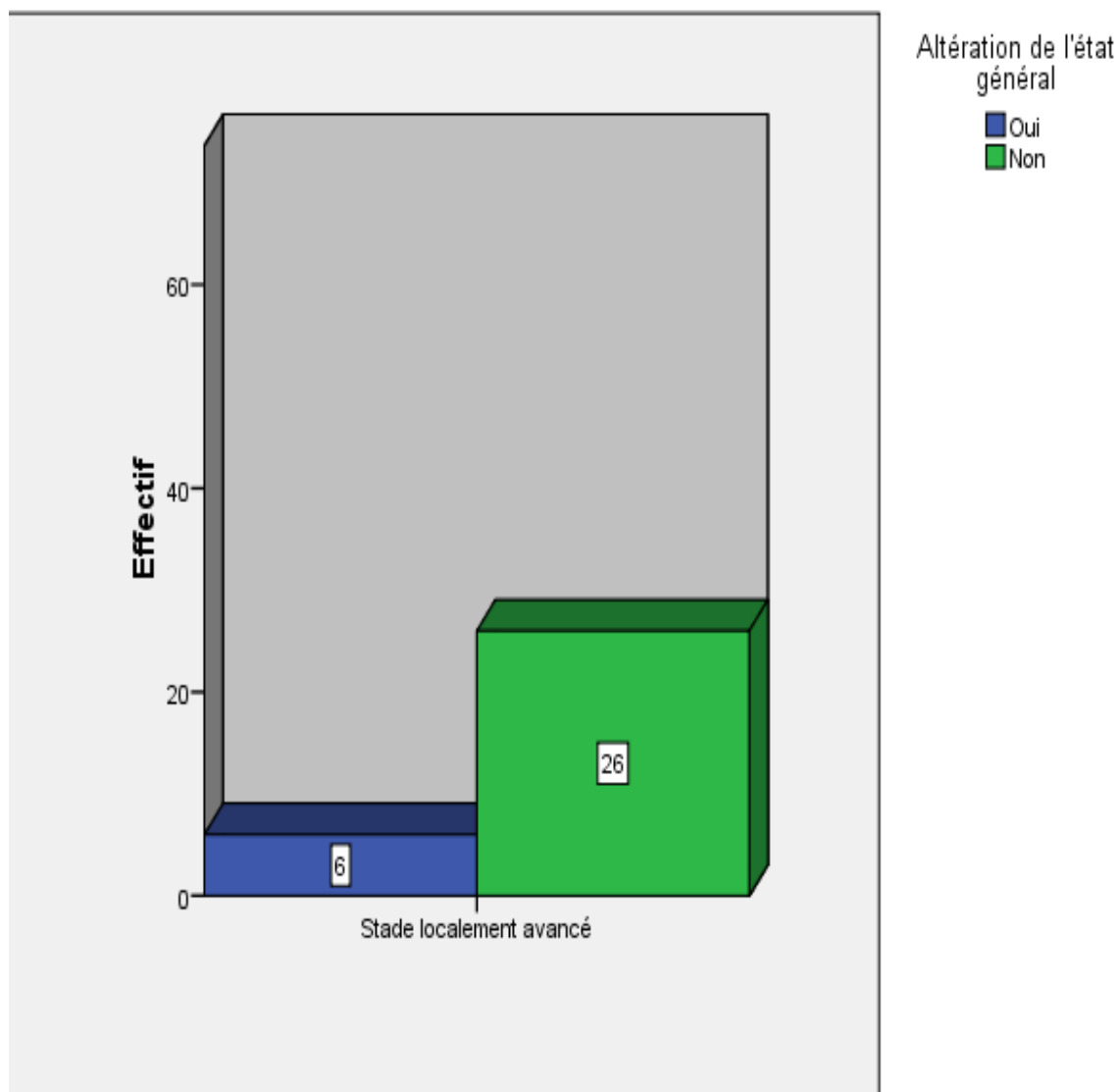


Figure n°74 : le stade localement avancé avec l'altération de l'état général

1.3. PSA

Parmi les malades au stade localement avancé, 18 patients avaient un taux de PSA entre 20 et 100 ng/ml, 6 patients l'avaient de plus de 100 ng/ml et 5 patients l'avaient entre 10 et 20 ng/ml.

Le taux de PSA était entre 4 et 10 ng/ml chez 3 patients. (figure n°75)

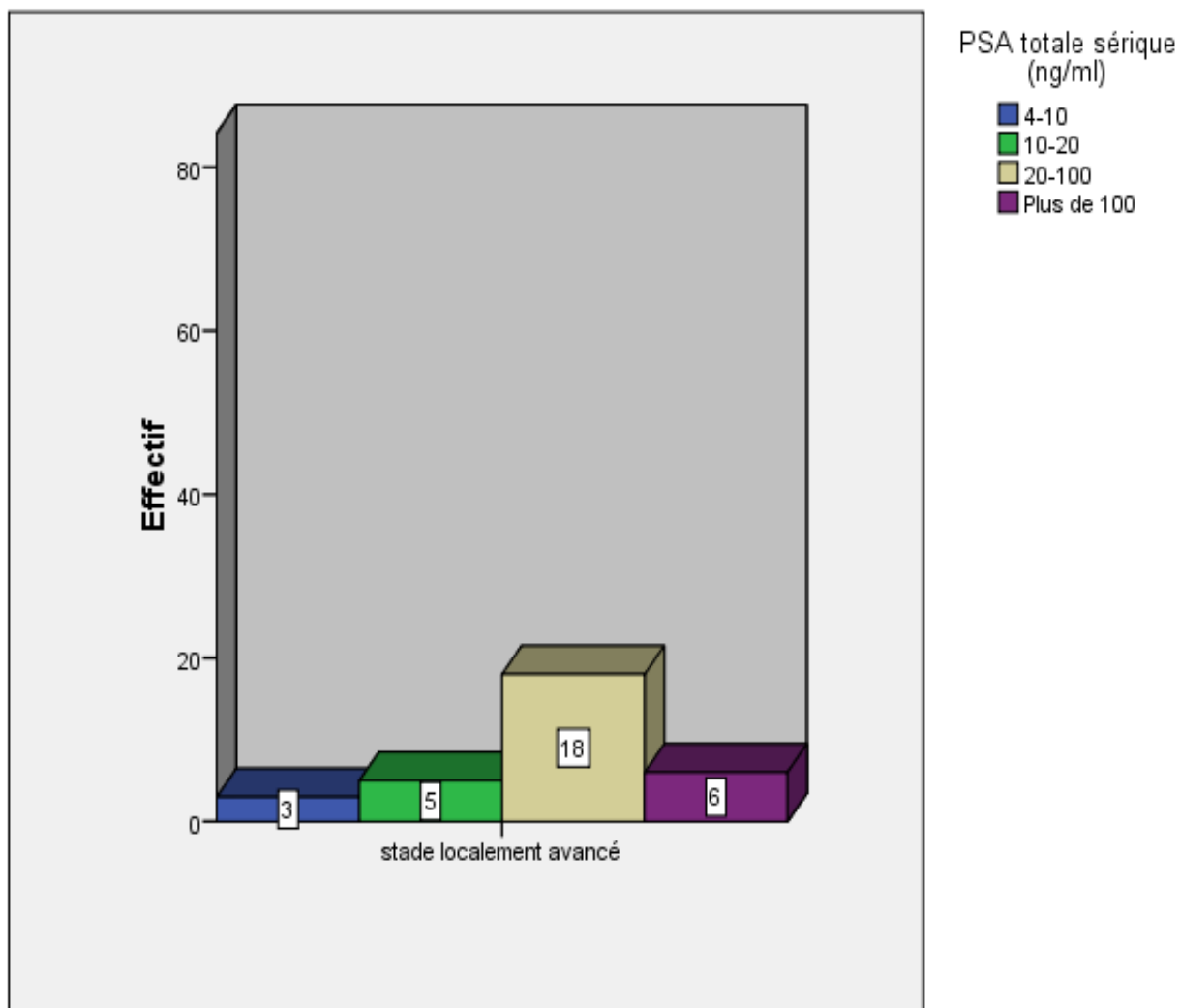


Figure n° 75: le stade localement avancé avec taux de PSA

1.4. Imagerie (TDM /IRM)

a. TDM pelvienne

La TDM pelvienne a été faite chez 15 patients de ce stade et qui a montré un processus tumoral chez tous les cas

L'infiltration capsulaire a été objectivée chez 13 patients de ce stade (figure n°76)

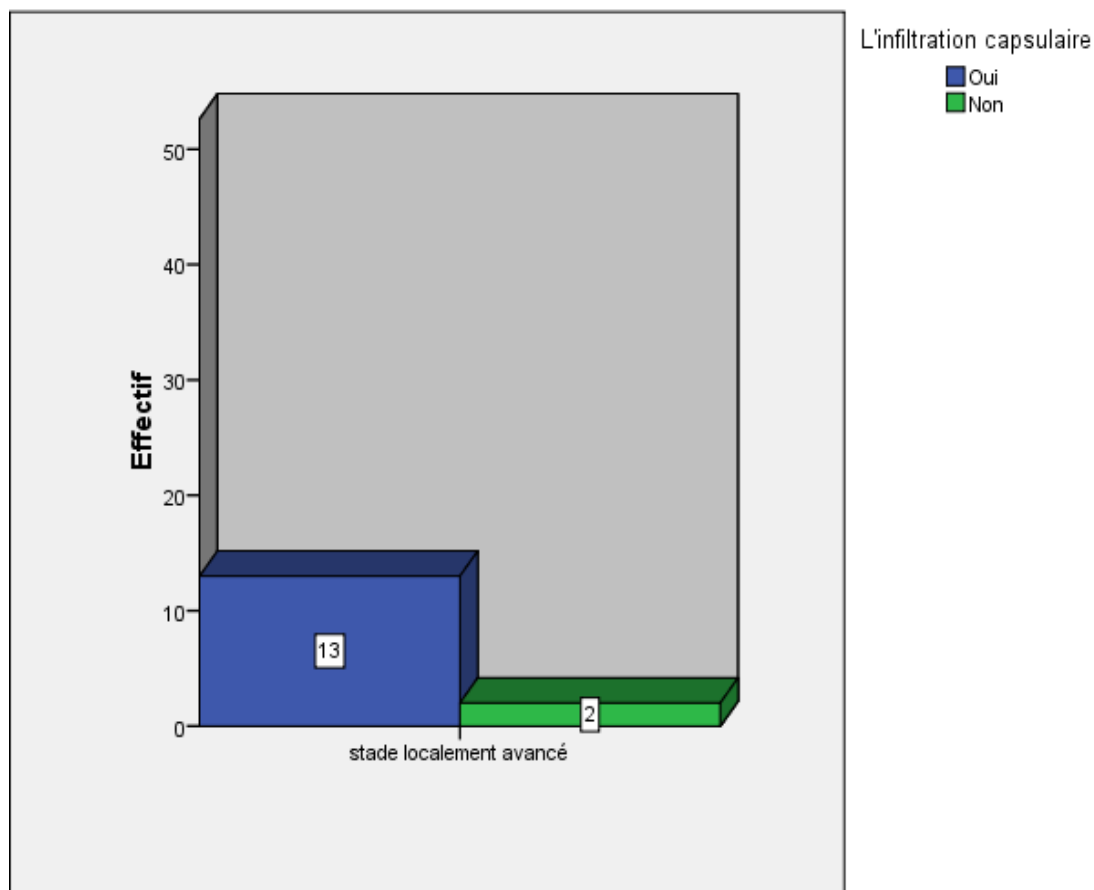


Figure n°76 : le stade localement avancé avec aspect d'infiltration capsulaire à la TDM pelvienne

L'extension régionale a été notée chez 7 patients (figure n°77)

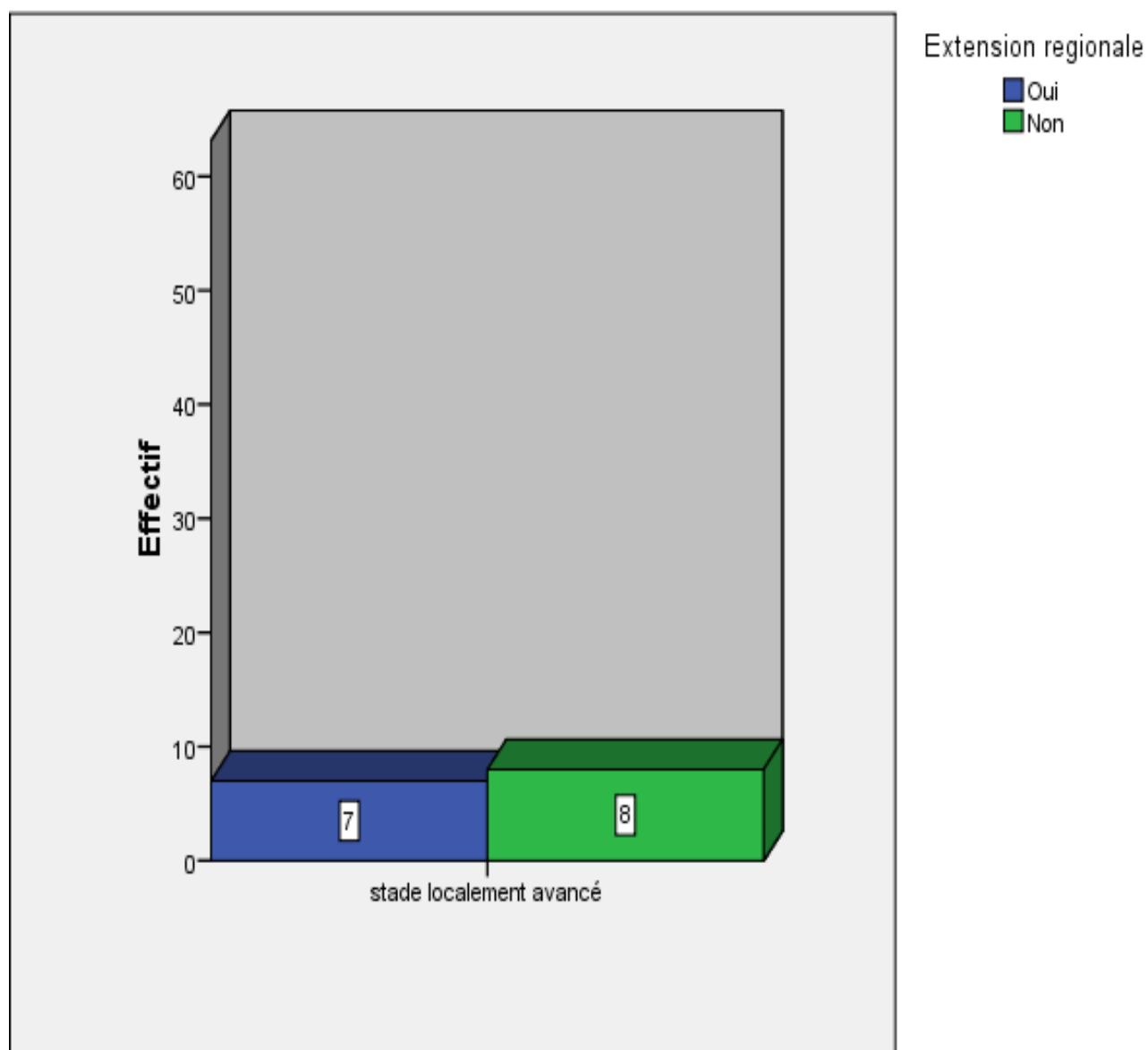


Figure n°77 : le stade localement avancé avec l'extension régionale à la TDM pelvienne

Par ailleurs l'envahissement ganglionnaire a été noté chez 6 patients (figure n°78)

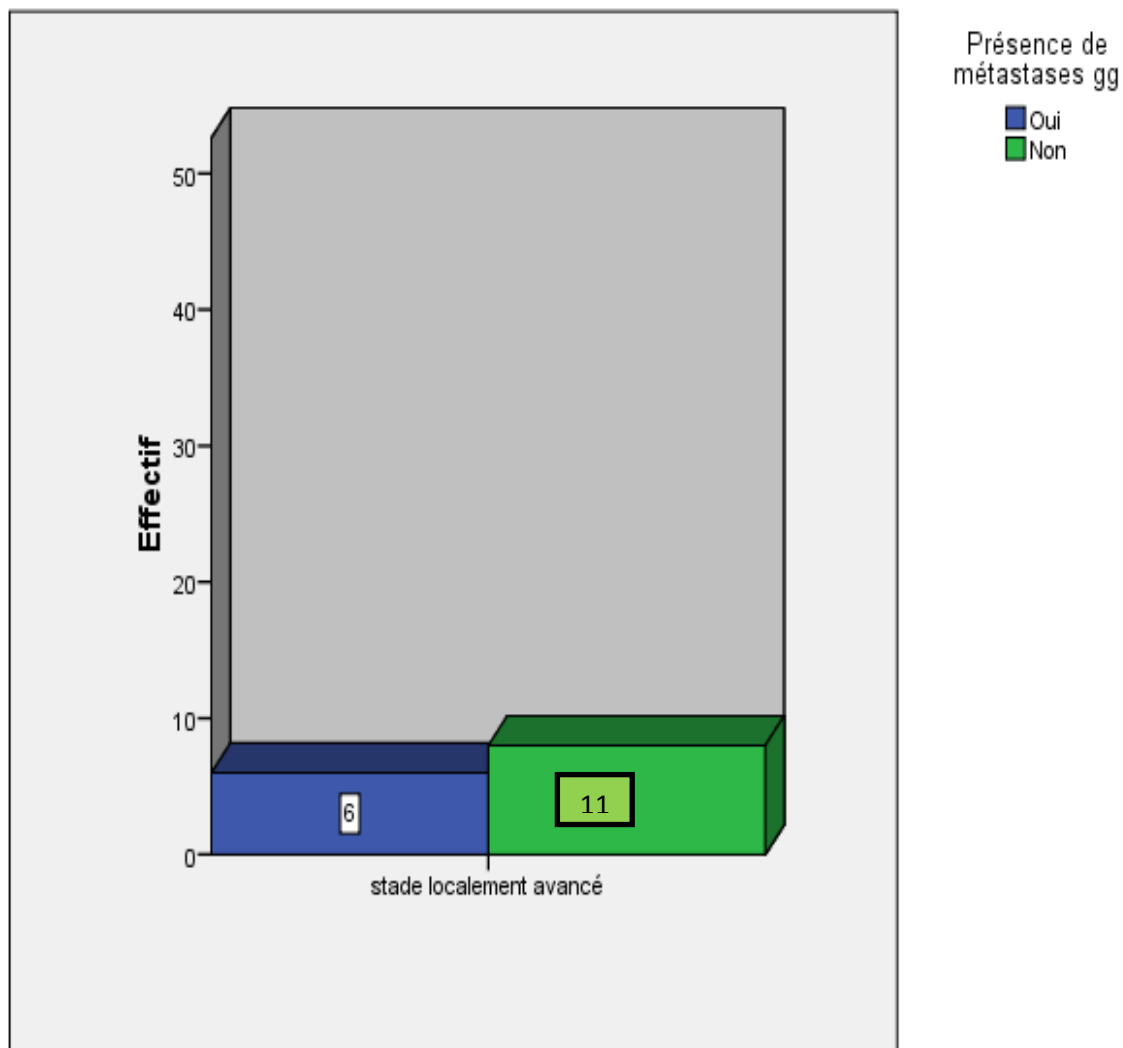


Figure n°78 : le stade localement avancé avec l'envahissement ganglionnaire à la TDM pelvienne

b. IRM pelvienne

L'IRM pelvienne a été pratiquée chez 18 patients soit 56,2 % des cas de ce stade.

Elle a montré un processus tumoral chez tous les patients.

L'infiltration capsulaire a été objectivée chez 15 patients soit 83,3 % des cas ayant fait cet examen. (figure n°79)

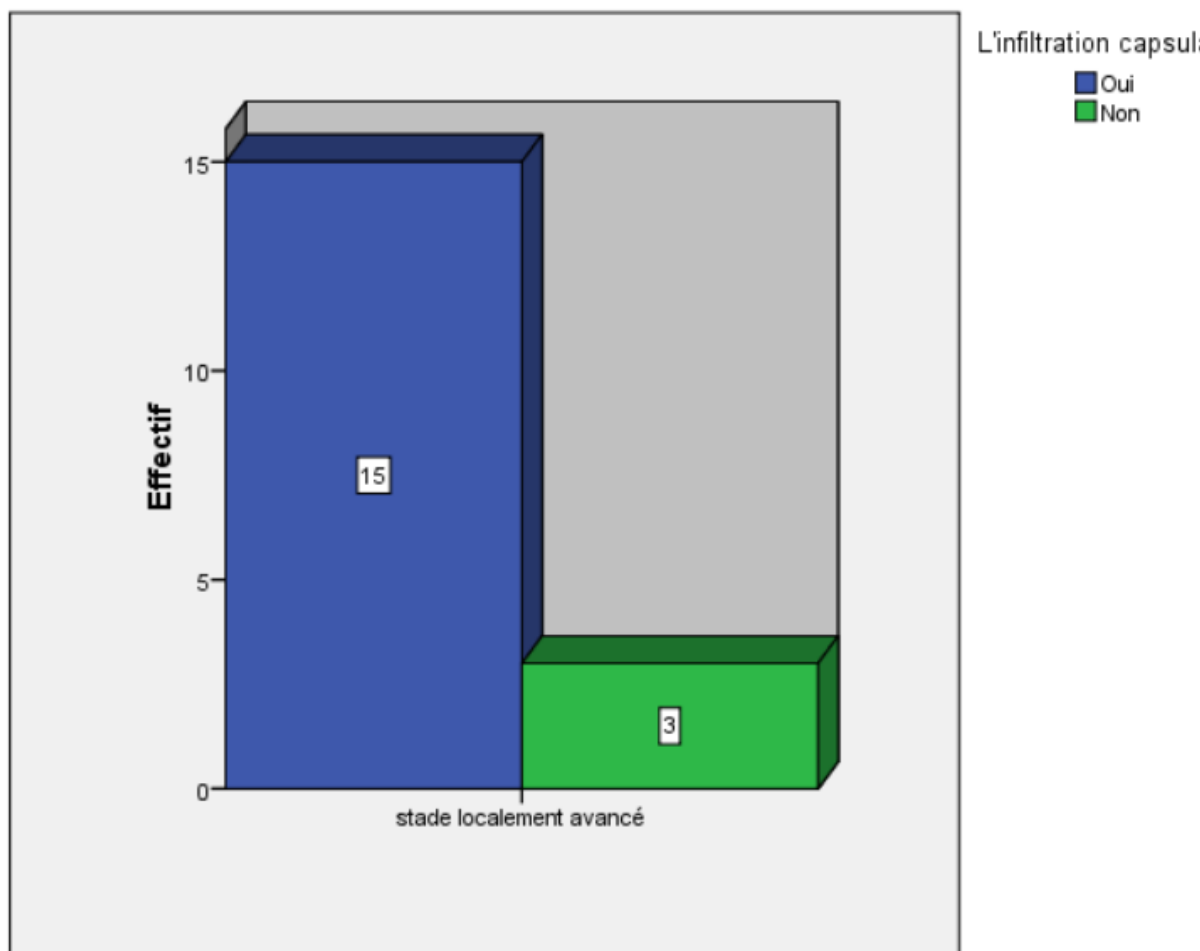


Figure n°79 : le stade localement avancé avec l'infiltration capsulaire à l'IRM pelvienne

Par ailleurs, l'extension régionale n'a été notée que chez 2 patients. (figure n°80)

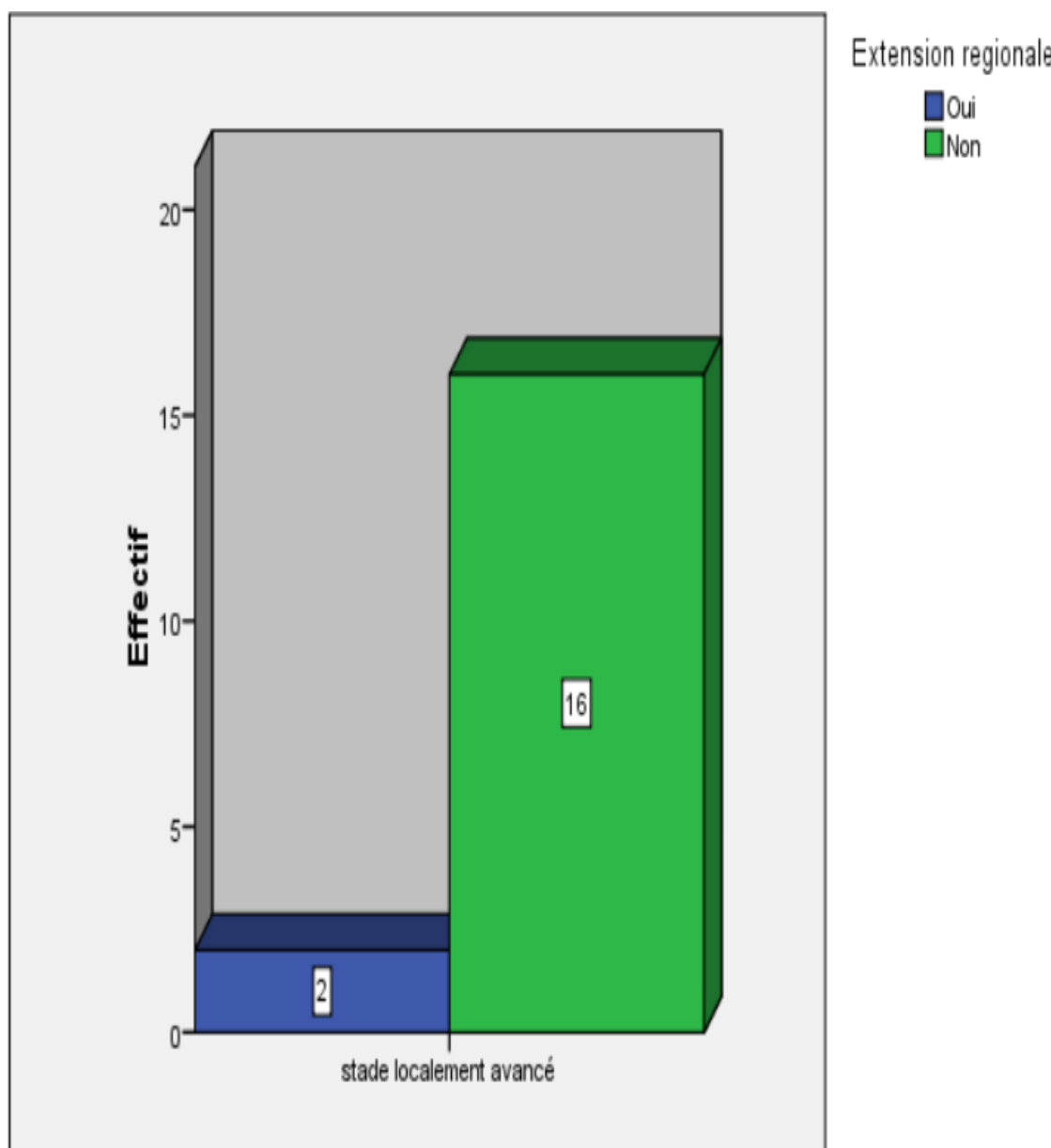


Figure n°80 : le stade localement avancé avec l'extension régionale à l'IRM pelvienne

1.5. Anatomopathologie

a. Score de Gleason

Dix-huit patients (n=18) soit 56,2 % des cas avaient un score de Gleason à 7, 8 patients (n=8) l'avaient à 6. (figure n°81)

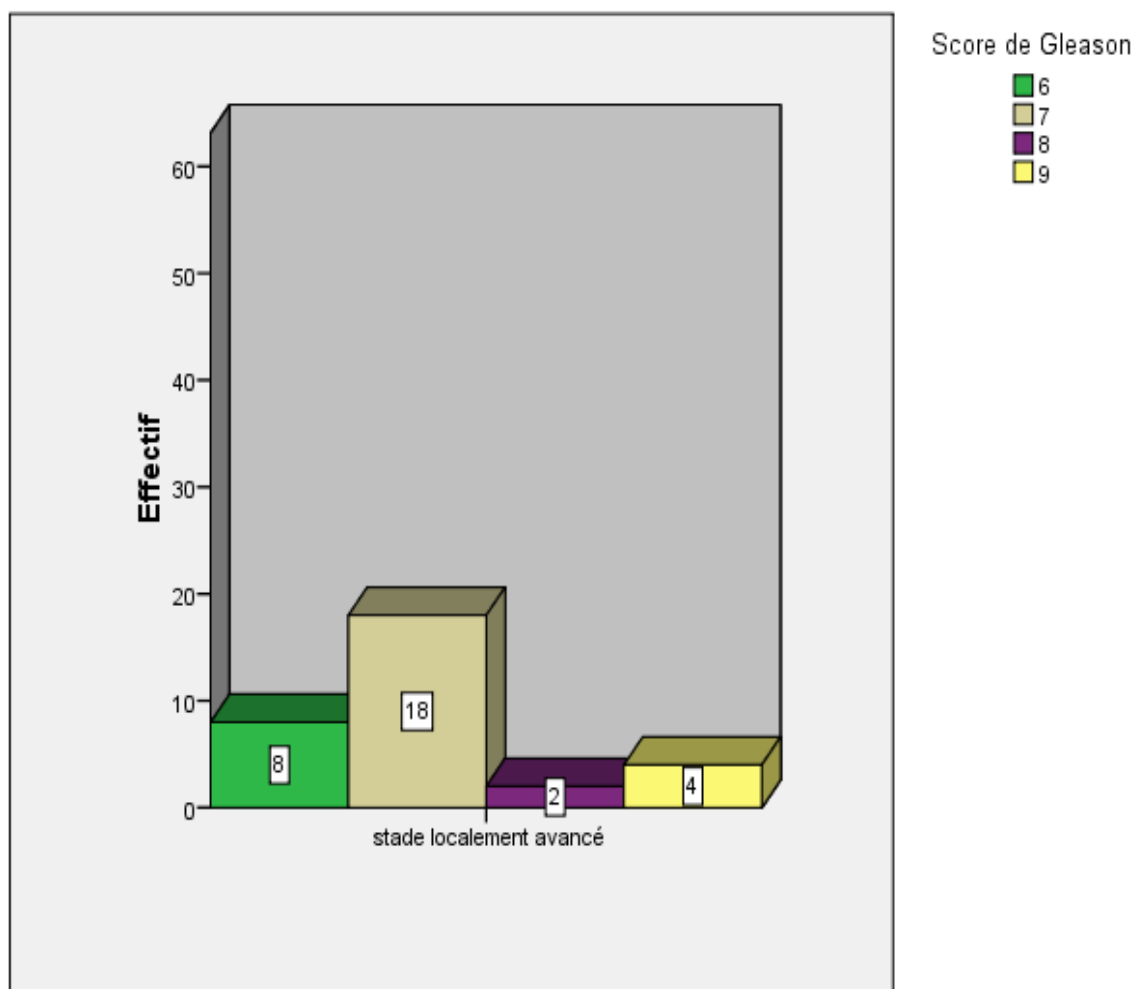


Figure n°81 : le stade localement avancé avec score de Gleason

1.6. L'infiltration capsulaire sur le plan anatomopathologique

L'infiltration capsulaire a été objectivée chez 28 patients, tandis qu'elle n'a été observée qu'après prostatectomie radicale chez 4 patients parmi 5 cas ayant eu une PR. (figure n°82)

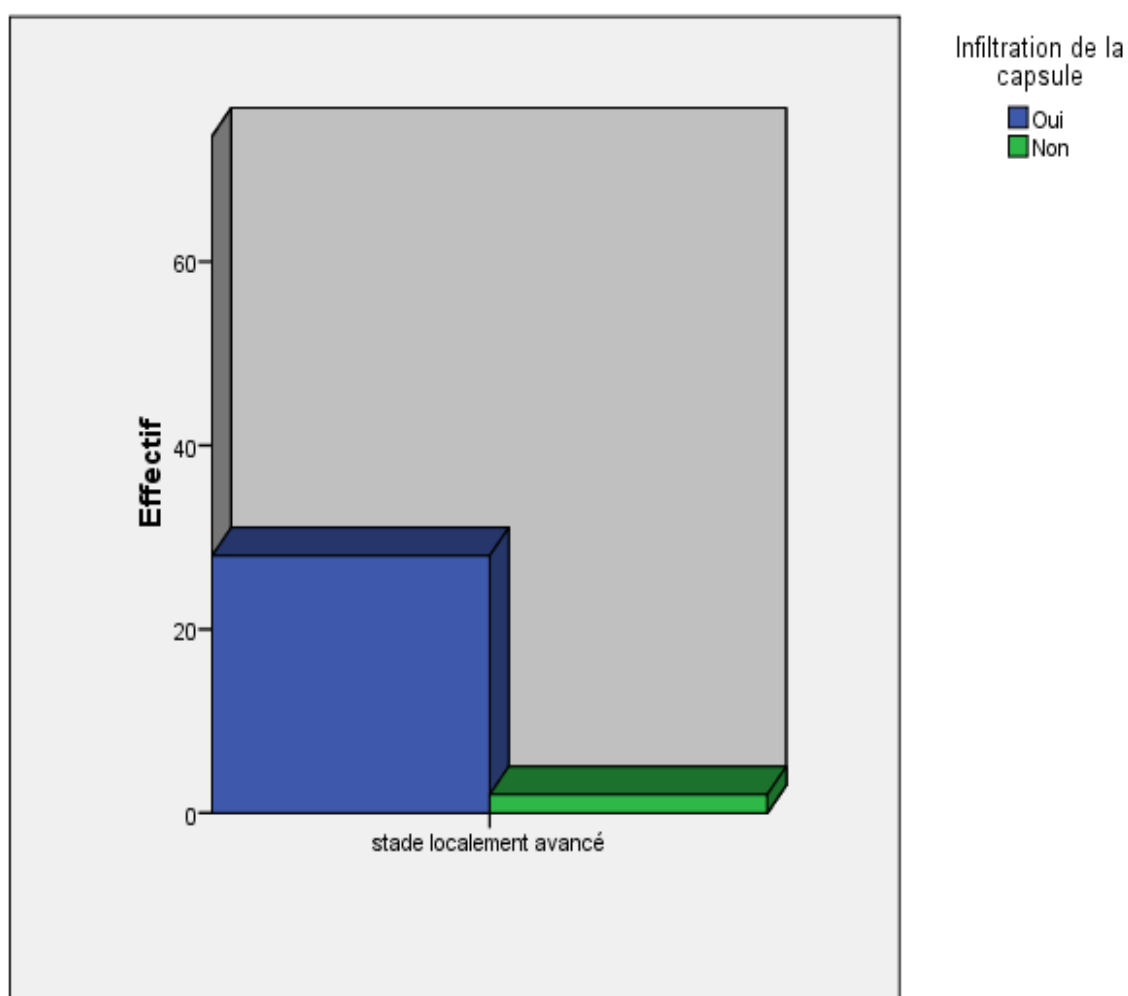


Figure n°82 : le stade localement avancé avec l'infiltration capsulaire à la biopsie

2. Cancer de la prostate au stade métastatique

De même pour ce stade, on a fait une analyse multi variée étudiant les paramètres suivant : âge, performance status, taux de PSA et la charge métastatique.

2.1. Age

On constatait que l'âge des patients au stade métastatique était dans la majorité des cas entre 70 et 79 ans (Figure n°83)

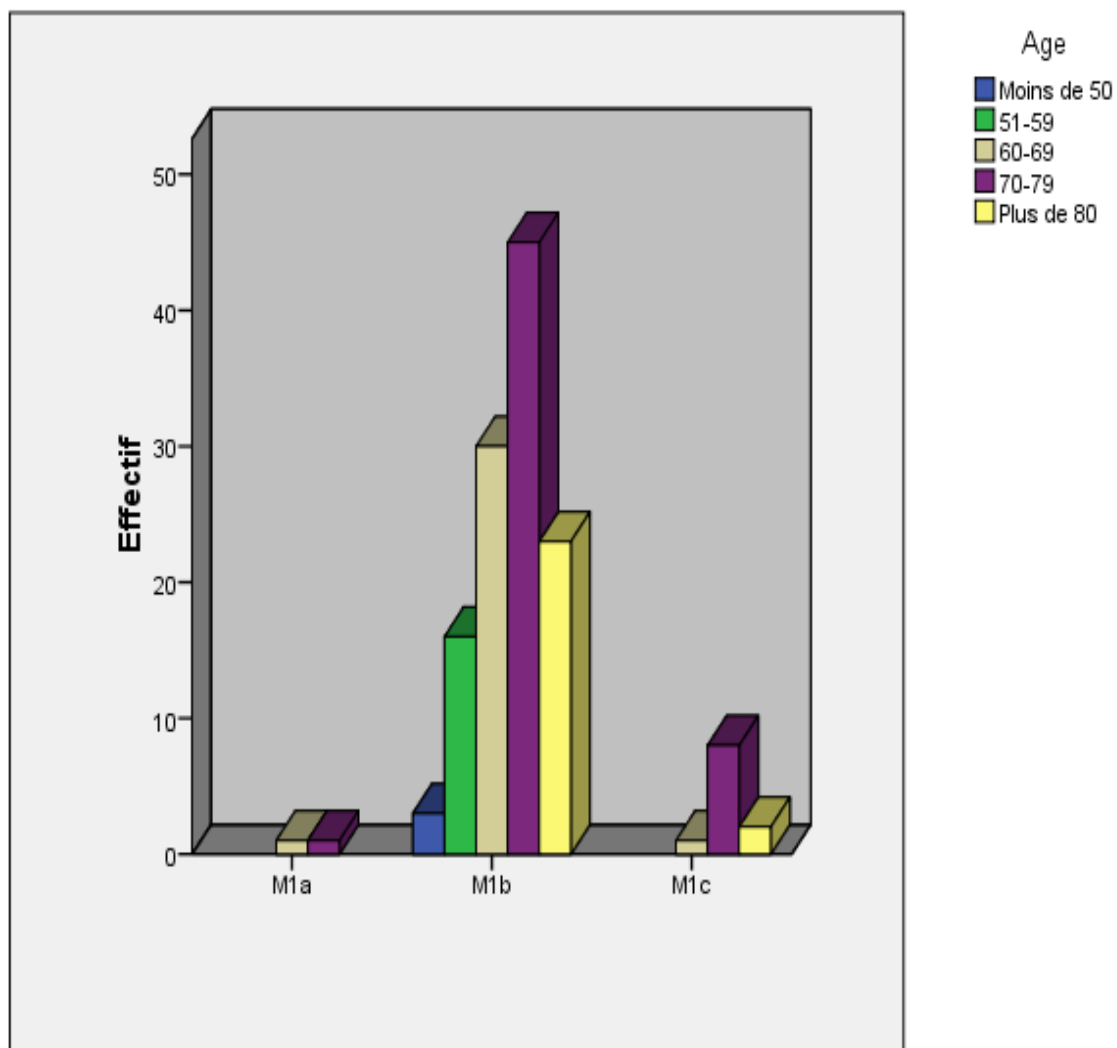


Figure n° 83: le stade métastatique avec l'âge

2.2. performance status

L'altération de l'état général a été notée chez 78 patients soit 60% des cas.(Figure n°84)

Diagramme en barres

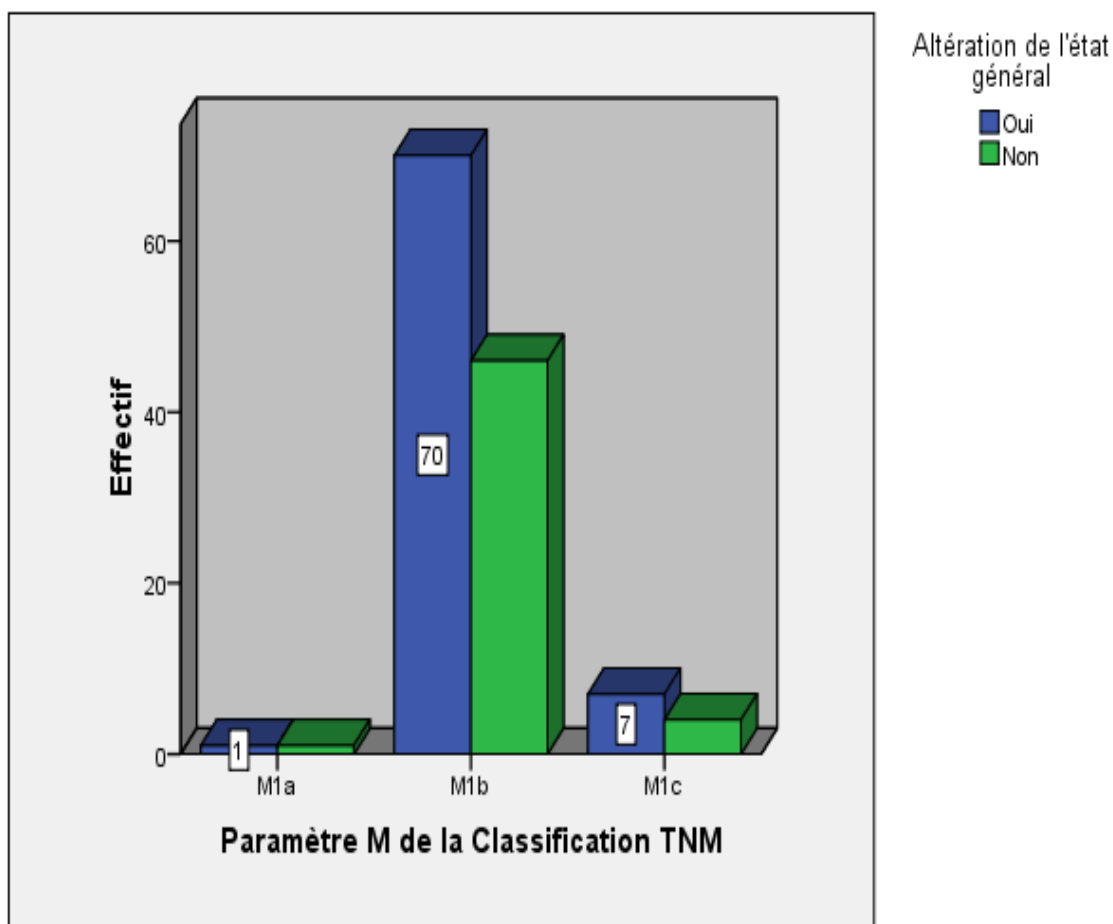


Figure n°84 : le stade métastatique avec la performance status

2.3. Charge métastatique

Vingt-huit patients étaient multi métastatiques, alors que 24 patients avaient moins de 3 métastases et 22 patients avaient une seule métastase.(figure n°85)

A noter que 5 patients avaient en plus des métastases pulmonaires.

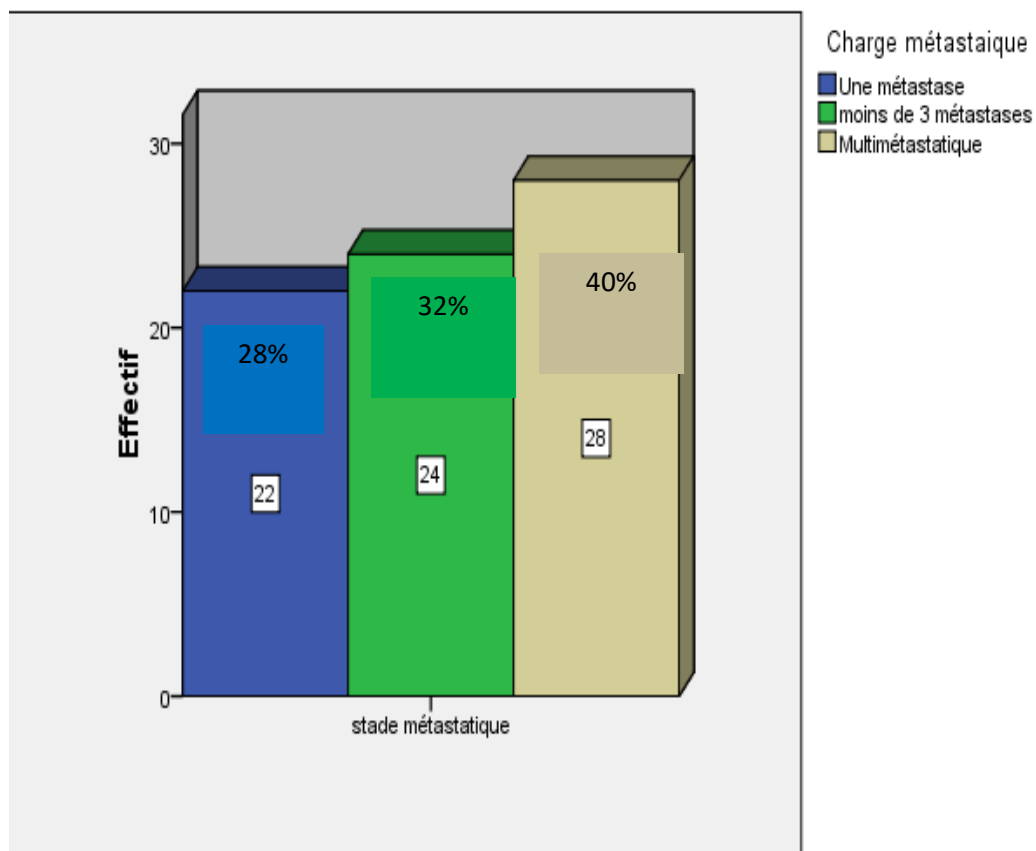


Figure n°85 : le stade métastatique avec la charge métastatique

VIII. Prise en charge thérapeutique

1. Stratégie thérapeutique

Trente-deux patients (n=32) au stade localement avancé soit 20 % des cas ont reçu un traitement curatif et chez 130 patients soit 80 % des cas nous avons opté pour un traitement palliatif vu qu'ils étaient métastatiques. (figure n°86)

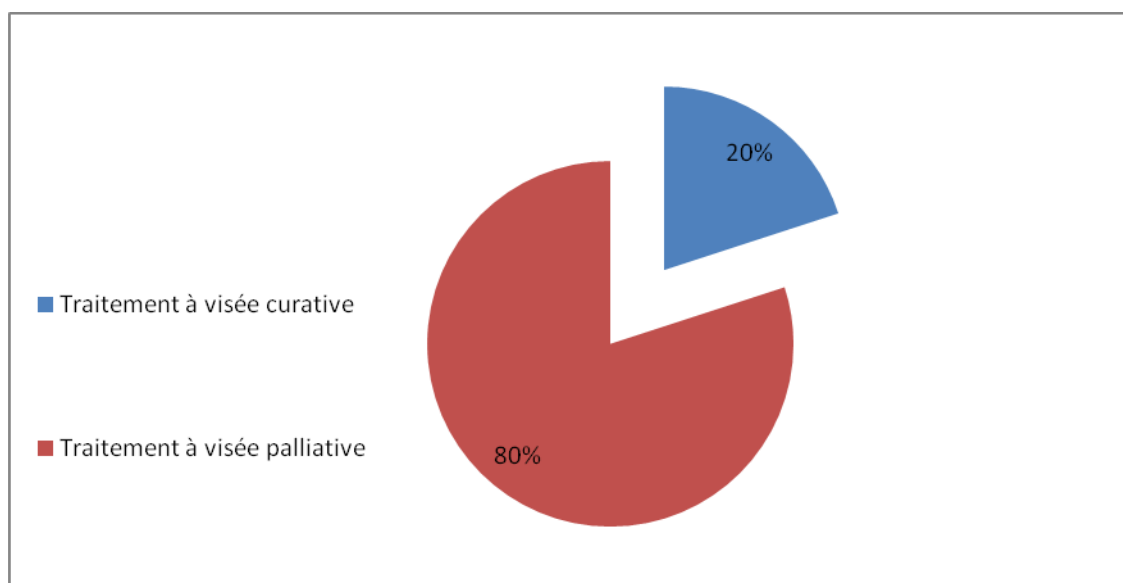


Figure n°86 : Répartition des cas selon le traitement reçu

2. Cancer de la prostate localement avancé

Comme sus décrit, 32 patients de notre population étaient au stade localement avancé : 5 patients ont eu une prostatectomie radicale alors que l'association radio-hormothérapie a été choisie chez 28 patients.

2.1. Modalités thérapeutiques

a. Chirurgie (prostatectomie radicale (PR))

La chirurgie a été choisie chez 5 patients dont un patient était d'emblée classé localement avancé, quant aux quatre autres patients, après l'examen anatomopathologie de la pièce de PR .

a.1. Technique chirurgicale

➤ PR par voie rétropubienne

Cette voie a été choisie chez 4 patients.

Chez un patient la chirurgie était large emportant les tissus cellulo-graisseux péri-prostatiques sans conservation des bandelettes neurovasculaires.

Les différentes étapes étaient comme suit :

- **Préparation du malade**
- **Installation du malade en décubitus dorsal en légère en hyperlordose**
- **Incision médiane sus-pubienne**
- **Curage ganglionnaire extensif (sauf pour un cas)**
- **Incision du fascia endopelvien**
- **Contrôle du complexe de Santorinii et de l'apex prostatique**
- **Décollement des fibres du releveur de l'anوس**
- **Incision du col vésical**
- **Dissection vésiculo-défférencielle**
- **Anastomose vésico-urétrale**
- **Mise en place d'un drain de Redan et fermeture plan par plan.**

➤ **PR par voie laparoscopique**

Cette voie a été pratiquée chez un patient qui était classé T1c puis p T3a après PR .

La voie laparoscopique transpéritonéale a été adoptée. Le premier temps avait consisté en un curage ganglionnaire ilio-obturbateur. Le temps postérieur, en premier, ouvrant le Douglas et disséquant les vésicules séminales avec ouverture l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers. Un deuxième temps antérieur a été ensuite entrepris avec section des ligaments pubo-prostatiques et contrôle du complexe de Santorinni. Les bandelettes neurovasculaires ont été préservées. Le col vésical a été, ensuite, incisé et les vésicules séminales retrouvées. Les pédicules prostatiques étaient contrôlés aux Hemo-lok. L'anastomose vésico-urétrale a été effectuée par deux hémisurjets au PDS (3/0). L'étanchéité de l'anastomose a été vérifiée en fin d'intervention.

Les résultats sont résumés dans les tableaux suivants :

Tableau IV : Paramètres cliniques des patients ayant eu une PR

	Age (ans)	Comorbidités	TR	Stade T
Cas1	68	Absence d'antécédents pathologiques notables	normal	T1c
Cas2	65		normal	T1c
Cas3	63		normal	T1c
Cas4	64		Nodule unique	T2b
Cas5	65		induré	T3b

Tableau V : Taux de la PSA des patients ayant eu une PR

	PSA (ng/ml)	Rapport PSA libre/total
Cas1	10,1	0,09%
Cas2	60,8	-----
Cas3	17,4	-----
Cas4	14	-----
Cas5	17,1	-----

Tableau VI: résultats de l'imagerie des patients ayant eu une PR (TDM/IRM)

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
TDM	Processus tumoral prostatique avec discrète infiltration locale	Processus tumoral de la prostate sans extension ni infiltration de la capsule	Non faite	Non faite	Non faite
IRM	Non faite	Non faite	Lésion tumorale limité à la prostate	Processus tumoral atteignant plus de la moitié du lobe gauche	Processus tumoral infiltrant les vésicules séminales

Tableau VII : Paramètres biopsiques des patients ayant eu une PR

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
Nombre de biopsies	12	12	10	12	12
Carottes positives	10%	10%	50%	70%	90%
Degré de différenciation	Bien	Moyen	Moyen	Moyen	Moyen
Score de Gleason	6	6	6	7(3+4)	9(5+4)
Longueur tumorale	Non précisée	31 mm	Non précisée	Non précisée	37mm
Infiltration capsulaire	Non	Non	Non vue	Oui	Oui
Engainement nerveux	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Infiltration vasculaire	Non	Non	Non	Non	Non

Tableau VIII: Paramètres anatomopathologiques des pièces de PR

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
Siège de la tumeur	Apex	Base et zone moyenne	Base	Apex	Apex
Score de Gleason	7	7	7(3+4)	7(4+3)	10
Stade pT	pT3a	pT3a	pT3a	pT3a	pT3b
Infiltration capsulaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Infiltration péri-nerveuse	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Infiltration vasculaire	Non	Non	Non	Non	Non
Extension extra-prostatique	Non	Non	Non	Non	Vésicules séminales
Préservation des bandelettes neuro-vasculaires	Non	Oui	Oui	Non	Non
Statut des limites d'exérèse	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif

Tableau IX : Paramètres des curages ganglionnaires

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
Type	Extensif	Standard	Extensif	Extensif	Extensif
Nombre de ganglions prélevés	12	12	12	12	10
Nombre de ganglion métastatiques	0	2	0	0	01

Tableau X: Traitement adjuvant des patients ayant eu une PR

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
Traitement adjuvant	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Type	----- -	Radiothérapie de rattrapage	Radiothérapie de rattrapage	Radiothérapie de rattrapage	Radiothérapie de rattrapage avec hormonothérapie (LH-RH+AANS)

Tableau XI: Paramètres de surveillance des patients ayant eu une PR

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
Temps de suivi	2 ans	6 mois	3 ans	2 ans	1 an
Signes cliniques	RAS	RAS	RAS	Dysurie avec miction goutte à goutte	RAS
PSA moy (ng/ml)	0,07	0,06	0,08	0,07	0,07
Autres bilans	-----	-----	-----	UCR	-----

b. Radiothérapie de rattrapage

La RTH de rattrapage a été pratiquée chez 4 patients ayant des marges chirurgicales positives sur la pièce opératoire.

c. Association d'hormonothérapie et radiothérapie curative

27 patients au stade localement avancé (soit 84,4%) ont bénéficiés d'un traitement combiné associant une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec une hormonothérapie concomitante prolongée (36 mois) (figure n°88)

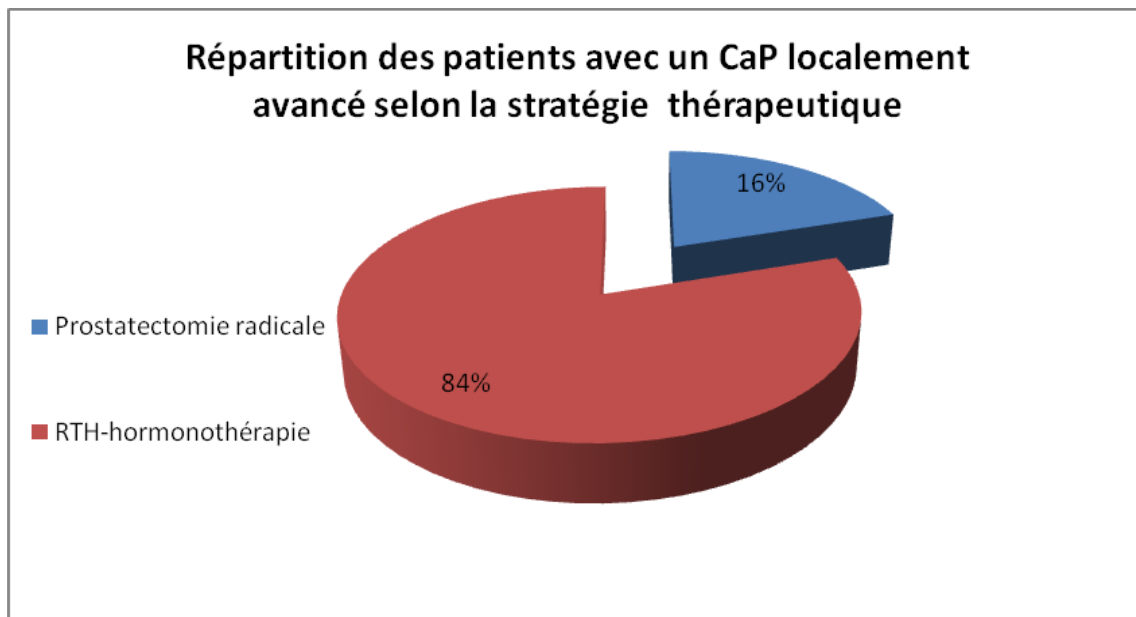


Figure n°88: Répartition des patients au stade localement avancé selon la stratégie thérapeutique adoptée

L'hormonothérapie a été prescrite dans la majorité des cas par les oncoradiothérapeutes, tandis que chez 2 patients, elle a été initiée par les urologues et continuée au service d'onco-radiothérapie.

Par ailleurs, 3 patients ont eu une pulpectomie suivie d'une RTH curative.

Les molécules les plus utilisées sont les analogues de LH-RH et les anti-androgènes non stéroïdiens avec un protocole fait d'un blocage androgénique complet pendant 1 mois suivi par les analogues de la LH-RH seuls pendant 36 mois vu que ce sont des cas de haut risque.

❖ *Technique de radiothérapie*

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

➤ *Position de traitement*

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

➤ *Définition des volumes cibles*

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



Figure 89: Scanner dosimétrique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI



Figure 90 : Détermination des volumes cibles et les organes à risques

➤ *Définition des organes à risques*

Lors du contournage on détermine les organes à risque qui sont : la vessie, le rectum, les têtes fémorales, l'intestin grêle, le bulbe pénien (figure n°91).

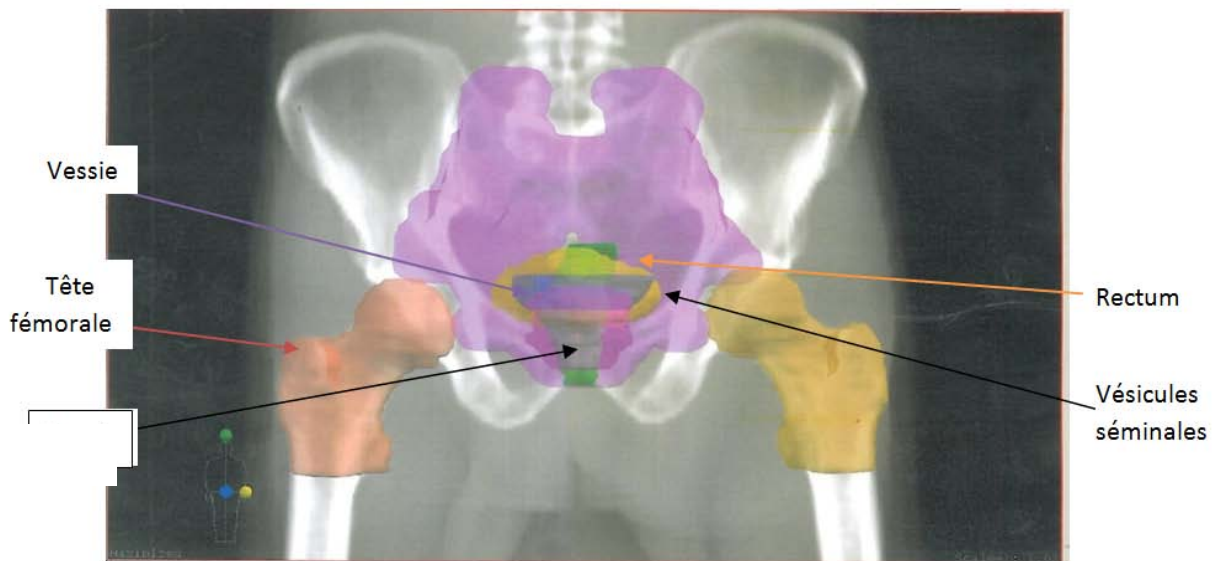


Figure 91: Détermination des organes cibles et à risque lors d'une dosimétrie

➤ *Dose de traitement*

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

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

On utilise un histogramme dose/volume qui nous permet de savoir la dose reçue par un pourcentage du volume de l'organe irradié (figure n°92).

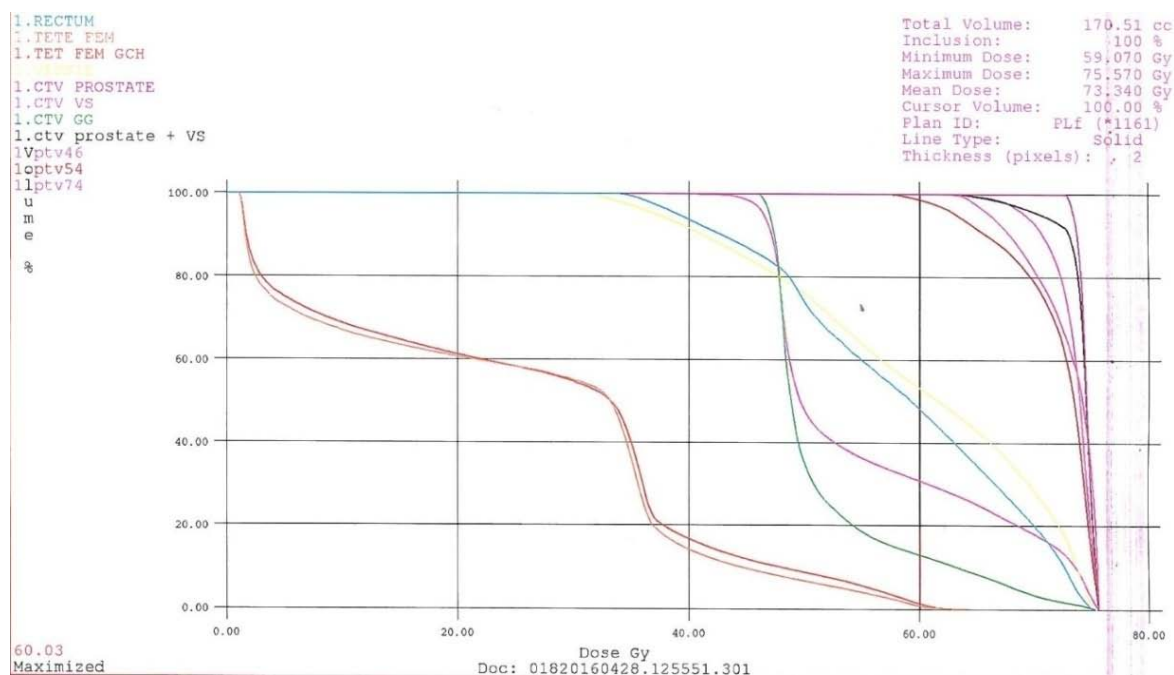


Figure 92: Histogrammes Dose/Volume

➤ *Fractionnement et étalement*

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

➤ *Contrôle de la balistique par l'imagerie*

Après avoir défini les structures anatomiques on place via un logiciel de dosimétrie plusieurs faisceaux d'irradiations (4 à 10) pour obtenir une répartition de dose convenable sur les structures définies. On peut moduler de nombreuses variables comme le nombre de faisceau, leur angulation, leur pondération ou la mise en place d'un filtre plombé pour obtenir la meilleure répartition de dose possible (figure n°93).

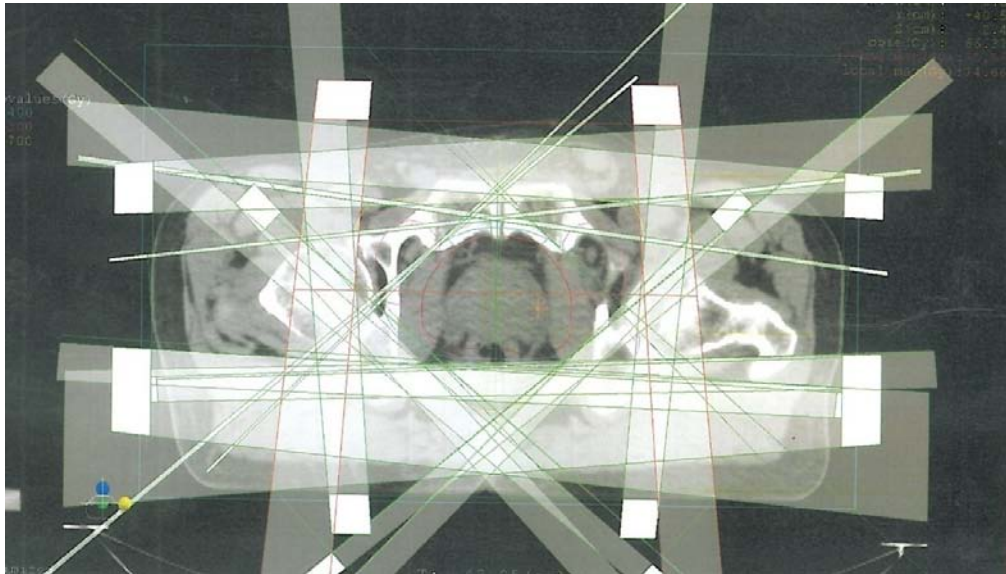


Figure 93:détermination des faisceaux d'irradiation

➤ *Délivrance du traitement*

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

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

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

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

❖ *Modalités de surveillance*

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

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

3. Cancer de la prostate métastatique

Comme sus décrit 130 patients étaient au stade métastatique soit 80% des cas et par conséquent, ils ne recevaient qu'un traitement palliatif.

3.1. Modalités thérapeutiques

a. Chirurgie palliative

Quatre-vingt patients soit 69,2% des cas au stade métastatique ont eu une pulpectomie avec RTUP de désobstruction, tandis que 15 cas (11,5%) ont eu une pulpectomie seule et 10 patients (7,7%) ont eu une RTUP seule. (figure n°94)

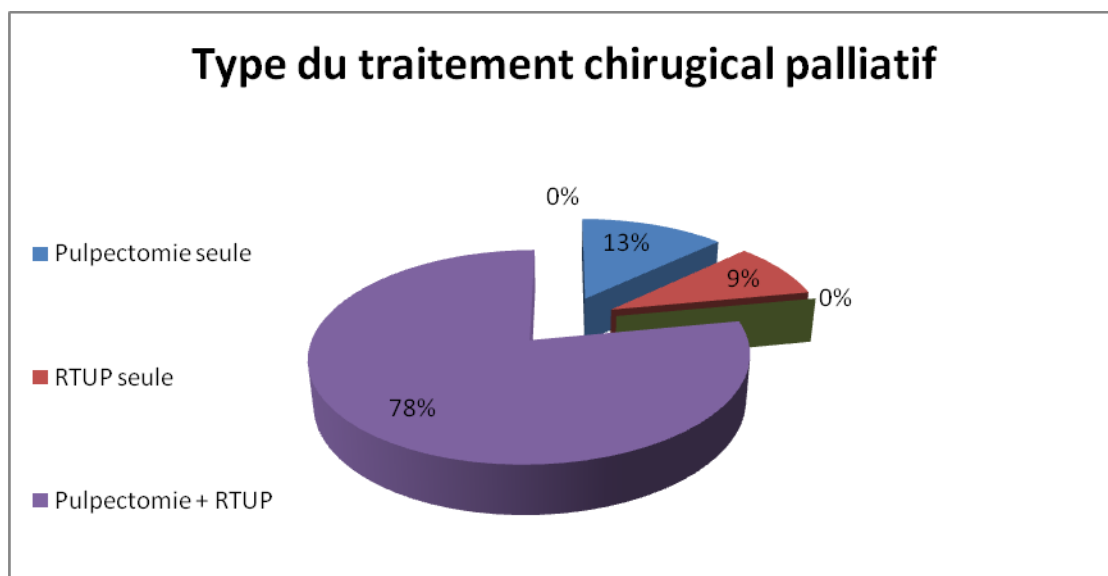


Figure n°94 Répartition des patients selon le type d'intervention chirurgicale palliative

b. Traitements associés

- 29 patients ont eu une sonde vésicale à demeure et 10 patients ont eu une cystostomie à minima après échec du sondage vésicale.
- Dix patients ont eu des néphrostomies avec une normalisation de la fonction rénale.

- Trois patients ont bénéficié d'une montée d'une sonde double J (uni ou bilatérale) après résection endoscopique des méats urétéraux.(figure n°95).
- Deux patients ont eu une descente de sonde double J par voie percutanée.

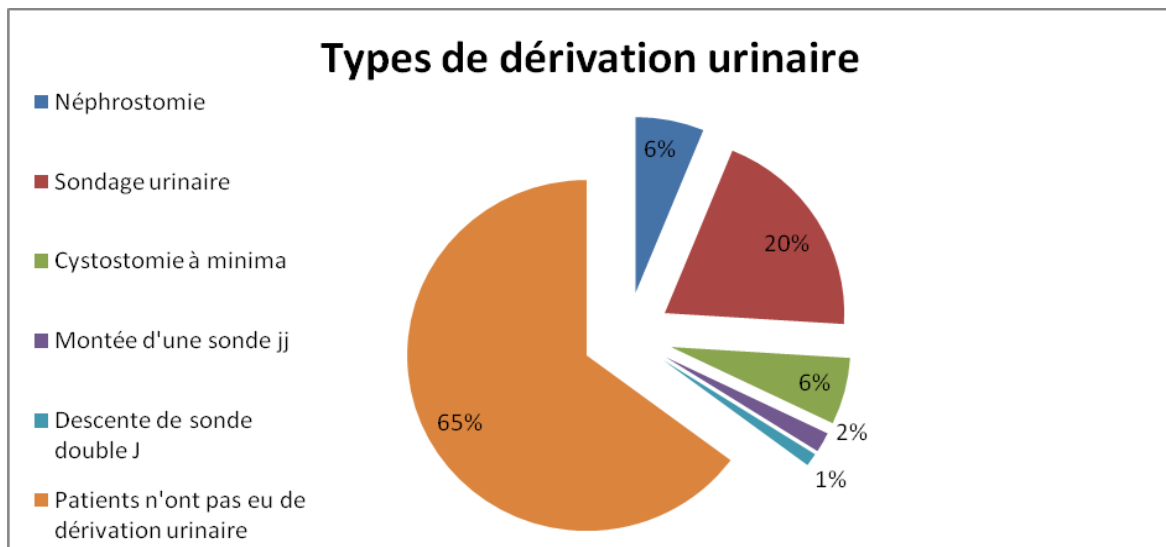


Figure n°95: Répartition des patients selon les types dérivation urinaire

c. Radiothérapie palliative

La radiothérapie a été recommandée chez 42 patients soit 32,3% des cas au stade métastatique: 30 cas à but antalgique, 9 cas à but décompressif et 3 cas pour les deux objectifs thérapeutiques (figure n°96).

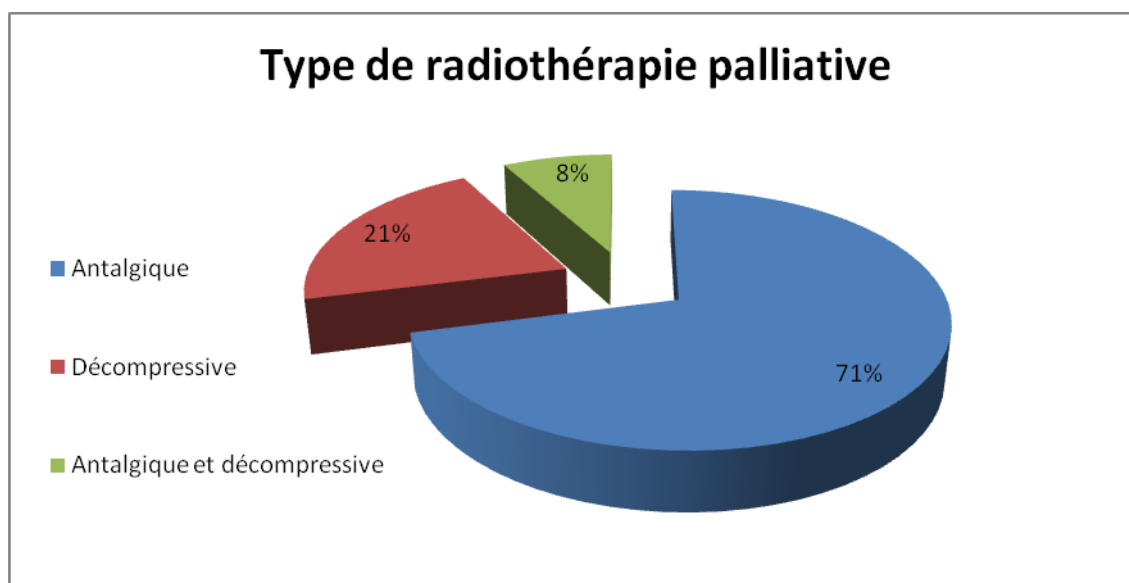


figure n°96: Répartition des patients selon le type radiothérapie palliative reçue

La localisation la plus fréquemment irradiée était le rachis lombaire dans 32% (figure n°97).

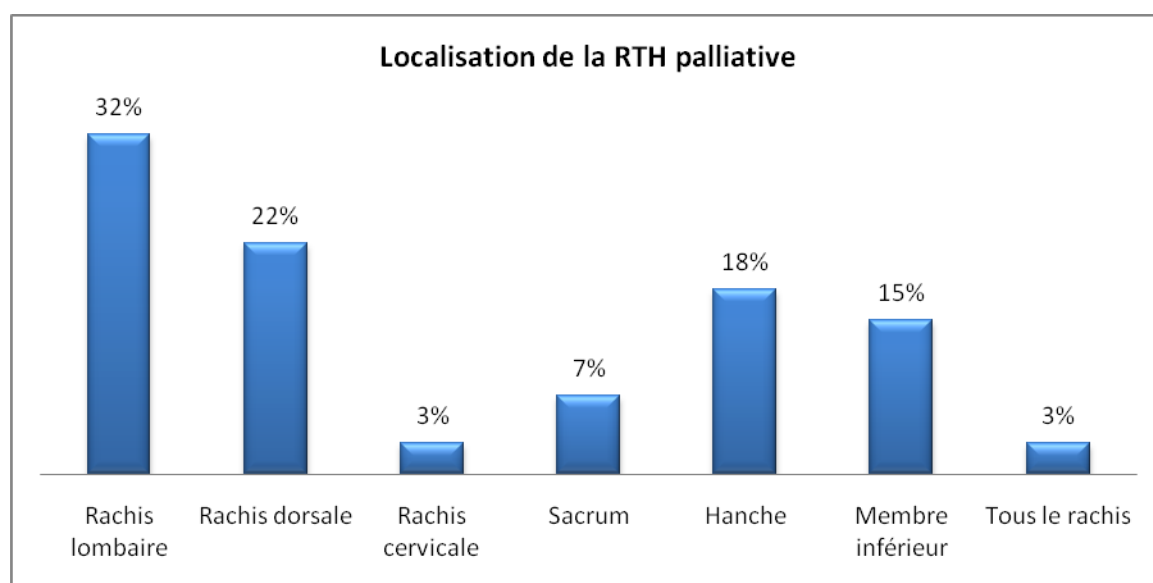


figure n°97: Répartition des patients selon la partie du corps irradiée

d. Hormonothérapie

L'hormonothérapie a été notée chez 60 cas ce qui correspond à 46,1% des cas au stade métastatique : seule chez 38 cas et avec pulpectomie chez 22 cas

Elle a été prescrite par les oncoradiothérapeutes dans 83% (figure n°98)

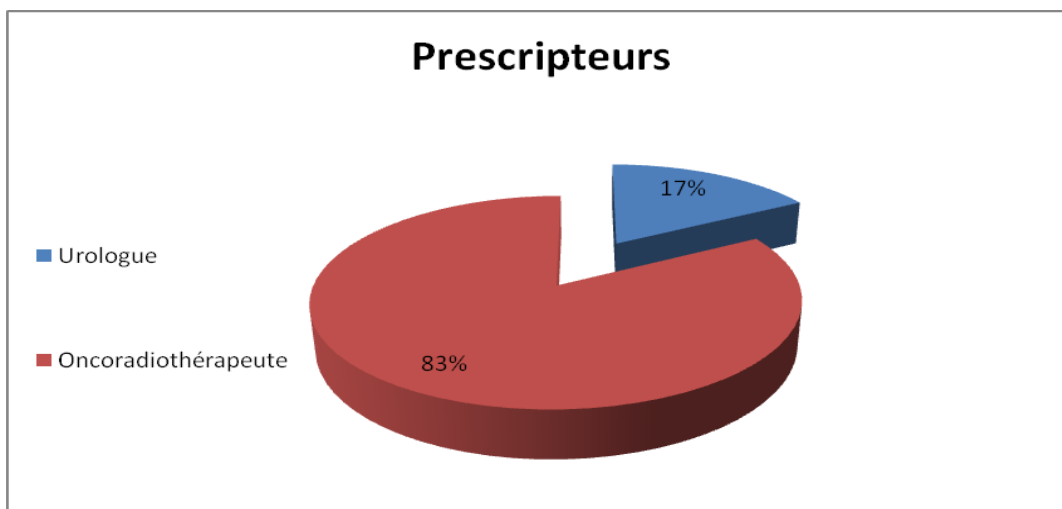


Figure n°98: Répartition des patients selon les prescripteurs de l'hormonothérapie

Les types d'hormonothérapie qui ont été prescrites sont résumés dans le (figure n°99)

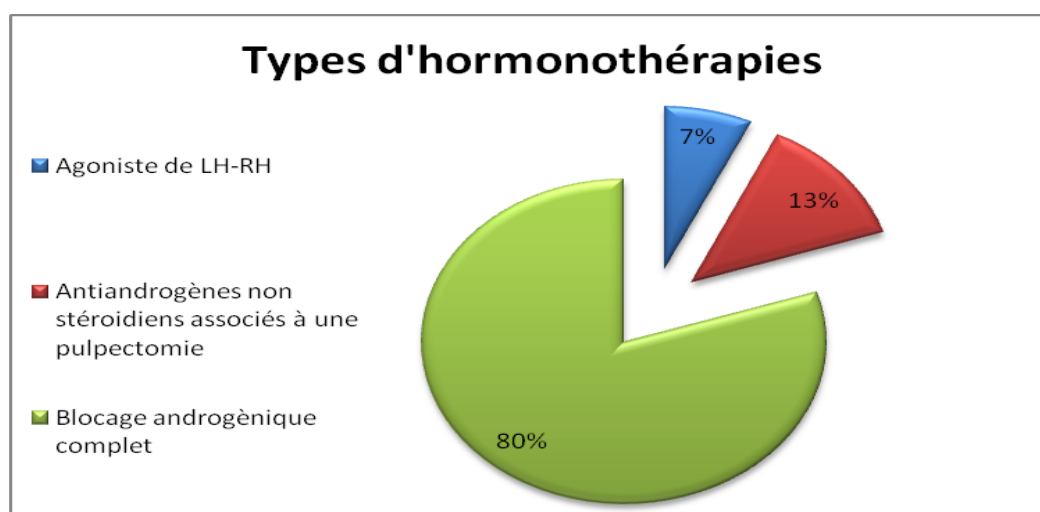


Figure n°99: Répartition des patients selon le type d'hormonothérapie reçue

e. Chimiothérapie

La chimiothérapie a été pratiquée chez 21 patients résistants à la castration correspondant à 13% de la population étudiée (figure n°100)

Le protocole pratiqué était le docétaxel 75 mg/m² toute les 3 semaines associé à 10mg/j de prednisone.

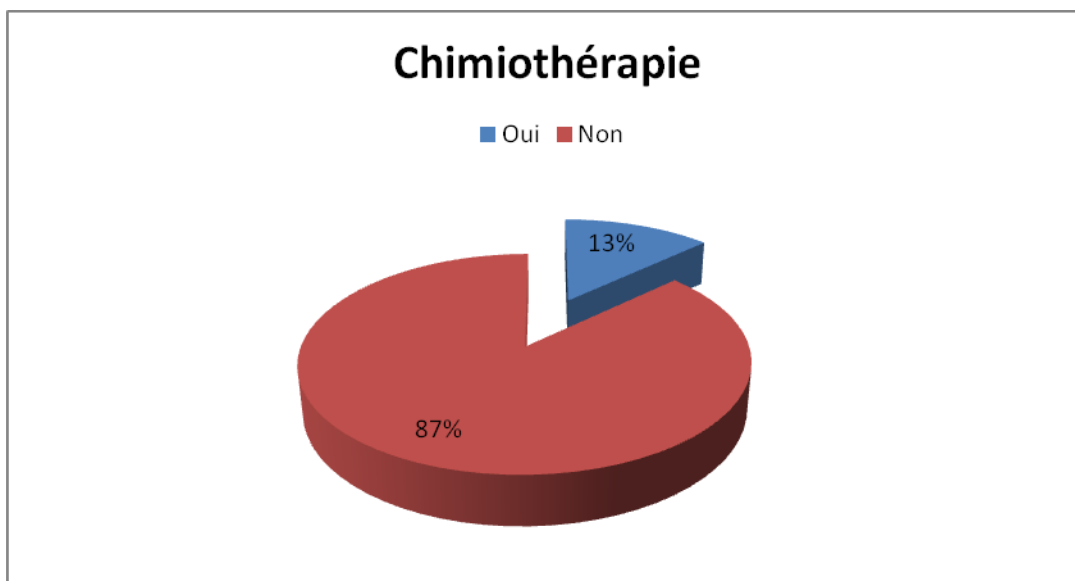


figure n°100: Répartition des patients selon le recours à la chimiothérapie

f. Traitement des métastases osseuses

Le recours aux biphosphonates a été noté chez 41 patients soit 25,3 % des cas.

Sa prescription a été réalisée dans la majorité des cas par les oncoradiothérapeutes

g. Traitement de la douleur

g.1. Traitement médicamenteux

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

→ Pallier 2 : chez 70 patients soit 43,2 % des cas.

→ Pallier 3 : chez 30 patients soit 18,5 % des cas.

g.2. Thérapie métabolique

La thérapie métabolique au Samarium a été pratiquée chez 9 patients ayant des métastases osseuses diffuses et symptomatiques dont 3 étaient en résistance à la castration.

Huit patients ont eu une seule cure alors qu'un patient (cas 9 au tableau) en a eu 2 cures.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique a été basée :

- sur le plan clinique sur des échelles d'auto-évaluations (annexe 3) (Tableau n°XIII)
- sur le plan para-clinique sur des images de scintigraphie de contrôle.

Sept patients avaient une régression significative de la douleur avec diminution de quelques métastases osseuses en nombre et en volume (figures n°101 et n°102 et n°103 et n°104)

Tableau n°XIII : l'évaluation clinique des patients ayant bénéficié de la radiothérapie métabolique

Les patients	Intensité de la douleur					
	Pré-traitement			Post-traitement		
	Echelle numérique	Echelle verbale simple	Echelle visuelle analogique	Echelle numérique	Echelle verbale simple	Echelle visuelle analogique
Cas1	8	4	9	2	1	1
Cas2	10	4	10	Non encore évaluée (RDV mois 8)		
Cas3	10	4	10	Non encore évaluée (RDV mois 8)		
Cas4	8	4	10	3	1	4
Cas5	8	3	7	1	1	1
Cas6	8	3	7	2	1	1
Cas7	10	3	10	7	1	4
Cas8	9	3	8	2	1	2
Cas9	9	4	9	3	1	3
	9	3	9	5	1	1



Figure n°101 : Image scintigraphique avant la cure du Samaruim (patient1)

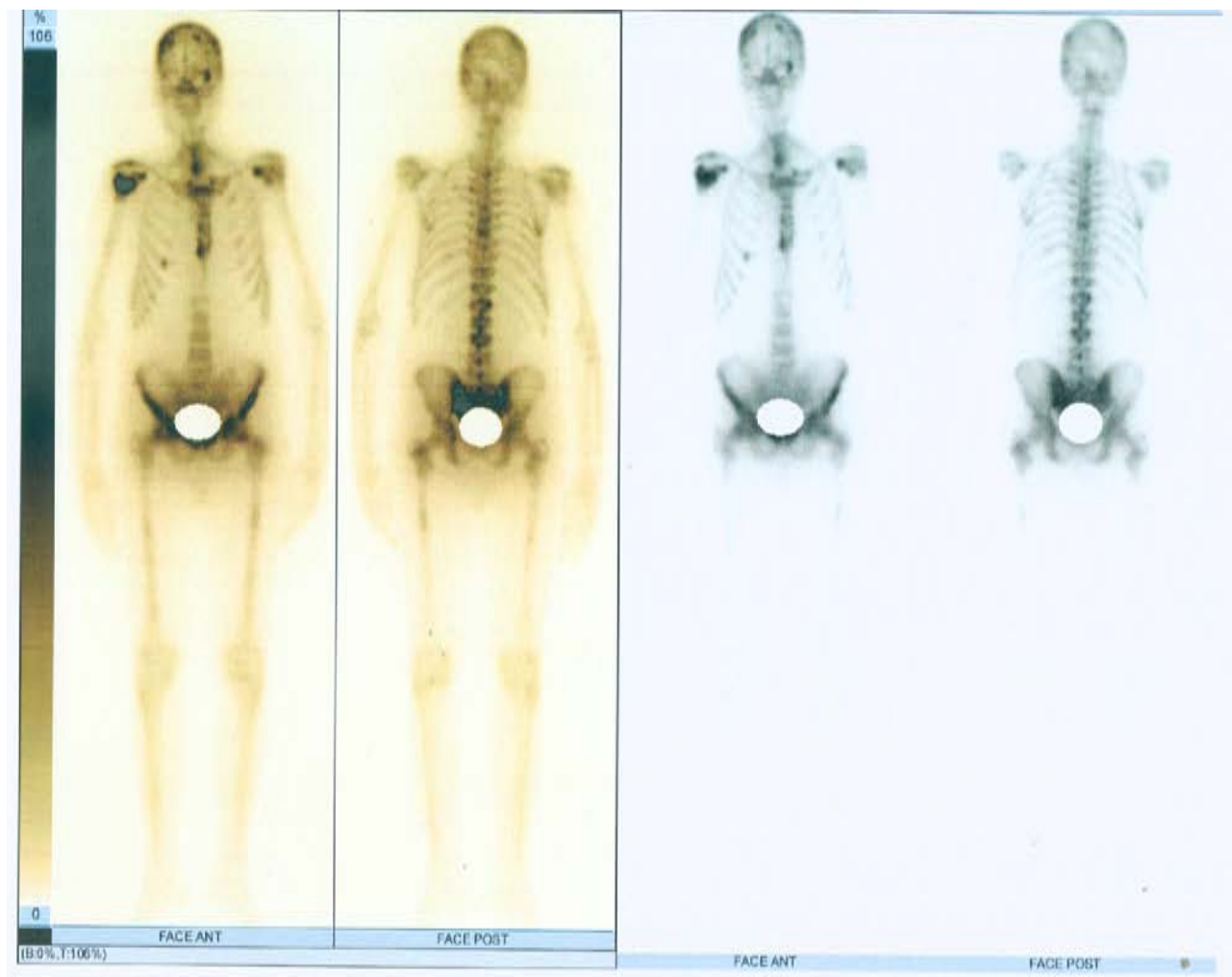


Figure n°102 : Image scintigraphique post traitement par le Samarium (patient1)

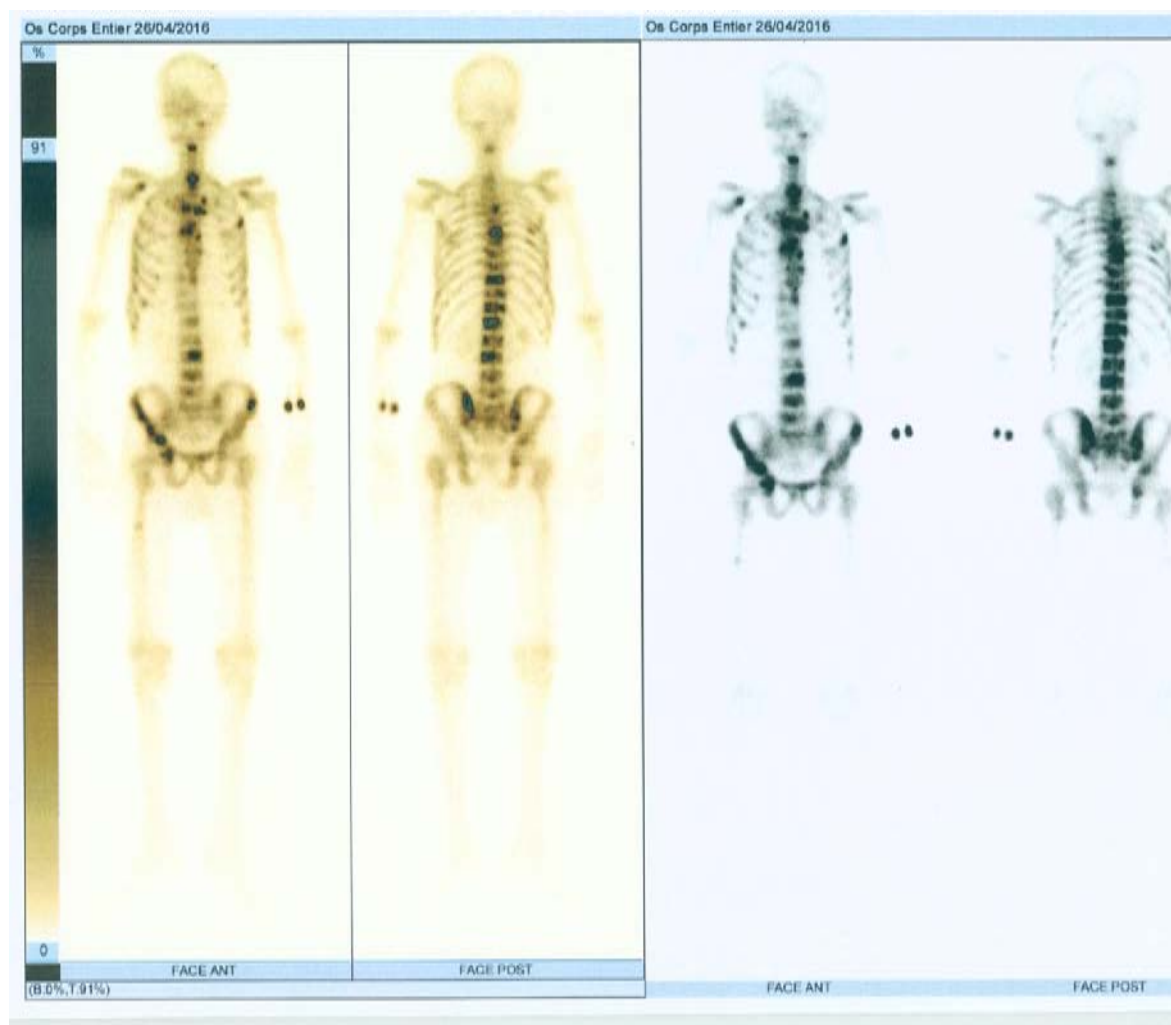


Figure n°103 : Image scintigraphique avant la cure du Samarium (patient2)



Figure n°104 : Image scintigraphique post traitement par le Samarium (patient2)

h. Traitement des patients avec CaP résistant à la castration (CPRC)

Dans notre série, 21 patients étaient résistants à la castration correspondant à 13% de la population étudiée (figure n°100)

Le délai d'apparition de la résistance se situait le plus souvent 24 et 30 mois (60% des cas avec CPRC). Figure 105

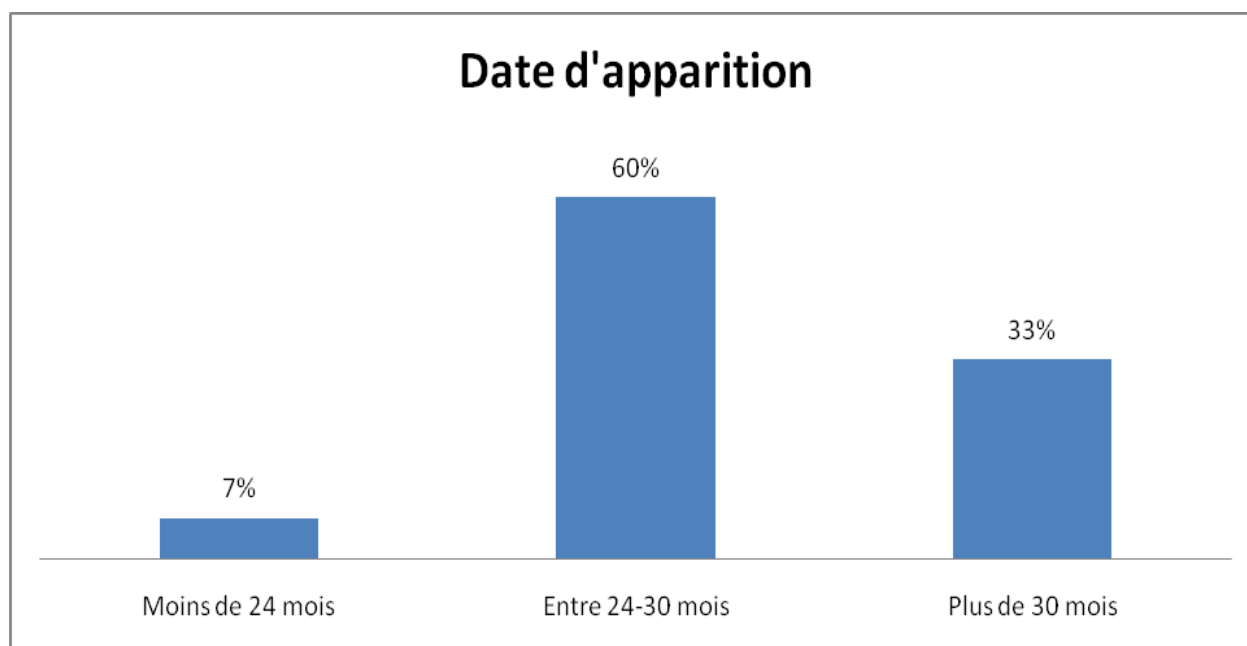


Figure n° 105 : Répartition des patients selon le délai d'apparition de résistance à la castration

A noter que tous ces patients étaient au stade métastatique.

Le protocole pratiqué était le docétaxel 75 mg/m² toute les 3 semaines associé à 10mg/j de prednisone.

4. Choix de la stratégie thérapeutique

Le choix de la stratégie thérapeutique a été fait dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) entre urologues et oncoradiothérapeutes chez 3% des cas, chez 66% des cas par les chirurgiens urologues seuls et chez 31% par les oncoradiothérapeutes seuls. (figure n°106)

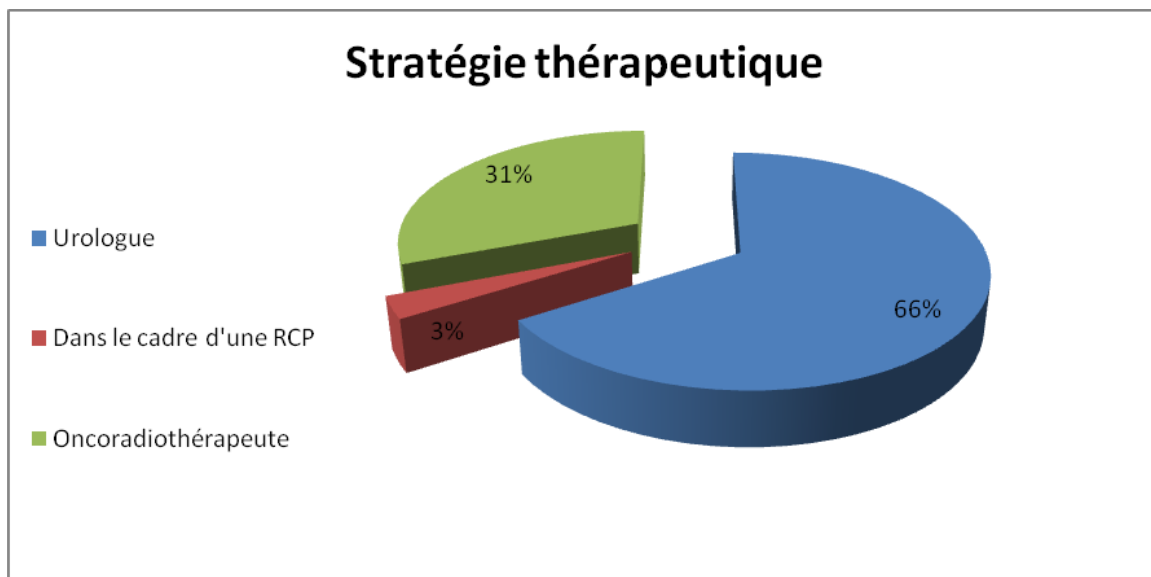


Figure n°106: Répartition des patients selon le choix de la stratégie thérapeutique

IX. Surveillance

Quatre-vingt-douze (n=92) patients ont été surveillés après le traitement soit 56,8% de notre série et les 70 patients restants ont eu une évolution non signalée sur les dossiers des malades. (figure n°107)

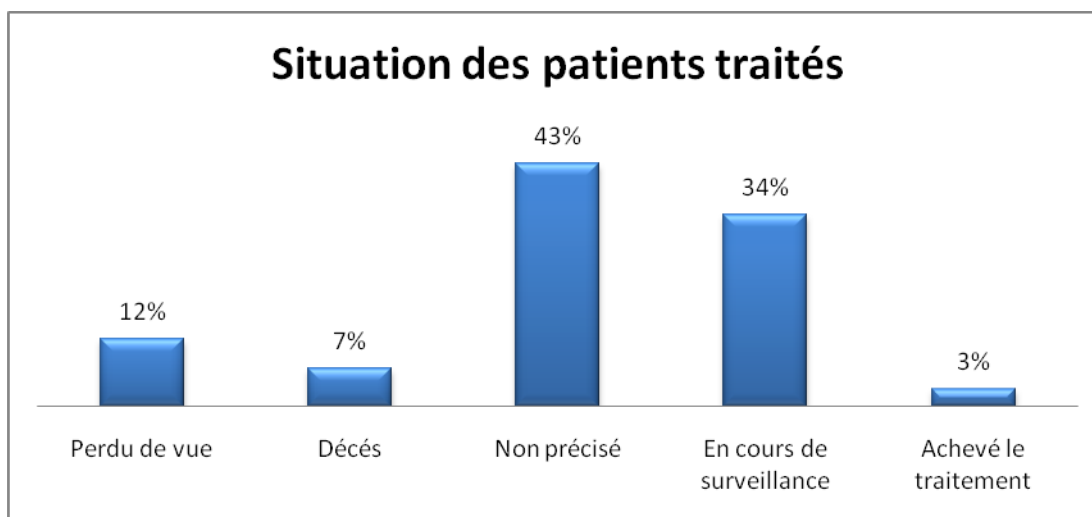


Figure n°107: Répartition des patients selon la situation des patients traités

La majorité des patients (soit 90%) ont été surveillés au niveau du service d'oncologie, 9 malades entre le service d'oncologie et d'urologie et un seul cas au niveau du service d'urologie, lequel a été traité par prostatectomie radicale. (figure n°108).

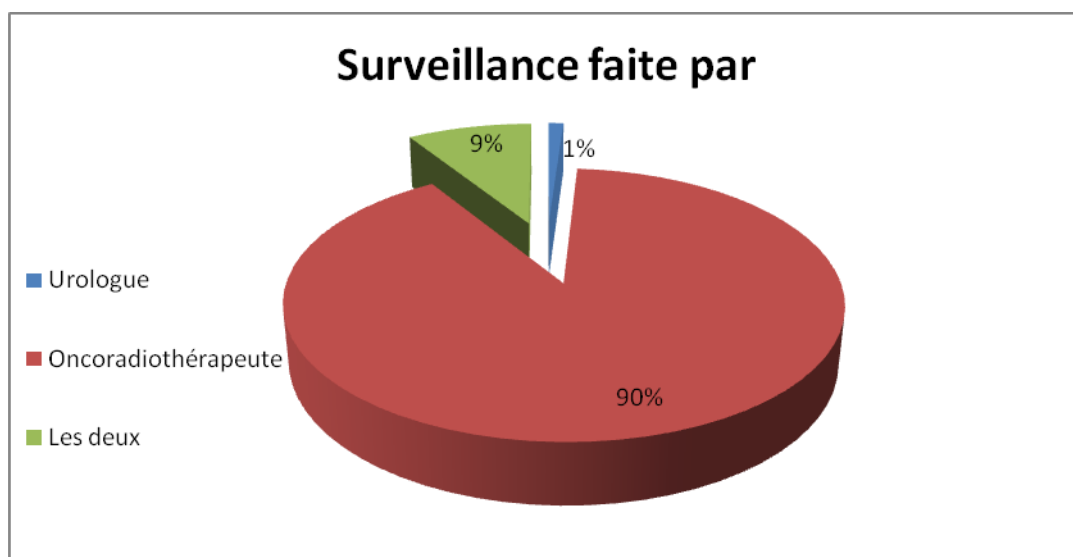


Figure n°108: Répartition des patients selon la surveillance

La durée de suivi a été entre 12 et 18 mois dans 23% des cas (figure n°109).

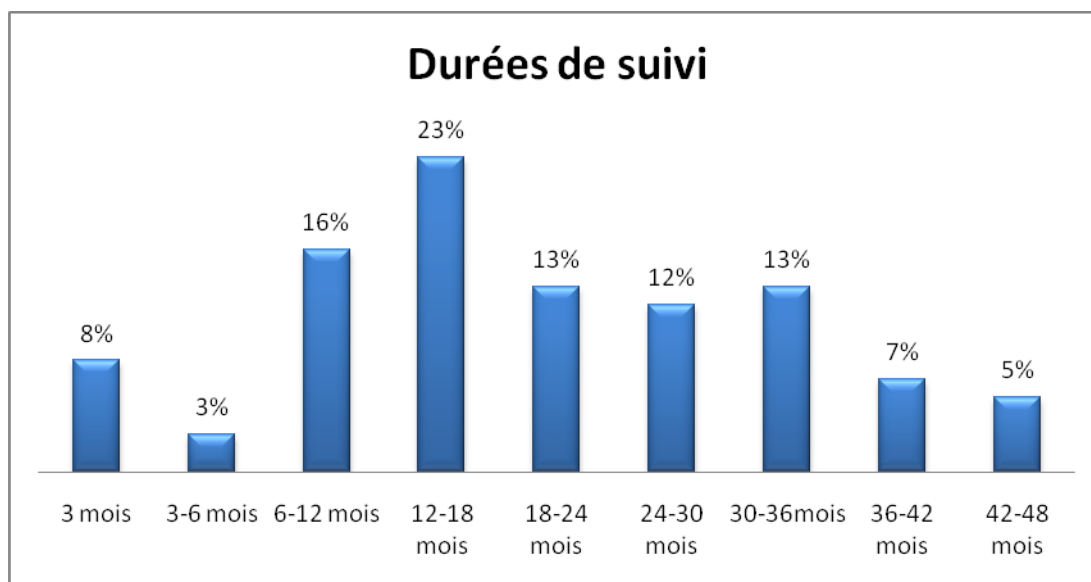


Figure n°109: Répartition des patients selon le temps de suivi

Les paramètres surveillés étaient :

1. L'examen clinique :

Il a été évalué chez tous les patients.

– 39% des patients suivis avaient un état général stade 1 (PS de l'OMS).(figure n°110)

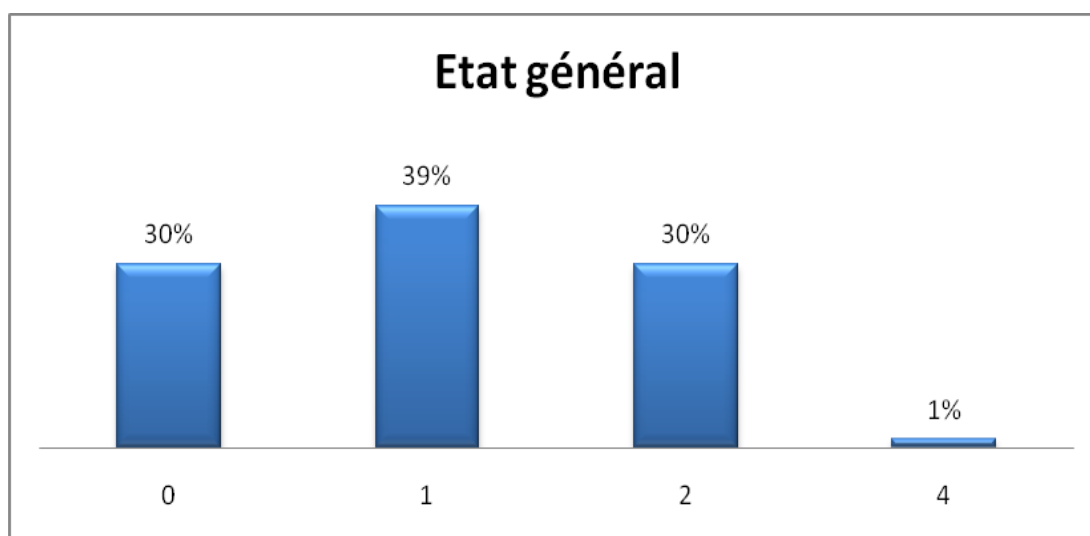


Figure n°110: Répartition des patients selon l'état général au cours du suivi

– Les signes urinaires ont régressés dans 71% des patients suivis. (figure n°111)

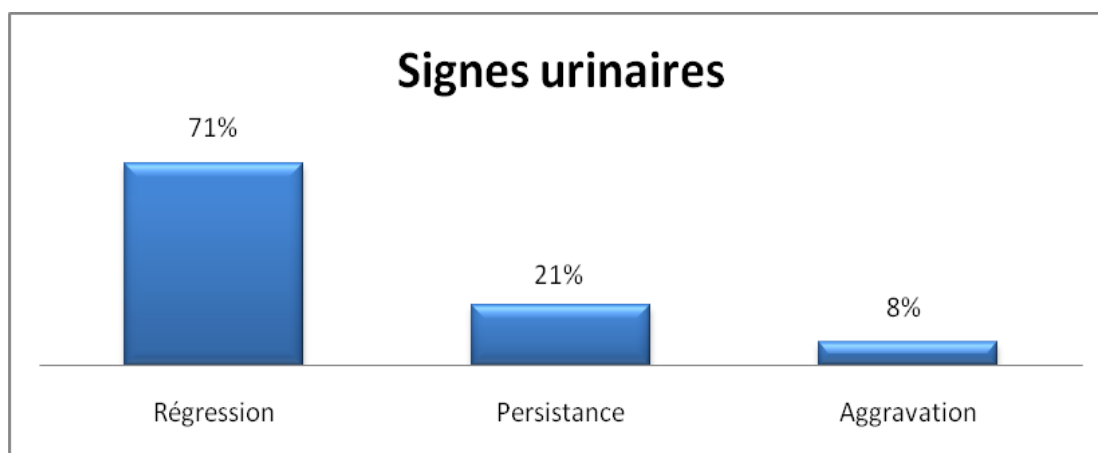


Figure n°111: Répartition des patients selon le suivi des signes urinaires

- Les douleurs osseuses ont régressé significativement chez 7 patients ayant eu une radiothérapie métabolique alors qu'elles ont persisté chez 37 cas (soit 40%) qui n'en ont pas bénéficié. (figure n°112)

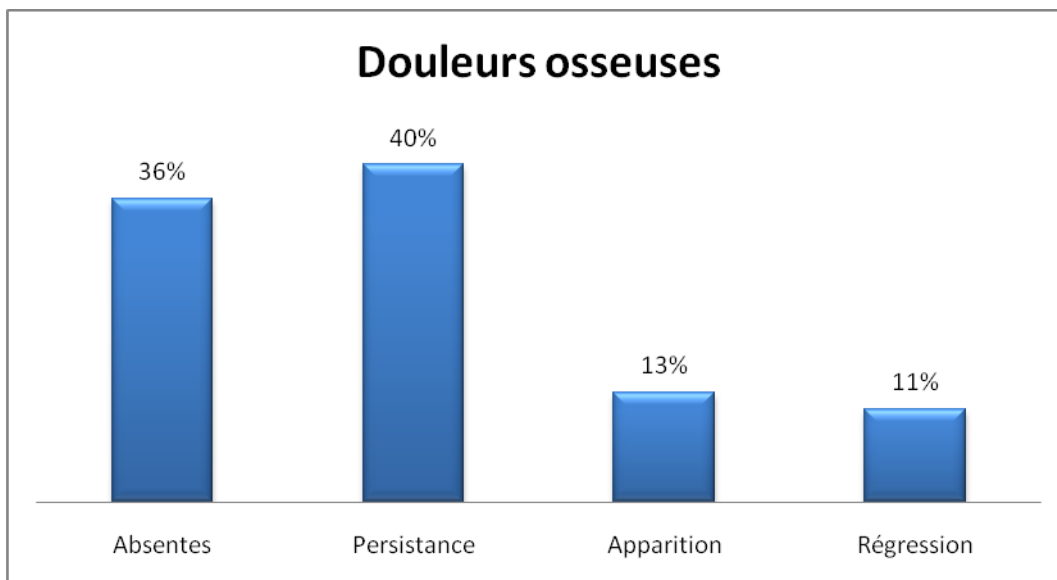


Figure n°112 : Répartition des patients selon le suivi des douleurs osseuses

- les effets secondaires de l'hormonothérapie ont été notés chez 33 patients soit 36% des cas dans notre série.(figures n°113 et n°114).

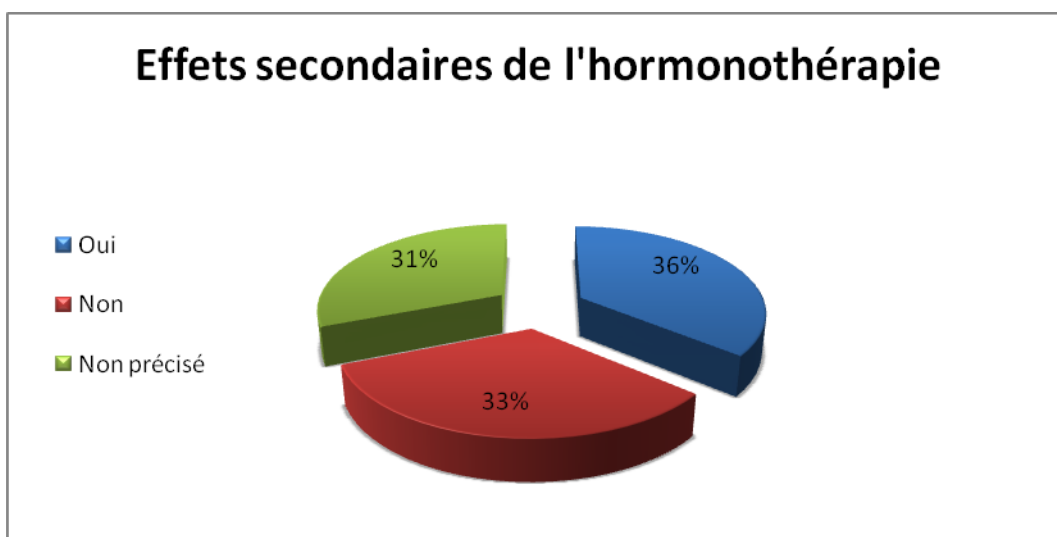


Figure n°113: Répartition des patients selon la présence des effets secondaires de l'hormonothérapie

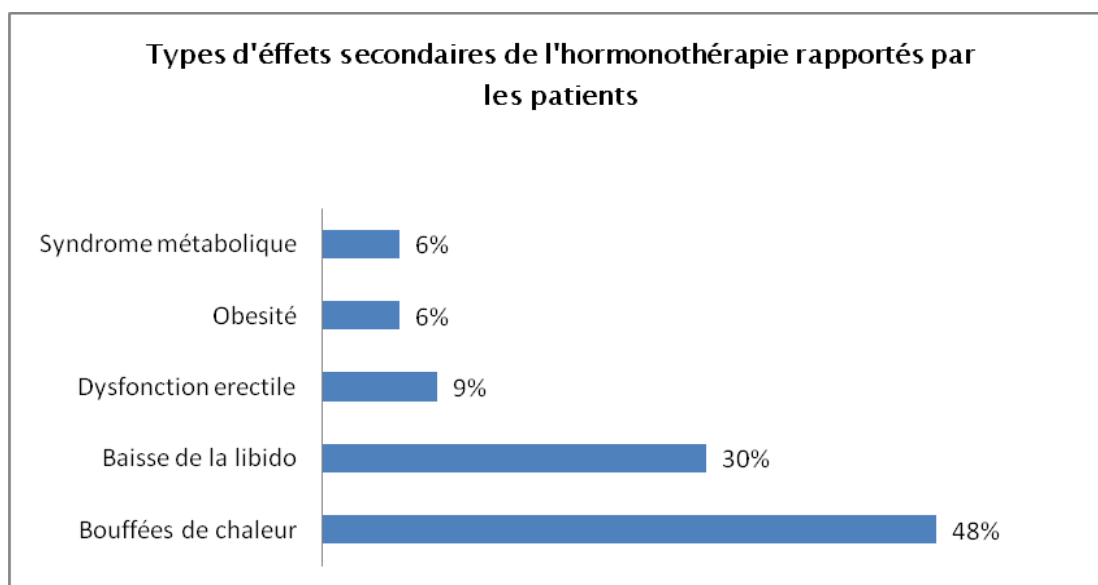


Figure n°114: Répartition des patients selon les types des effets secondaires de l'hormonothérapie rapportés par les patients

2. le taux de PSA :

Le PSA a été dosé chez tous les patients.

- Il s'est normalisé chez 71 patients soit 77% des malades surveillés, tandis que 21 (soit 23%) ont présenté une réascension au cours du suivi ce qui représente une résistance à la castration avec des taux de testostéronémie de castration (Figure n°115).

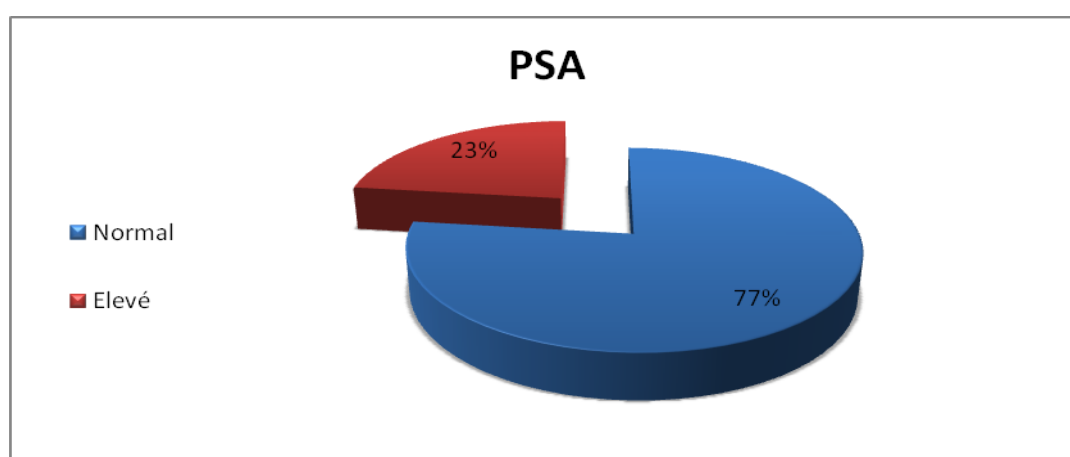


Figure n°115: Répartition des patients selon le suivi du PSA

3. la testostérone totale :

Elle a été peu pratiquée (18,4% des cas).

4. La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse a été contrôlée chez 10 patients montrant une régression de certaines métastases osseuses chez les patients traités par la radiothérapie métabolique.

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes, containing the word *DISCUSSION* in a stylized, italicized serif font.

DISCUSSION

I. Anatomie et physiopathologie du cancer la prostate

1. Anatomie

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

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

La loge prostatique est inextensible; Constituée par :

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

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

❖ *Etude descriptive de la prostate*

➤ *Forme :*

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

4 faces, une base et un sommet :

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

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

➤ Dimensions (chez l'adulte) :

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

➤ Situation: entre:

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

➤ Moyens de fixité :

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

➤ Structure :

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

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

❖ *Rapports (figure 116 et 117)*

➤ A l'intérieur de la loge prostatique :

◆ L'urètre prostatique

✚ Traverse la prostate de la base au sommet en direction verticale.

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

✚ Autour du canal :

◆ Sphincter lisse de l'urètre :.

◆ Les voies génitales :

✚ Autour de la prostate :

◆ Le sphincter strié de l'urètre :

◆ Le plexus veineux péri prostatique :

Circulant dans l'épaisseur des parois de la loge.

➤ A l'extérieur de la loge prostatique :

✚ Face antérieure

◆ Elle répond à l'espace pré prostatique :

◆ Limité :

✚ En arrière par la lame pré prostatique.

✚ En avant par la symphyse pubienne.

✚ En haut par les ligaments pubo-vésicaux.

✚ En bas par l'aponévrose périnéale moyenne.

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

Face postérieure

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

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

- Faces latérales

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

- Base :

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

Entouré par le sphincter strié ; il répond :

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

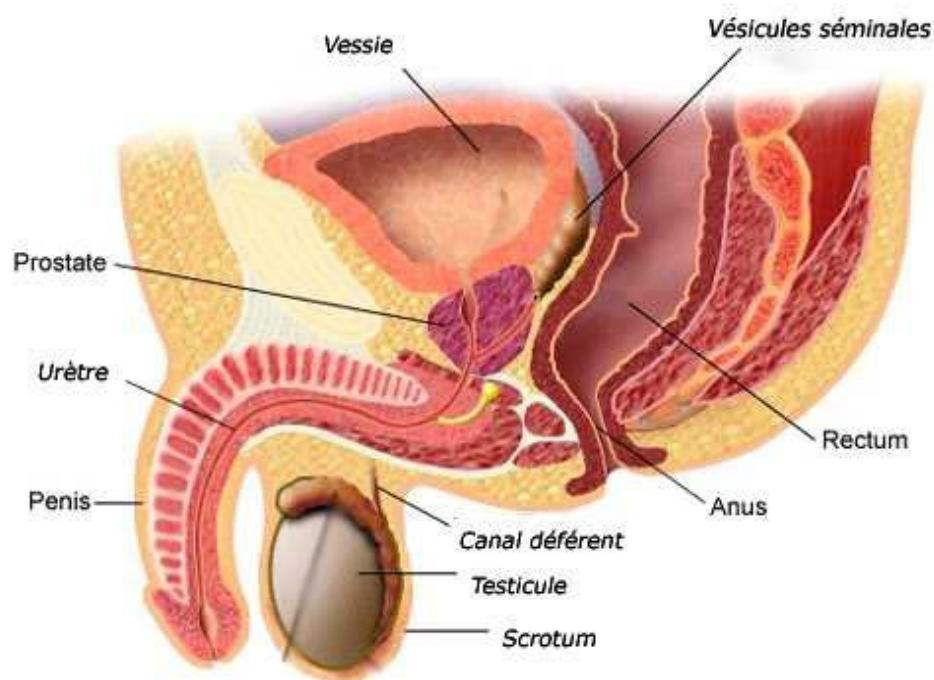


Figure n°116: Coupe anatomique sagittale médiane du pelvis chez l'homme

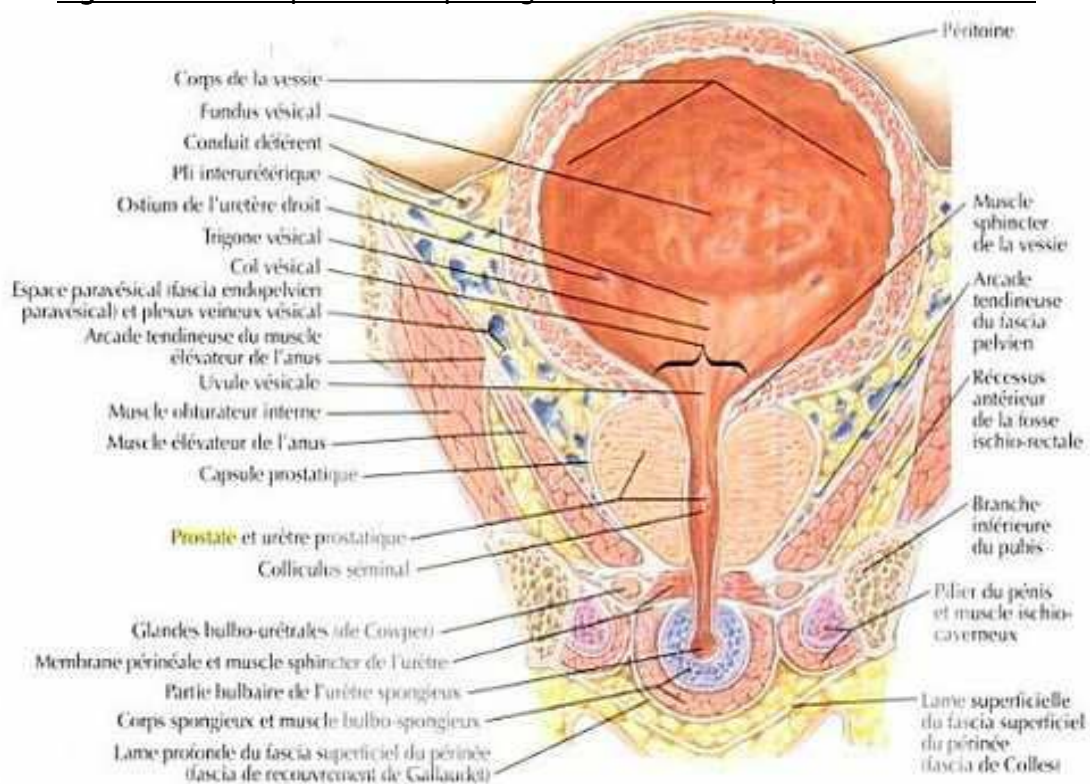


Figure n°117: Coupe frontale du bassin montrant les rapports de la prostate à l'intérieur et à l'extérieur de la loge prostatique.

1.1. Anatomie Zonale

Le concept de MC NEAL (figures 118)

Il est le modèle anatomique zonal qui fait actuellement autorité (29).

Il divise la prostate en quatre zones :

- ✚ **La zone centrale** : comprend environ 5% du tissu glandulaire prostatique. Elle englobe l'hémi circonférence postérieure de l'urètre proximal et les canaux éjaculateurs. Elle donne naissance aux processus inflammatoires. 8% des cancers y naissent.
- ✚ **La zone de transition** : formée de deux lobes latéraux elle est le siège électif de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Cependant, 24% des cancers y naissent.
- ✚ **La zone périphérique** : siège dans les parties postérieures, latérales et apicales de la glande. Elle représente 70% du volume de la prostate et 68% des cancers y prennent naissance.
- ✚ **La zone fibro-musculaire** antérieure, sans structure glandulaire.

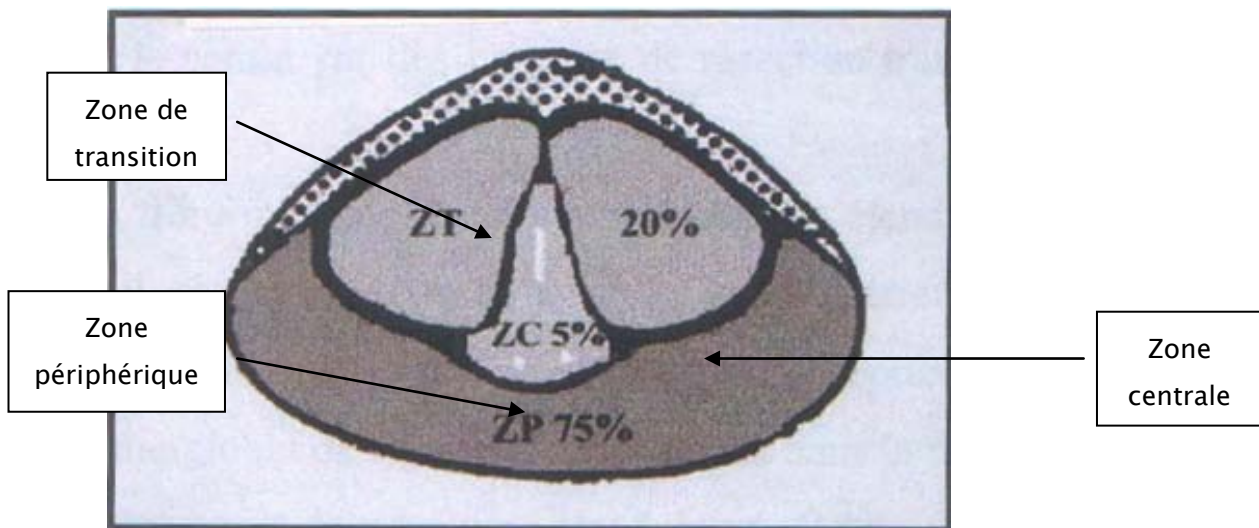


Figure n°118: Coupe axiale prostatique selon Mc NEAL

1.2. Vascularisation et innervation de la prostate

a. Vascularisation artérielle:

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

b. Drainage veineux:

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

c. Drainage lymphatique (figure 119) :

Accompagnent les vaisseaux ; se drainent dans 4 groupes ganglionnaires :

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

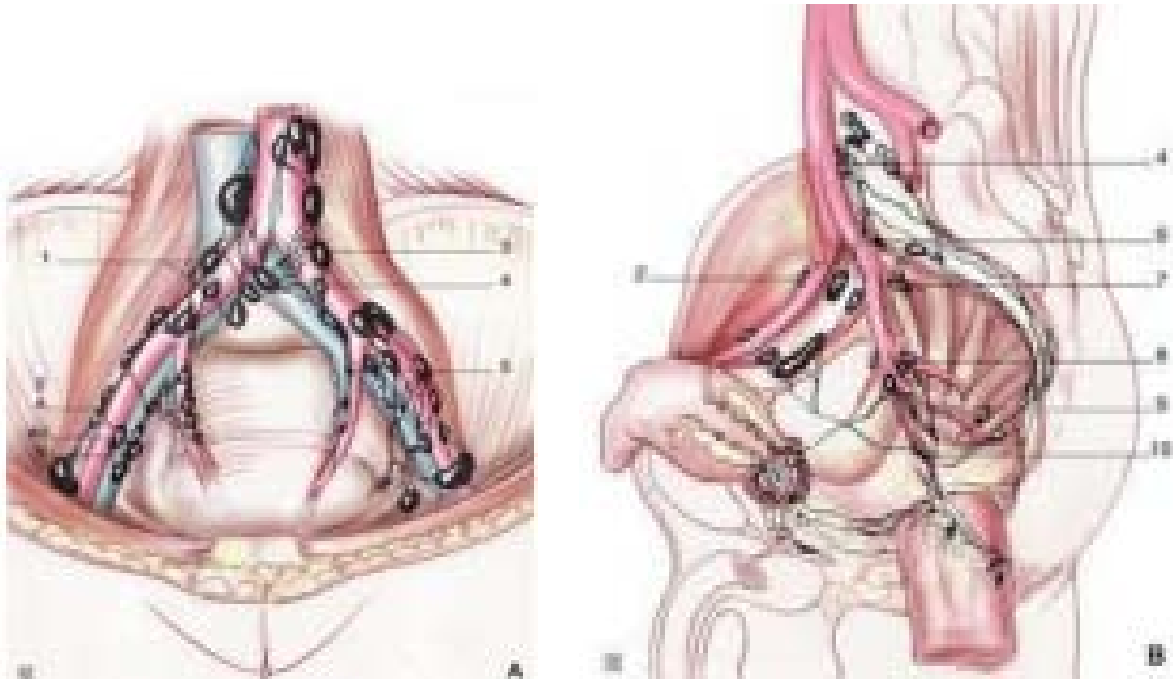


Figure n°119: drainage lymphatique de la prostate (A,B)

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

d. Innervation:

- Deux sources :

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

- Deux rôles :

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

II. Epidémiologie du cancer de la prostate

1. Epidémiologie descriptive

1.1. Incidence du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique dans les pays développés, avec plus de 899102 nouveaux cas/ans recensés en 2008. (2)

Ce cancer présente 3 caractéristiques épidémiologiques : variations selon les pays, selon l'origine ethnique et l'incidence croissante avec l'âge.

La plus grande incidence est observée en Australie/nouvelle Zélande par une incidence arrivant à 104.2/100000 suivi de l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord par des taux d'incidence de 93.1 et 85.6/1000000 respectivement. Alors que la plus faible incidence est observée aux pays asiatiques en moins à 4.1/100000.

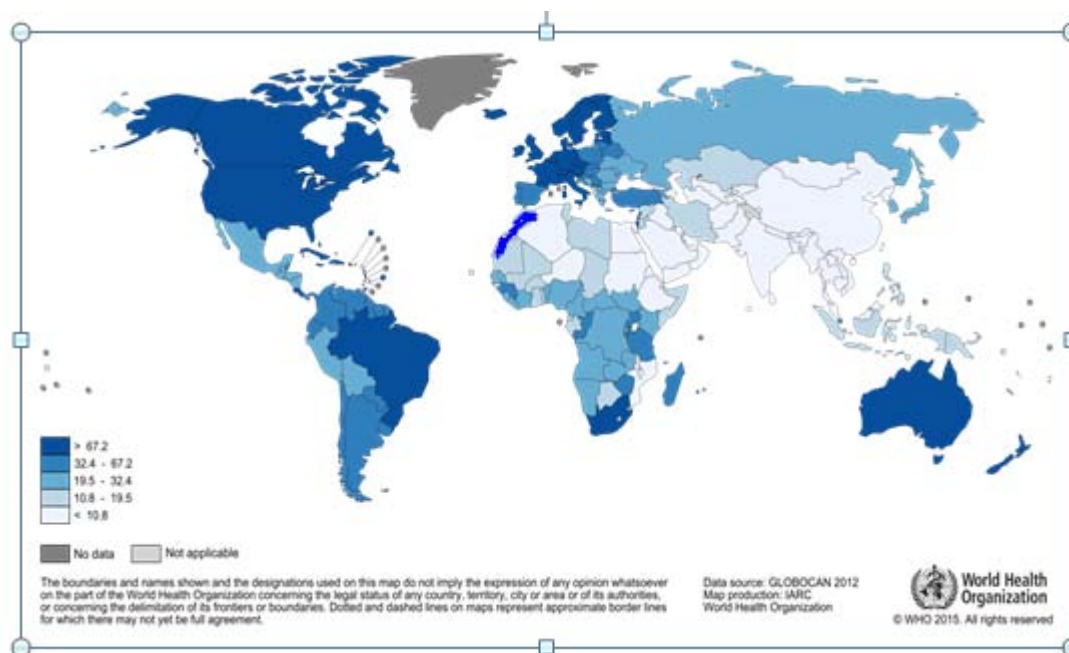


Figure n°120 : Estimation de l'OMS en 2012 de l'incidence de cancer de prostate dans le monde.

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 cancer prostatique 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.(3)

L'incidence en Afrique du nord est de l'ordre de 8.1/100000 en 2008. En effet, la Tunisie (4) a une incidence de 11.5/100000 , l'Algérie (5) à 11.2/100000, l'Egypte (6) à 5.7/100000.

Au Maroc, et Selon le registre de la région du grand Casablanca (7), reconnu comme référence à l'échelle nationale. L'incidence a été en nette augmentation sur les 3 années enregistrées pour atteindre 15.6/100000 habitant en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007.

Incidence du cancer de la prostate chez l'homme, RCRC, 2005 - 2007

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	169	172	207	548
Incidence brute	9,4	9,4	11,2	10
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	1,46	1,58	2,19	1,74
Incidence standardisée sur la population marocaine	9,5	9,8	11,6	10,3
Incidence standardisée sur la population mondiale	12,7	12,3	15,6	13,5
Pourcentage par rapport au total des cancers	10,1	9,6	9,9	9,9
Pourcentage par rapport au total des cancers (peau exclue sauf mélanome)	10,6	10,3	10,7	10,5

Figure n°121 :l'incidence du cancer de prostate.

Le registre des cancers de Rabat (8), a enregistré une incidence arrivant à 22.9/100.000 habitants, avec 192 nouveau cas entre 2006 et 2008.

À Marrakech, on ne dispose pas d'un registre, mais d'après une étude menée entre 1992 et 2002 dans la région de Marrakech Tensift Al Haouz, et sur un total de 1370 cancers urologique, le cancer de Prostate était le premier cancer urologique avec un pourcentage de 58,10% suivi du cancer de la vessie. (9)

M.BELKHAIMA a rapporté à travers une thèse de 159 cas colligés au Centre Hospitalier Universitaire MOHAMMED VI (service d'urologie), ce travail a enregistré durant une période entre 2002 et 2006 une moyenne de 32 cas/an(10).

1.2. Prévalence

La prévalence du CaP est très variable à travers le monde. On remarque des taux plus élevés chez les américains originaires d'Afrique et habitant aux des Etats-Unis d'Amérique. La chine présente le plus bas taux d'incidence suivie des autres pays d'Asie, puis d'Europe (11, 12). Les taux d'incidence en Afrique sub-saharienne sont élevés mais beaucoup moins que les africains américains. Pourtant, ces deux peuples ont les mêmes origines et partagent donc un certain patrimoine génétique. Ainsi, si les facteurs de risque génétique sont évidents, les facteurs environnementaux et l'alimentation jouent également un rôle dans la survenue du CaP (13,14).

La prévalence de la maladie en Afrique se répartirait comme le montre le tableau n°XIV

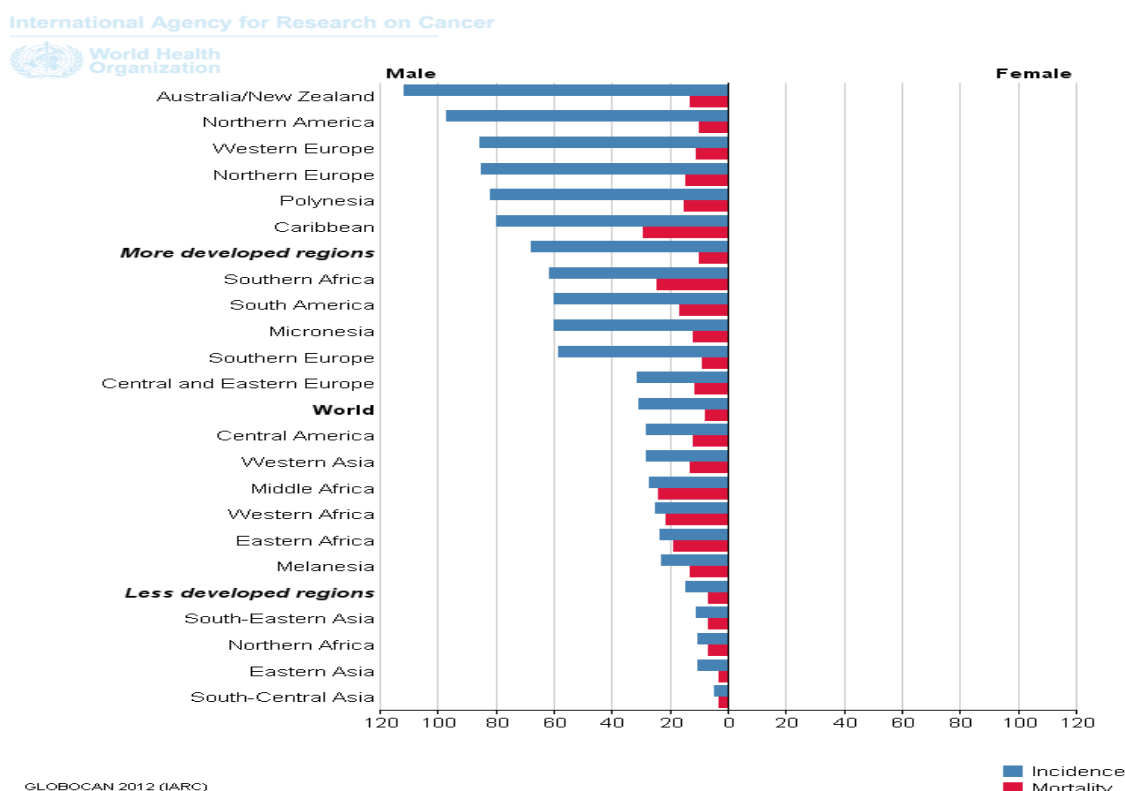
Tableau n°XIV : Prévalence du cancer de la prostate en Afrique (15)

zones	Prévalences (pour 100000 habitants)
Afrique du Nord	2255
Afrique de l'Ouest	7835
Afrique Centrale	3801
Afrique de l'Est	5429
Afrique Australe	3767

Plus spécifiquement, la Tunisie recense 90000 nouveaux cas de cancer par an dont les plus fréquents chez l'homme sont les cancers de poumon (23,6%), de vessie (10, 3%) et de la peau (6,8%). Le CaP représente 6,5%. Le Zimbabwe présente une incidence de 27 pour 100000 hommes (16).

1.3. Mortalité

Le cancer de la prostate constitue la 2ème cause de mortalité par cancer dans le monde. La mortalité induite par ce cancer est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence le taux de mortalité estimé dans le monde est 307 481 cas.. Cette mortalité varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (figure n°122).

**Figure n°122 : L'incidence et la mortalité de la population atteinte**

de cancer de la prostate dans le monde

En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000. Avec 8 950 décès en 2009, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon(17).

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans. (9)

Le taux de mortalité reste élevé dans les pays en voie de développement selon l'organisation mondiale de santé.(figure n°123).

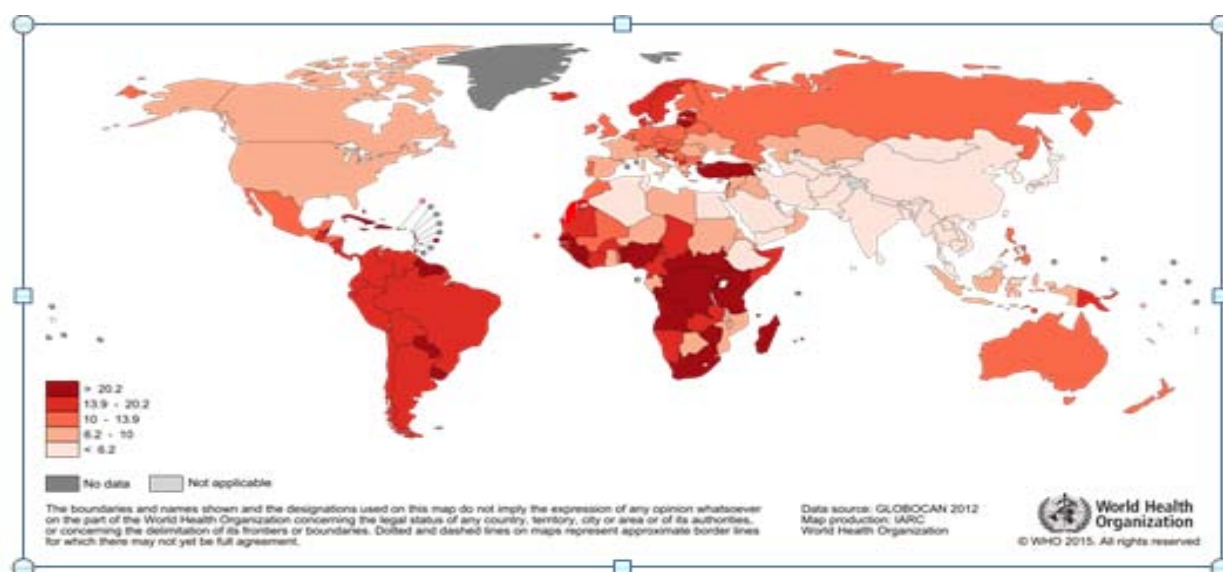


Figure n°123: Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge

1.4. Cancer de la prostate et l'âge

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas). Son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Figure n°124) (18)

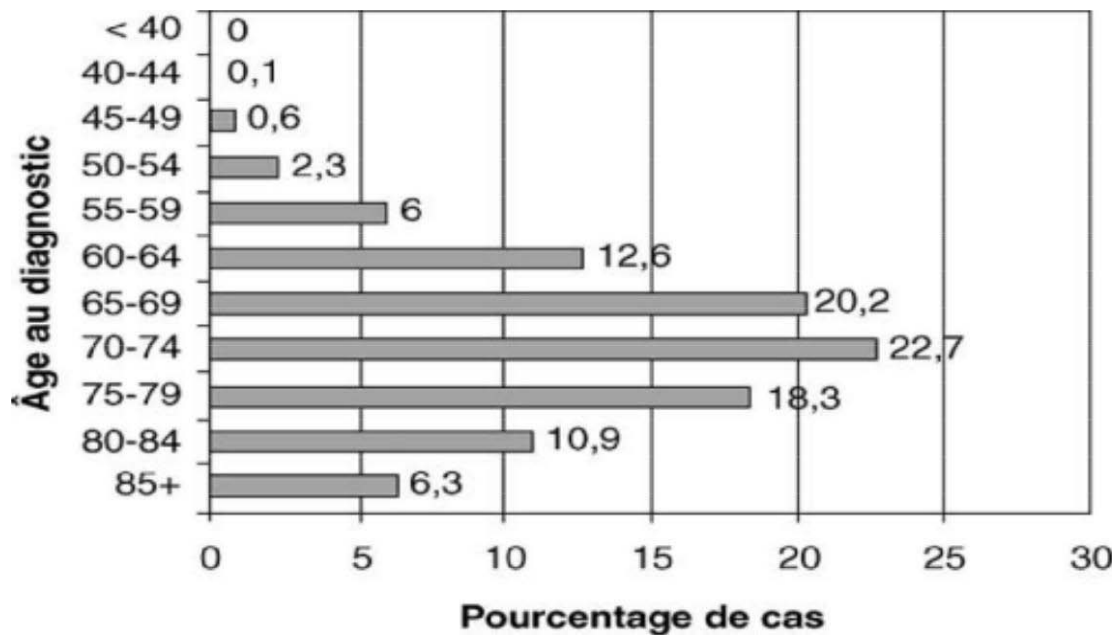


Figure n°124: Incidence du cancer en fonction de l'âge

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 habitants avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans.

La probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans (19).

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue. Il représente 15% des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4 % dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre (18).

Au Maroc, la moyenne d'âge des malades atteints du cancer de la prostate a été de 70,4 ans (Figure n°125). La tranche d'âge la plus touchée est celle de 75 ans et plus.

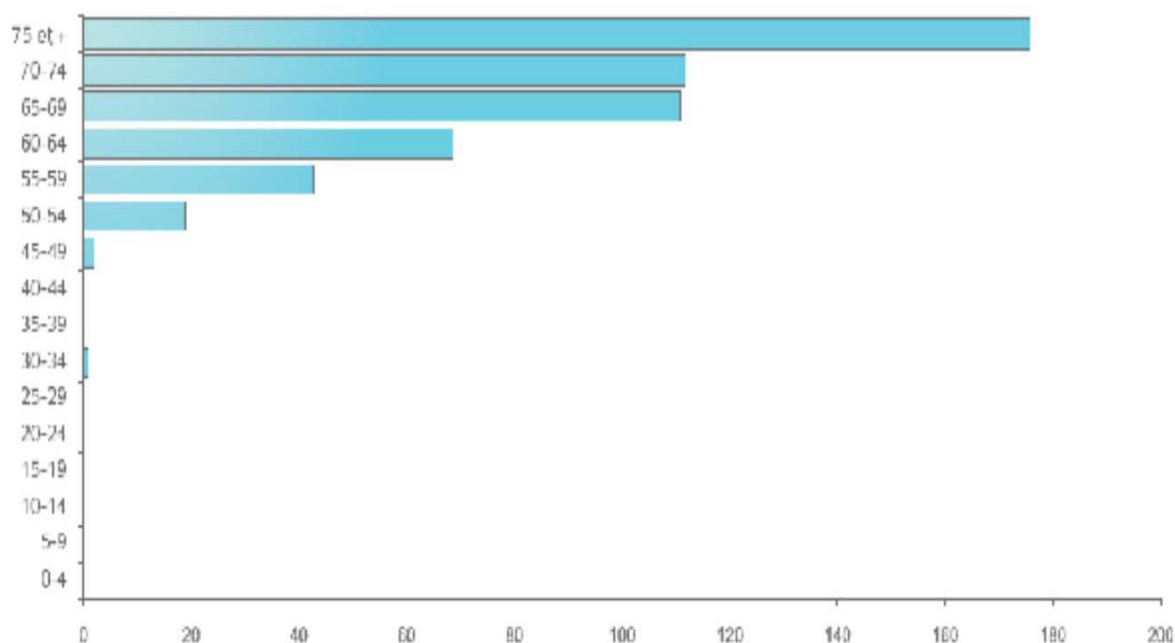


Figure n°125: Répartition des cas de cancer de la prostate en fonction de l'âge (RCRC 2005-2007)

Dans notre série, cent-quarante-deux patients ont 60 ans et plus, ce qui représente 87,6% des patients. Ce résultat est en concordance avec ceux de la littérature qui montrent que les patients de plus de 60 ans sont majoritaires parmi les patients porteurs du cancer de prostate.

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

Auteurs	Age moyen
NDOYE (20)	71 ans
KTENGUE (21)	68,5 ans
BELKHAIMA (10)	71,9 ans
HELFRICH (22)	70 ans
NOTRE ETUDE	72,3 ans

1.5. Régions d'origines

Notre CHU a pu couvrir quatre grandes régions marocaines : Marrakech-safi, Sous-massa, BeniMella-Khénifra et Daraa-Tafilalet. ce qui témoigne de l'importance de ce pôle d'excellence dans la prise en charge de cette pathologie dans notre pays. (figure n°126)

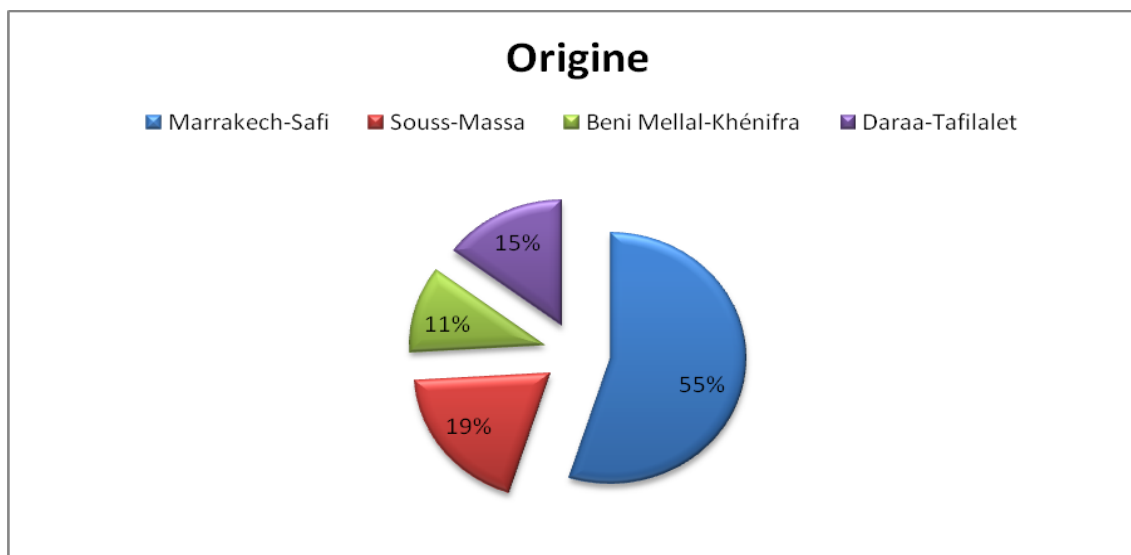


Figure n°126: les régions d'origines de notre population

1.6. Couverture sanitaire

Dans notre étude, on a constaté que 70% des patients avaient une couverture sanitaire ce qui témoigne d'un progrès énorme. Cependant 65% des cas de couverture grâce au RAMED (régime d'aide médicale aux patients économiquement démunis) ce qui a permis aux patients l'accès aux explorations (biologiques et radiologiques) et aux soins malgré les difficultés que rencontrent les patients avec des délais de rendez-vous (RDV) un peu très prolongés à cause de la pression énorme que vivent les services hospitaliers de notre CHU.

2. Epidémiologie analytique

2.1. Facteurs ethniques

Si la prévalence du cancer histologique est la même sur toute la surface du globe, la prévalence du cancer clinique est extrêmement variable, passant de 6,2 pour 100 000 en Inde,

3,1 pour 100 000 au Japon ou 0,8 pour 100 000 à Shanghai à 75 pour 100 000 dans la population nord-américaine et près de 80 à 90 pour 100 000 chez les Afro-Américains (23). Cela suggère l'existence de facteurs éventuellement raciaux favorisant le passage du cancer « latent » au cancer cliniquement actif. La prévalence marquée du cancer prostatique chez les Afro-Américains doit conduire à les considérer comme un groupe à risque et comme une cible préférentielle du diagnostic précoce.(Tableau XVI).

**Tableau XVI. : Incidence du cancer de prostate
chez l'homme en 2000 selon les ethnies, dans le monde (23)**

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

2.2. Facteurs génétiques

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

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

- * La forme héréditaire (5 à 10%) est définie par l'existence de 2 cas de cancer de prostate diagnostiqués avant 55 ans chez un parent au 1^{er} degré (père, frère) ; Le risque est alors multiplié par 10.
- * La forme familiale (15 à 25%) est définie par l'existence d'un cancer de prostate chez 3 apparentés (père, frère, oncle paternel ou maternel) ; Le risque est alors multiplié par 5. Dans les autres cas, il est dit sporadique (22).

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

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

- * Un mode monogénique à forte pénétrance correspondant aux formes familiales où la transmission de la prédisposition au cancer est héréditaire, et lié pour une famille et un individu, à un seul gène de prédisposition. C'est dans ces formes relativement rares (environ 5% des cancer de prostate) que différents loci de prédisposition ont été découvert notamment dans les familles françaises (étude ProGène) (22).
- * Un mode polygénique à faible pénétrance faisant intervenir plusieurs gènes conjointement chez le même individu. L'action conjuguée de ces gènes et la fréquence de leurs mutations délétères dans certaines populations ou certaines familles expliquent les variations de susceptibilité individuelle pour le cancer de prostate que l'on rencontre pour les formes sporadiques (22).

2.3. Facteurs environnementaux et alimentaires

Les facteurs environnementaux et alimentaires jouent un rôle indiscutable dans la survenue du cancer de prostate. Cette action est clairement mise en évidence chez les communautés asiatiques vivant aux Etats-Unis. On a mis en évidence une augmentation de 10 à 15% de la prévalence du cancer de prostate par rapport aux prévalences dans les pays d'origine, et notamment au Japon (24).

a. Facteurs augmentant le risque

De nombreuses études ont révélé l'existence de fortes associations positives entre l'incidence du cancer de prostate et la consommation de graisses. Une étude de cohortes de Giovannucci et coll. (25) a mis en évidence qu'un régime riche en graisses entraînerait un

volume tumoral significativement plus important que dans le cas d'un régime pauvre en graisses.

a.1. Rôle de l'obésité

Les hommes qui ont un IMC (indice de masse corporelle) élevé auraient un risque de cancer de prostate plus élevé. Cela est mis en évidence par une étude prospective réalisée sur 400 000 hommes aux Etats-Unis. Le résultat de cette étude montre que les hommes qui ont un IMC entre 35 et 39,9 ont un risque de décéder d'un cancer de prostate plus élevé de 34% (26).

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

b. Facteurs protecteurs

b.1. Rôle de la vitamine D

Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence le rôle protecteur des métabolites de la vitamine D vis à vis du cancer de prostate. Ainsi, certains polymorphismes du gène de protection intrinsèque de la vitamine D pourraient être liés au risque du cancer de prostate (28).

b.2. Rôle du soja

Les extraits d'isoflavanoïde du soja ont montré expérimentalement un pouvoir inhibiteur sur la croissance des lignées tumorales prostatiques (24). Cette constatation pourrait expliquer la faible incidence du cancer parmi les populations asiatiques ; des essais cliniques sont en cours notamment au Memorial Sloan Institute de New York afin de corréler la diminution du risque de cancer avec la prise d'isoflavones ainsi que de préciser la dose optimale journalière.

b.3. Rôle des antioxydants

- 🌈 Les caroténoïdes : les antioxydants comme la bêta 65.
- 🌈 La vitamine E : une étude randomisée double aveugle, réalisée (27). en Finlande sur une population de 30 000 personnes avait montré une diminution de l'incidence de cancer de prostate dans le groupe traité par la vitamine E (29).

✚ Le sélénium : Le sélénium est un oligo-élément ayant des propriétés anti oxydantes, ils auraient des propriétés protectrices selon un essai comparatif randomisé lors d'administration de supplément de sélénium (28,24).

✚ Pour la vitamine A et les autres caroténoïdes, leur rôle est discuté dans la protection du risque carcinogène (28,24).

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

2.4. Facteurs hormonaux

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

Les médicaments contenant un inhibiteur des 5 alfa réductase tel que le Finastéride seraient protecteur du cancer de la prostate mais par contre sélectionneraient des cancers prostatiques plus agressifs (tumeurs peu ou moyennement différenciées) (24).

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

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

2.5. Autres facteurs

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

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

III. Histoire naturelle du cancer de la prostate

L'évolution du cancer de la prostate est le plus souvent lente. La prostate comporte une zone de transition développée autour de l'urètre prostatique, et une zone périphérique qui entoure la zone de transition. Le cancer se développe surtout dans la zone périphérique de la prostate (75 % des cas), ce qui rend la tumeur le plus souvent palpable au toucher rectal, mais tardivement symptomatique. À l'inverse, l'hypertrophie bénigne de la prostate (adénome) a souvent comme origine la zone transitionnelle. Un cancer de prostate développé dans la zone de transition (25 % des cas) sera le plus souvent non palpable et diagnostiqué lors de biopsies réalisées pour PSA sérique élevé ou sur les copeaux de résection transurétrale réalisée pour une hyperplasie bénigne(33).

Progressivement, le cancer envahit par contiguïté la capsule prostatique, l'urètre et les vésicules séminales, puis le trigone vésical. L'envahissement tumoral peut aussi concerner le col vésical et être responsable de dysurie ou de rétention. De même, l'envahissement du trigone peut aboutir à une compression des méats urétraux, avec urétéro-hydronéphrose uni- ou bilatérale. Parallèlement, le cancer a une diffusion lymphatique d'autant plus fréquente que la capsule prostatique est dépassée (33)

Les premiers relais sont classiquement les ganglions ilio-obturateurs, puis les ganglions iliaques, latéro-aortiques et latéro-caves. Les adénopathies métastatiques peuvent comprimer les vaisseaux et entraîner une thrombophlébite d'un membre inférieur, ou un uretère et entraîner une urétéro-hydronéphrose. L'extension métastatique est préférentiellement osseuse, sous forme de métastases ostéocondensantes ou mixtes dans 80 % des cas, touchant préférentiellement le squelette axial (bassin et vertèbres), mais aussi les côtes, les os longs et le crâne. Des métastases pulmonaires et hépatiques, plus rares, sont souvent plus tardives ou sont le fait des formes très indifférenciées.

1. Extension locale

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

L'extension en arrière vers le rectum est palpable et explique dans les cas très évolués les troubles de compressions rectales à l'émission des selles (33).

Plus fréquent, est l'envahissement de la base de la vessie où arrivent les deux uretères. L'envahissement du trigone est souvent asymétrique avec un engainement tumoral d'un bas uretère responsable d'une dilatation urétérale unilatérale (urétéro-hydronéphrose) hautement évocatrice d'un processus cancéreux local. Parfois d'emblée ou avec le temps, l'envahissement des deux méats urétéraux, responsable d'une anurie par obstruction (33).

2. Extension ganglionnaire

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie du bilan d'extension du cancer de prostate avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate (33).

3. Extension hématogène

Elles se font en général de manière concomitante aux atteintes ganglionnaires en sachant qu'il n'est pas rare de rencontrer des formes à métastases ganglionnaires prépondérantes ou à l'inverse plutôt à extension vasculaire. Ces métastases par voie vasculaire ont un site préférentiel : l'os. L'atteinte métastatique osseuse est encore malheureusement trop souvent

révélatrice de ce cancer à développement local sournois qui essaime à bas bruit vers les os du petit bassin, du rachis ou des côtes. Les atteintes osseuses sont caractéristiques de l'origine prostatique car elles se font sur un mode de foyers condensants intra-osseux différents des métastases lytiques d'autres cancers de l'organisme (33).

Cependant, ce n'est pas parce que les métastases sont condensantes qu'il s'agit d'un tissu osseux solide. Ces métastases sont très destructrices pour l'os normal et responsables de douleurs voir de fractures dans les formes évoluées. Les métastases viscérales (poumon, foie, cerveau) sont plus rares, survenant habituellement au stade ultime évolutif de la maladie (34).

IV. La stratégie diagnostique et de dépistage

1. Dépistage individuel ou diagnostic ultra précoce

Le CaP ne remplit qu'en partie les critères requis par l'OMS pour instauration d'un dépistage actif de l'affection.

De ce fait, le dépistage est resté un sujet de controverse actif depuis plus de 20 ans.

L'instauration d'un dépistage (ou encore appelé diagnostic ultra précoce) de masse est une décision politique dont le but essentiel est de diminuer la mortalité spécifique au cancer par le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate.

Mais on doit prendre en considération la population saine qui pourrait pâtir de la stratégie de dépistage et enfin les autres maladies qui pourraient être prioritaire selon leur impact social [35].

Tableau n°XVII : Critères de dépistage selon l'OMS

Critères	Dépistage du cancer de la prostate
1. La maladie doit représenter un problème important de santé publique	Oui
2. Elle doit exister à un latent reconnaissable	Oui
3. L'histoire naturelle de la maladie incluant le développement du stade déclaré doit être correctement compris	Oui
4. Il doit exister un traitement efficace pour les patients atteints de la maladie	Oui, mais avec de nombreux effets indésirables
5. Il doit exister des tests performants pour le dépistage	Partiellement : sensible, peu spécifique, sur diagnostic+++
6. Le test doit être acceptable pour la population	oui
7. Les bénéfices doivent être analysés en intégrant des facteurs économiques	A faire
8. Le dépistage doit diminuer la mortalité due à la maladie dépistée	Attente de résultats : essais en cours

1.1. Situation actuelle du sujet :

L'histoire naturelle des cancers dépistés précocement n'est pas bien connue et peut nettement différer de celle des cancers cliniquement prononcés.

Albertson [37] a montré dans une étude de 223 patients porteurs du cancer, simplement surveillés et suivis pendant 21 ans, que 91% étaient décédés mais seulement 16% d'entre eux l'étaient par cancer prostatique. En plus, la faible valeur prédictive positive du PSA conduit à biopsier 8 fois sur 10 des patients qui ne sont pas porteurs du cancer.

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

En effet, les études prospectives réalisées spécifiquement à ce sujet ont montré des résultats contradictoires : une baisse de la mortalité de 62% et 21 % pour les études canadienne [38] et européenne [39] respectivement, contre une baisse non significative dans l'étude américaine [40].

En parallèle, ces études parlent aussi d'un taux considérable de surdiagnostic, c'est-à-dire un pourcentage de patients diagnostiqués pour cancer et traités mais qui présentaient en réalité des cancers à pronostic favorable voire indolent.

Ce phénomène est responsable de la faible mortalité spécifique dans le groupe témoin, mais aussi du surtraitement d'un groupe considérables de patients qui souffriraient individuellement d'impuissance et d'incontinence.

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

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

Dans notre étude 2.5% des cas ont été pris en charge après un dépistage.

1.2. Recommandations Association française d'urologie (2014) :

- o Pas de dépistage systématique du cancer de la prostate.
- o Dépistage individuel après information objective pour ne pas laisser méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate.
- o Le dépistage repose sur le toucher rectal et sur le dosage du PSA.
- o Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans).
- o Le dépistage peut sinon être recommandé chez les hommes âgés de 50 ans à 74 ans, si l'espérance de vie est > 10 ans.

- o Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères.
- Si le PSA est > 4 ng/mL, une consultation urologique est recommandée pour avis, en vue de l'indication d'une biopsie prostatique échoguidée (12 prélèvements).

1.3. L'Association européenne d'urologie (EAU) propose dans ses dernières recommandations

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

2. Diagnostic positif

Le diagnostic du CaP est anatomopathologique.

2.1. Délai de consultation

Le délai de consultation correspond au temps séparant l'apparition des signes cliniques et la première consultation.

Dans notre étude ce délai était de 14.2 mois, cela peut être dû au faible niveau économique et intellectuelle ainsi qu'aux difficultés d'accès aux soins.

2.2. Circonstances de découverte

Selon le stade évolutif du CaP, le patient peut être :

Asymptomatique :

Dans ce cas le diagnostic du cancer de la prostate se pose à un stade précoce (cancer localisé) après un TR systématique, un dosage du taux de PSA ou alors après RTUP.

Symptomatique : (les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques)

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

- **Stade localement avancé :**

Signes urinaires obstructifs ou irritatifs en rapport avec un envahissement trigonal, RAU, IRC, HU et hémospérme.

- **Stade métastatique :**

Certaines métastases peuvent être révélatrice du CaP, et le patient se présente alors dans un tableau de :

- Insuffisance hépato-cellulaire en rapport avec une métastase hépatique
- Dyspnée, douleur thoracique, un Sd d'épanchement pleural (lâcher de ballon sur la radio du thorax) en rapport avec une extension vers le poumon
- Déficit sensitivo-moteur en rapport avec une métastase cérébrale ou une compression médullaire (Sd de la queue de cheval).
- Des douleurs osseuses surtout au niveau du bassin et du rachis dorso-lombaire
- Altération de l'état général (AEG)

Dans l'étude menée au sein de l'Hôpital du grand Yoff Dakar au Sénégal par M.NDOYE (20) et qui a montré que Les symptômes extra-urinaires étaient dominés dans leur série par les manifestations osseuses chez 32% des cas , suivies des manifestations neurologiques chez 16,67 % des cas et par des manifestations pulmonaires chez 6,86% des cas , avec notion de présence d'un seul cas de métastase cutanée confirmée par la biopsie.

N.MAGOHA (41) en Nairobi a également noté que 64,5% des cas consultaient pour les douleurs rachidiennes .

L'étude faite a TOGO entre 2001 et 2014 (21) on a colligé 234 cas de cancer de prostate et les circonstances de découverte été dominées par des troubles mictionnels associés ou non à des douleurs du rachis lombaire estimés respectivement chez 89 % et 67 % des cas.

Dans l'étude de M.BELKHAIMA (10) la plupart des patients présentaient des troubles mictionnels chez 93%, une rétention aigue des urines chez 59% des cas, des douleurs osseuses chez 20,4% des cas, une hématurie chez 18,5%,une altération de l'état général chez 20,4% des cas et 1,3% des patients ont présenté une anurie obstructive.

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

Tableau n°XVIII: Répartition des patients selon les circonstances de découverte du cancer de la prostate.

	Notre étude	M.NDOYE(20)	K. TENGUE(21)	M.BELKHAIMA (10)
Troubles mictionnels	60%	72%	89%	93%
Hématurie	10%	7,85%	22%	18,5%
Douleur osseuse	12%	31,37%	67%	20,4%
Paraplégie	7%	16,67%	7,8%	–
Altération de l'état général	10%	44.11%	20,4%	18,5%
Nodule sous-cutané	0%	–	0,4%	–

2.3. Toucher rectal

Le toucher rectal est un examen indolore et cliniquement simple (42). Il donne des informations significatives dans l'évaluation du diagnostic.

La valeur prédictive positive du toucher rectal est évaluée entre 21 et 53%. Elle dépend du degré de suspicion du cancer et l'expérience de l'examineur

Le toucher rectal anormal est une indication formelle de biopsie même si le taux de PSA est normal.

Une étude épidémiologique menée en Jamaïque entre 1989 et 1994 a montré que plus de 30% des patients présentaient une RAU, 16% avaient des métastases à l'heure du diagnostic et 15% ont eu des hématuries. Le toucher rectal était anormal chez 42% des patients (43). Au Sénégal, une étude faite à Dakar dans deux hôpitaux entre 1997 et 2002, a montré que les tumeurs localisées étaient d'une fréquence de 43,8% et sont dominées par les stades T2 (42,1%) avec 41,3% de formes avancées (T3-T4). Les métastases existaient dans 15,7% avec 78% de formes indéterminés. Les circonstances de diagnostic étaient dominées par les symptômes liés à la prostate ou au CaP représentant 49,6%. L'association symptômes et élévation du taux de PSA représentait 16,5% (44).

En France, d'après les résultats de l'enquête CCAFU-FRANCIM, près de trois-quarts des patients (73,2%) étaient symptomatiques au moment du diagnostic. Les signes présentés étaient de type uro-génital dans 90% et liés à une métastase (essentiellement osseuse) dans 4,6% des cas. Leur fréquence augmentait avec l'âge (45).

L'étude menée par K.TENGUE (Sénégal) de 2004 à 2010 (21) on a constaté au toucher rectal que la prostate était suspecte de malignité (nodulaire et/ou indurée) dans 81,9% des cas, dans l'étude M.NDOYE et M.BELKHAÏMA le toucher rectal était anormal respectivement chez 99% et 83% des cas. par ailleurs dans notre série le toucher rectal était suspect chez 134 patients soit 82,7% des cas (figure n°127).

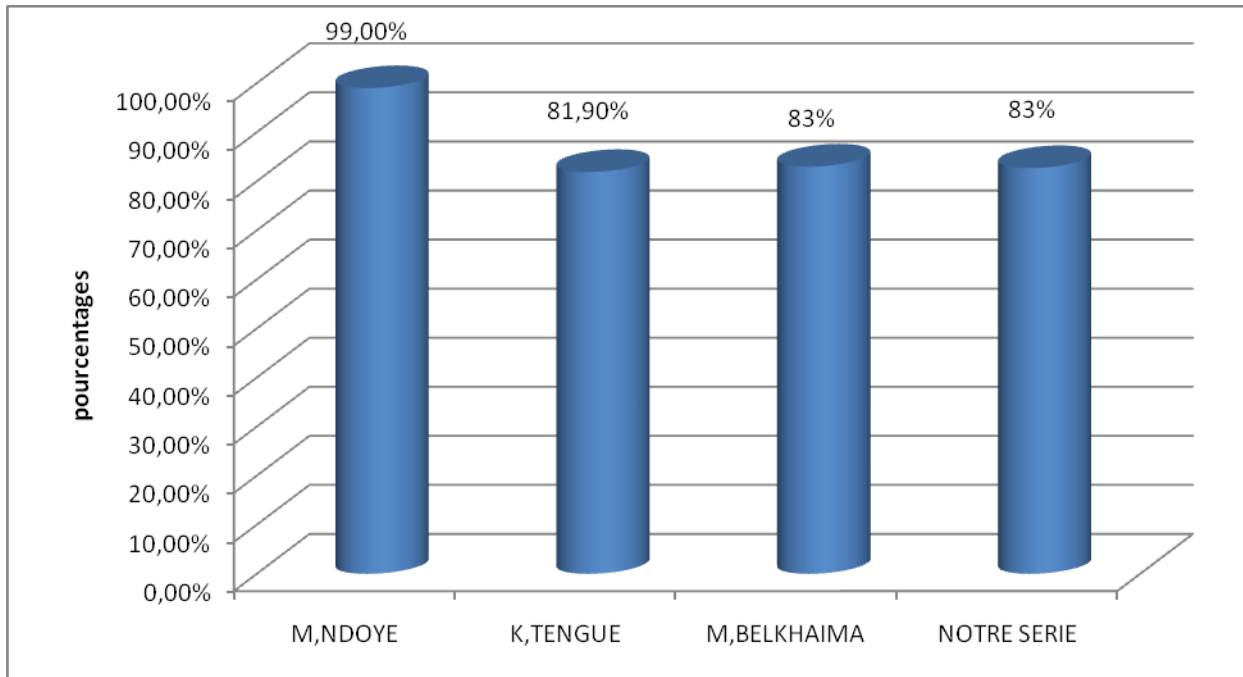


Figure n°127 : Comparaison des résultats des toucher rectaux selon les différentes études

3. Les examens paracliniques :

3.1. Bilan à visée diagnostique :

a. Bilan biologique (PSA, ProPSA et PCA3) :

▪ Dosage du PSA total sérique (PSA) :

L'antigène prostatique spécifique (PSA) est une protéine qui a été mise en évidence pour la première fois en 1971 dans le liquide séminal par Harra et Coll. C'est une glycoprotéine, de la famille des kallikréines, produite exclusivement par les cellules prostatiques (46, 47,48).

L'augmentation du PSA est possible au cours de toute pathologie prostatique : HBP, prostatite aiguë, et cancer de prostate. Par ailleurs, toute manipulation de la glande peut élever de manière transitoire le taux sérique de PSA : toucher rectale, cystoscopie, biopsie prostatique, résection endoscopique de la prostate. C'est pourquoi un délai de 8 à 10 jours est recommandé

après chaque acte susceptible de modifier le taux. Le PSA est donc spécifique de la prostate mais pas du cancer (46,48).

Deux préparations sont couramment utilisées (47):

- ◆ Le test Tandem-R : dosage radio-immunologique. Le taux normal est entre 0 et 4 ng/ml.
- ◆ Le test Pros-check : dosage immuno-enzymatique. Le taux normal est entre 0 et 2,5 ng/ml.

Le même test doit être utilisé pour le même patient.

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 an 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 écho-guidées.

À un seuil de 4ng/ml, elle est sensible dans 72.1%, spécifique dans 93.2% et sa valeur prédictive positive est de 25.1%.

Ce seuil est parfois diminué afin d'améliorer la spécificité au cancer dans certaines études.

Combinée au TR, la valeur prédictive positive est améliorée. Ainsi, quand le TR est normal, la VPP pour des concentrations de PSA inférieur à 4ng/ml, entre 4-10ng/ml et supérieur à 10ng/ml est respectivement de 9%, 37% et 48%.

Ces valeurs sont de l'ordre 27%, 67% et 85% si le toucher rectal est anormal.

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

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

Des études menées par CHEN (49) et EISNBERGER (50) ont montré des taux de PSA respectivement de 161ng/ml et 54 ng/ml.

Dans notre série le taux de PSA a pu être dosé chez tous les patients, le taux moyen de PSA total était de 189,5 ng/ml,

Quatre-vingt-cinq (n=85) de nos patients (52% des cas) avaient un taux de PSA dépassant 100 ng/ml, alors que quarante (25% des cas) l'avaient entre 50 et 100 ng/ml, vingt-huit cas (17% des cas) entre 20-50 ng/ml, six cas (4% des cas) entre 10 et 20 ng/ml et trois cas (2% des cas) entre 4 et 10ng/ml

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

Tableau n°XIX : comparaison du taux moyen de PSA selon les différentes études

	Nombre de patients	Taux moyen de PSA en ng/ml
Eisenberger(50)	206	161
CHEN(49)	105	54
M.NDOYE(20)	102	1447
K.TENGUE (34)	234	315
Notre série	162	189 ,5

▪ **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'HBP de la prostate, alors qu'un rapport de moins de 10 % est en faveur d'un CaP ou d'une prostatite.

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.

▪ **Autres marqueurs : proPSA, PCA3 et PAP**

La recherche fondamentale en clinique apporte régulièrement des pistes pour de nouveaux marqueurs du cancer de la prostate afin d'améliorer les sensibilités et spécificités du taux de PSA.

Le PCA3 est un gène non codant surexprimé par le cancer de la prostate. Il est possible de doser les ARNm du PCA3 et du PSA dans les urines après massage prostatique. Le rapport ARNm PCA3/PSA urinaire > 35 Pourrait être en faveur du cancer de la prostate.

Cela reste un examen couteux en pratique courante. Le dosage a été reconnu par la FDA comme pouvant aider le praticien à guider son indication de biopsies de la prostate. Actuellement disponible en France, son remboursement n'est pas encore d'actualité.

Un autre test évaluant des fractions du PSA dans le sang, dont le proPSA, pourrait aussi être disponible à l'avenir afin de mieux indiquer les biopsies prostatiques.

Le PAP est une substance sécrétée de façon exocrine par l'épithélium glandulaire et son rôle est de permettre la libération des métabolites nécessaires à l'activité des spermatozoïdes. A l'état normal, son taux sérique est faible, inférieure à 3 ng/ml . L'intérêt du dosage des PAP est l'existence d'une certaine corrélation entre le taux sérique et l'évolution du cancer prostatique, ce qui a permis d'en faire un marqueur tumoral.

Néanmoins, le dosage des PAP n'est pas un bon marqueur dans le diagnostic précoce d'un adénocarcinome prostatique, car les cellules adénocarcinomateuses sécrètent moins de PAP que les cellules prostatiques normales; Par contre, en présence d'un ADK, un taux élevé de PAP est le témoin d'une masse tumorale importante et doit faire craindre un stade métastatique.

b. Etude anatomopathologique des biopsies prostatiques :

Le CaP est un diagnostic anatomopathologique : les biopsies de prostate sont donc indispensables au diagnostic.

- **Indications :**

Les biopsies sont le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate (figure n°128).

Les biopsies prostatiques sont indiquées en cas d'anomalie du toucher rectal, un taux de PSA > 4ng/ml ou la présence de néoplasie intra-épithéliale de haut grade ou d'atypie lors de biopsie précédente [48, 51,52].

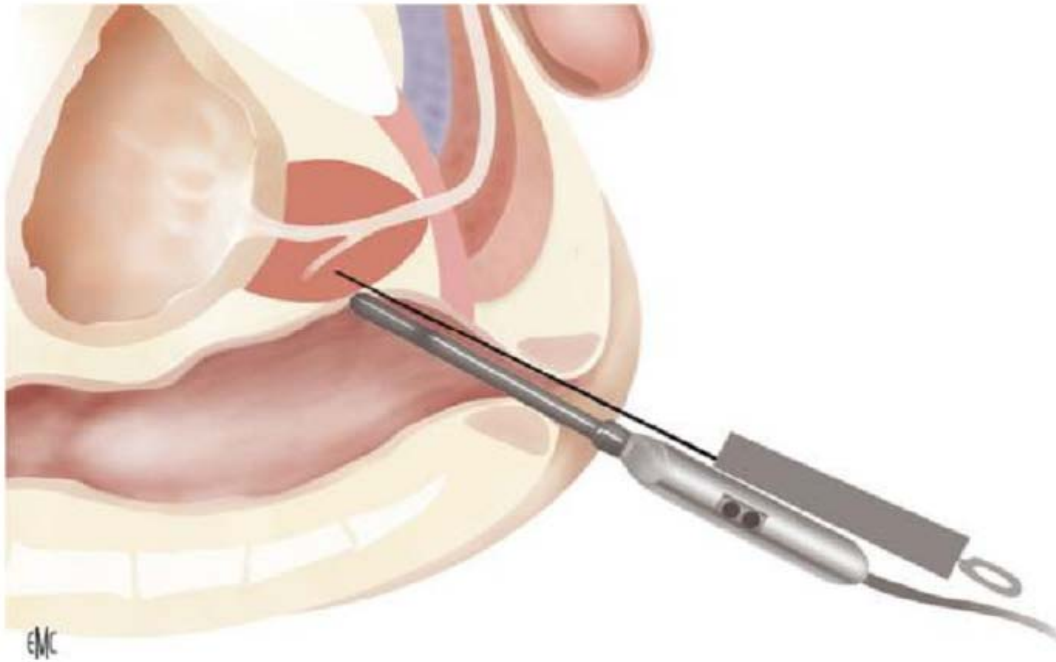


Figure n°128 : Biopsies échoguidées par voie transrectale [53]

- **Préparation du malade :**

Il est convenable d'informer le patient sur le geste et les complications possibles. Un lavement rectal et une antibioprophylaxie sont nécessaires.

Les anticoagulants ou les antiagrégants doivent être arrêtés, et une prophylaxie antioslerienne doit être instaurée chez les patients à risque.

- **Equipement :**

- * **Echographie :**

Il s'agit de moyen de guidage biopsique de référence, les sondes d'échographie utilisent des fréquences entre 5 et 10 MHz.

L'image en faveur du cancer du cancer est un nodule hypoéchogène, hypervascularisé au doppler et qui siège au niveau de la zone périphérique.

Les formes isoéchogènes existent aussi et sont généralement en rapport avec des grades histologiques plus élevés, alors que les formes hyperéchogènes sont exceptionnelles [54]

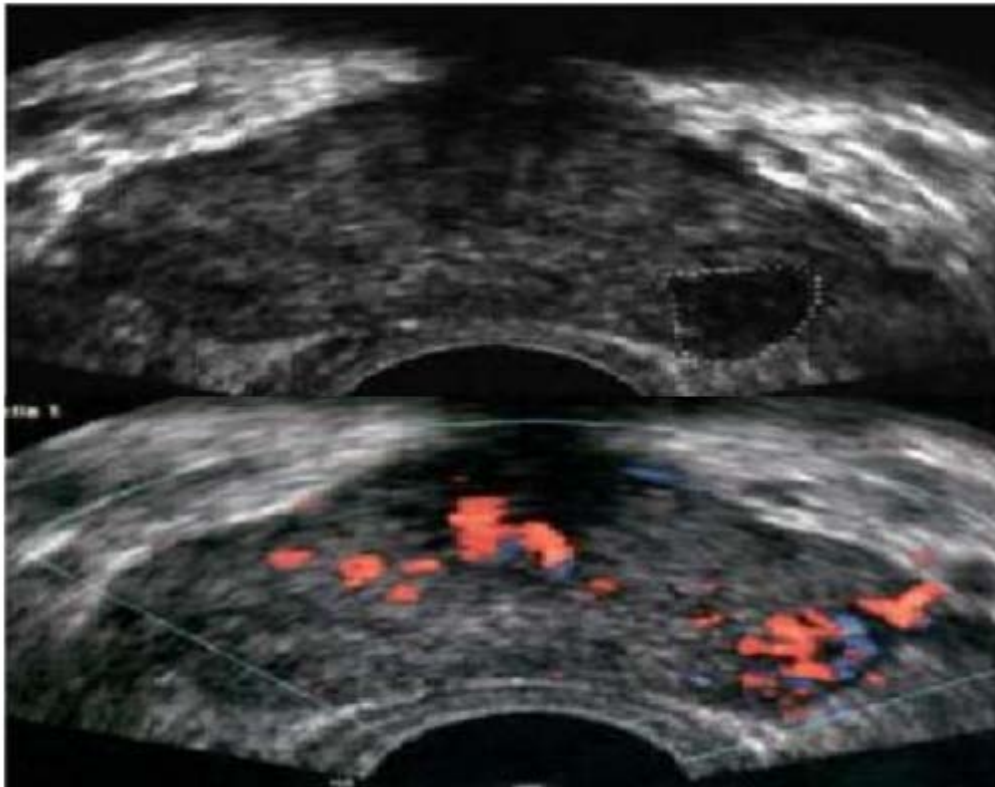


Figure n°129 : image hypoechogène prostatique hypervascularisée au doppler

La valeur prédictive positive de l'échographie seule est de 7%, et elle augmente à 62–72% si associé à un TR anormal et/ou le PSA est $> 4 \text{ ng/ml}$.

L'échographie n'est plus un moyen de diagnostic, son rôle essentiel étant l'orientation des biopsies systématisées et le repérage des zones suspectes.

*** Pistolet à biopsie :**

Muni d'une aiguille 18G, qui va pénétrer d'une longueur de 23 mm au moment du déclenchement permettant ainsi l'obtention d'une carotte de 15–18mm en théorie.

Mais il faut faire attention pour ne pas franchir l'urètre, une veine péri prostatique ou encore la base vésicale.

• Technique de l'intervention (55) :

La biopsie transrectale écho-guidée de la prostate (BP), de pratique courante, est généralement réalisée sans anesthésie [56].

Toutefois, certains auteurs ont rapporté que 65 % à 90 % des patients ressentent une gêne durant cette technique diagnostique (57). Cette gêne peut aller d'un léger inconfort à une douleur sévère accompagnée d'une diaphorèse et d'un choc vagal rendant impossible de terminer le geste [58]. Cela justifie l'usage de l'anesthésie lors de ces biopsies.

Afin de prévenir la douleur durant la biopsie prostatique, certains auteurs ont recommandé le recours à l'utilisation de gel de lidocaïne en intrarectal [59], à une sédation [60], ou à un blocage nerveux périprostatique (BNPP) au niveau de l'angle prostate-vésicules séminales de façon bilatérale [61] ou au niveau de l'apex prostatique [62,63]. Les résultats de ces différentes études ont abouti à des résultats parfois conflictuels [64]. Par ailleurs, l'injection de xylocaïne n'est pas dénuée de risques.

Une étude menée au service d'urologie du CHU Mohammed VI par le professeur S.M. Moudouni a comparé l'efficacité analgésique de l'injection de la lidocaïne au niveau des régions périprostatiques latérales et apicales par rapport à l'utilisation de gel de lidocaïne en intrarectal associée à la prise de tramadol per os et a conclu à la

supériorité de cette technique (de l'injection de la lidocaïne au niveau des régions périprostatiques) aux autres, et l'a recommandé comme technique de référence pour le contrôle de la douleur chez les patients nécessitant des biopsies prostatiques afin de diminuer la douleur et l'inconfort liés à cette technique diagnostique

**Tableau n°XX : Comparaison des scores échelle visuelle analogique (EVA)
entre les deux groupes.**

EVA	Groupes	Score moyen $\pm$ écart-type	Extrêmes	Intervalle de confiance (IC95%)	p
EVA 1	Groupe 1	2,9 $\pm$ 1,53	0–6	[2,35–3,44]	0,290
	Groupe 2	2,5 $\pm$ 1,35	0–7	[2,01–2,98]	
EVA 2	Groupe 1	5,86 $\pm$ 1,97	3–10	[5,15–6,56]	<0,001
	Groupe 2	2,5 $\pm$ 2,25	0–8	[1,69–3,30]	
EVA 3	Groupe 1	2,32 $\pm$ 1,65	0–7	[1,70–2,93]	0,002
	Groupe 2	1 $\pm$ 1,43	0–6	[0,48–1,51]	

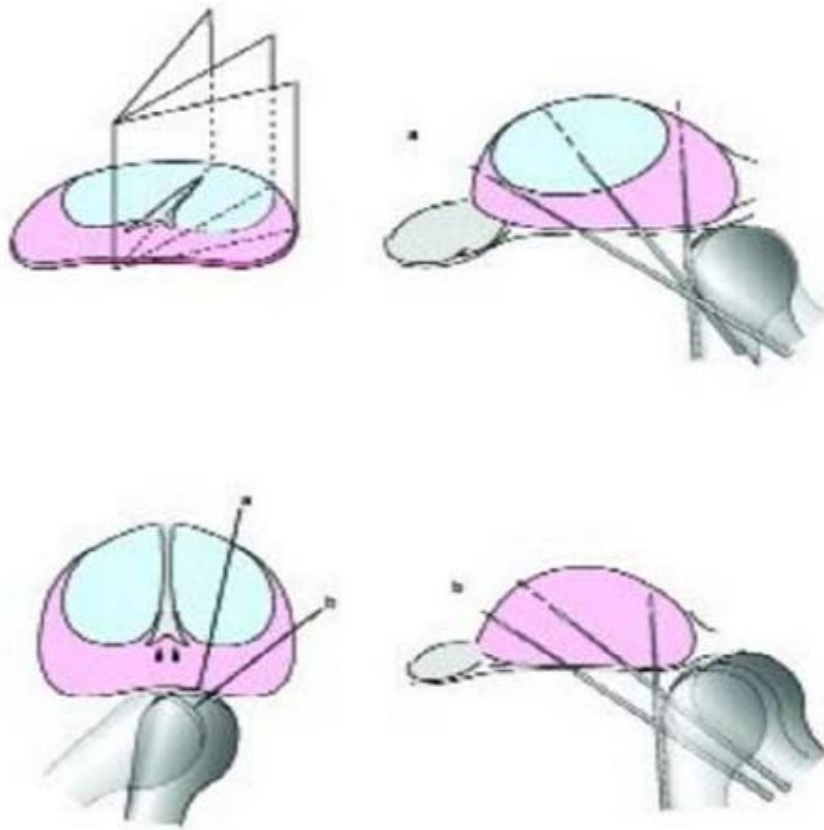


Figure n°130 : orientation des biopsies prostatique [54]

- **Complications :**

Les complications les plus graves sont infectieuses, il peut s'agir d'une prostatite aiguë accompagnée de signes généraux et de signes urinaires.

Comme il peut s'agir d'une bactériémie associée à des septicémies engageant le pronostic vital.

L'incidence de l'infection varie de 1 à 4%, mais peut être évitée par lavement rectal [65] et antibioprophylaxie [66].

Les rectorragies et/ou l'hématurie surviennent dans 50% des cas et peuvent durer de quelques heures à quelques jours, l'hémospermie quant à elle survient dans 30% à 60% des cas et dure un mois en moyenne.

Les autres complications tels que la rétention urinaire, les douleurs prolongées, la malaise vagale sont peu fréquentes.

- **Résultats anatomopathologiques :**

- Macroscopique**

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

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

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

- Microscopique**

- Le cancer de la prostate est dans 95% un adénocarcinome à degrés divers de différenciation histologique selon la classification histo-pronostique de GLEASON (annexe 2), dont le point de départ est attribué aux cellules sécrétoires des acinus prostatiques hormonosensibles, productrices de l'antigène spécifique de la prostate (68).

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

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

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

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

Dans l'étude de K.TENGUE(30) tous les cancers de prostate sont des adénocarcinomes ainsi que dans notre étude.

La comparaison du Score de Gleason entre l'étude de K.TENGUE et la nôtre est résumé dans le tableau suivant :

Tableau n°XXI: comparaison du score de Gleason entre notre étude et celle de M.NDOYE(20)

Score de Gleason	Notre étude	M.NDOYE(33)
6	20%	32.8%
7	49%	34,5%
8	24%	24,1%
9	7%	8,6%

- **Résection trans-urethrale de la prostate (RTUP):**

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% [68].

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

3.2. 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.

a. Bilan clinique :

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

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 [69].

b. 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 extraprostatique à des valeurs de $PSA > 10\text{ng/ml}$, et 20% auront des métastases ganglionnaires au-delà de 20ng/ml [70].

Ainsi dans notre étude, 79 patients au stade métastatique avaient un taux de PSA supérieur à 100 ng/ml

c. 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 [69].

d. Imagerie :

d.1. Echographie endo-rectale :

En matière d'extension extra capsulaire et aux vésicules séminales, son efficacité est identique à celle du toucher rectal, mais elle reste un excellent moyen d'exploration de l'appareil urinaire, qu'il s'agisse de l'obstruction urétrale, de l'envahissement vésical et ou urétéral.

Cet examen n'a pas été mentionné sur les dossiers médicaux de notre population.

d.2. • IRM :

***IRM pelvienne :**

Son rôle essentiel est de diagnostiquer une extension extra capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries. 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.

K.TENGUE (21) rapporte que seulement 9,1 % ont fait l'imagerie par résonnance magnétique pelvienne, dans l'étude M.NDOYE(20) 22 % ont bénéficié d'une IRM pelvienne, l'étude de M.BELKHAIMA (10) aucun patients n'a fait cet examen radiologique.

Par ailleurs dans notre série L'IRM prostatique a été faite chez 47 patients (29%). La tumeur apparaît hétérogène et en hypo signal en T2 chez 98 %.

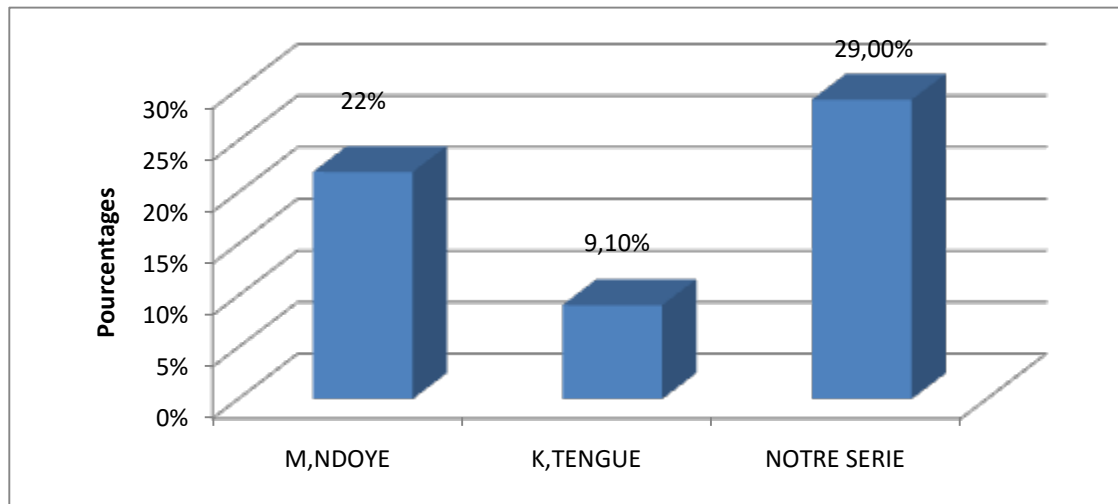


Figure n°131: Comparaison de la fréquence de réalisation de l'imagerie par résonnance magnétique pelvienne selon les différentes études



Figure n°132 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite [71]

d.3. IRM du squelette

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

En effet l'IRM est plus sensible à l'ostéoblaste 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 métastases osseuses dans 100% des cas.

Aucun patient n'a fait cet examen.

d.4. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

Elle est indiquée en cas de tumeur à haut risque, un score de Gleason élevé (8-10), PSA > 20ng/ml ou tumeur stade T3 ou T4 à l'examen clinique. Elle est utilisée pour rechercher les métastases ganglionnaires ou viscérales.

Un ganglion est suspect sur TDM dès qu'il dépasse 8 mm pour les ganglions pelviens et 10 mm pour les ganglions rétro-péritonéaux, mais nécessite une confirmation histologique, car il existe beaucoup de faux positifs.

Le scanner est aussi utilisé pour repérer des lésions retrouvées sur scintigraphie.

Dans notre série 108 patients ont fait le scanner prostatique soit 67 % des cas. Un pourcentage plus élevé que celui marqué chez M.NDOYE et BELKHAÏMA, qui ont respectivement 4,3% et 16%, par ailleurs on a réalisé le scanner chez 95% des cas dans l'étude de K.TENGUE ce chiffre est expliqué par la non disponibilité de l'imagerie par résonance magnétique.(figure n°133)

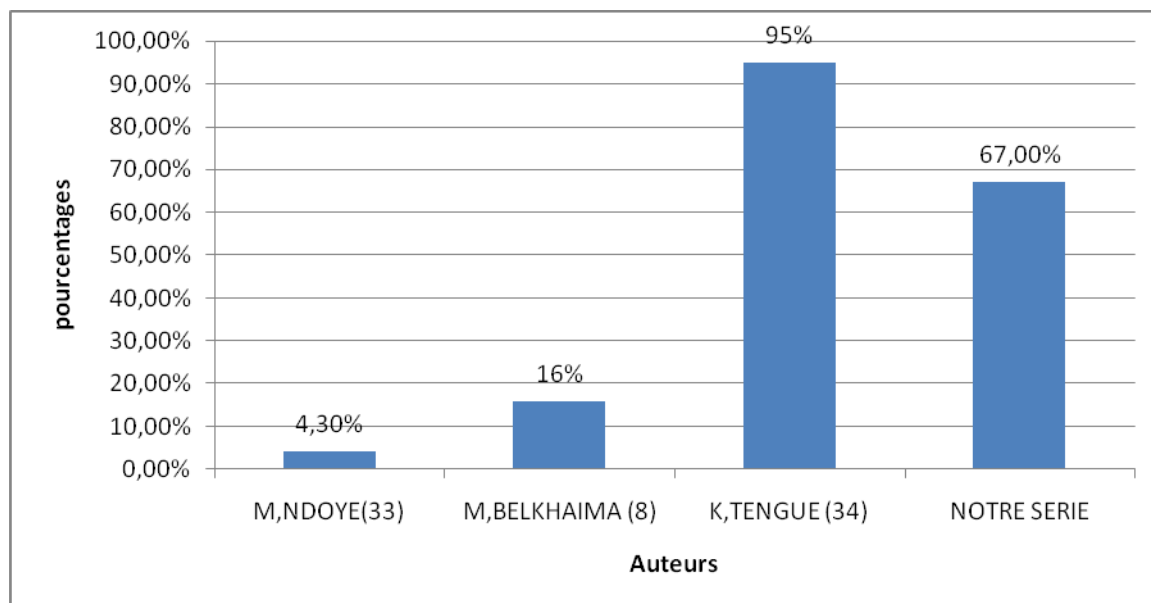


Figure n°133: Comparaison de la fréquence de réalisation de la tomodensitométrie pélvienne selon les différentes études

d.5. Scintigraphie osseuse :

C'est l'examen de référence pour rechercher des métastase osseuses, elle est indiquée chez les patients symptomatiques ou avec un taux de PSA > 10ng/ml.

En cas d'images d'hyperfixation, des radiologies standards ou des scanners doivent être demandées et doivent bénéficier d'une lecture attentive et spécialisée.

Parfois, des biopsies osseuses sont indiquées si les autres examens sont non concluants. Les localisations axiales et costales sont les plus fréquentes.

NB : La scintigraphie osseuse doit être réalisée dans le cadre du cancer de prostate de risque intermédiaire et haut risque D'Amico.

REALISATION DE L'EXAMEN

➤ Informations souhaitables pour un examen de qualité

L'interprétation de l'examen nécessite l'intégration d'un certain nombre d'informations. L'interrogatoire doit recueillir et analyser le motif de l'examen, les symptômes cliniques, les antécédents médico-chirurgicaux et les traitements susceptibles de modifier les résultats de la scintigraphie (bisphosphonates, corticothérapie, AINS, chimiothérapie, radiothérapie...). On

tiendra compte des données de l'examen clinique, des résultats des examens biologiques (inflammation, bilan phosphocalcique, marqueurs tumoraux, électrophorèse des protéines...) et des résultats des éventuels examens d'imagerie morphologique (radiographies, TDM, IRM, échographie) ou métabolique (scintigraphie osseuse, TEP). Pour le patient hospitalisé, ces informations doivent être consignées sur une fiche de prescription de scintigraphie osseuse rédigée par le service de médecine nucléaire et validée par les principaux services cliniques demandeurs.

➤ **Information et préparation du patient**

Dès la prise de rendez-vous, il est souhaitable que le patient soit informé de la durée et du déroulement de l'examen et de la possibilité de manger et de boire avant l'examen. Pour les patients externes, il leur sera demandé de prendre avec eux leur ordonnance, la lettre du médecin, leur carte vitale et de mutuelle. Ils devront emmener également les examens déjà réalisés (biologiques, radiologiques et isotopiques). Dans le service une fiche d'information et/ou un affichage dans la salle d'attente, doit être disponible. La fiche d'information peut également être accessible sur le site web du service ou de l'institution. Les patientes doivent être informées de la nécessité de signaler une grossesse, un retard de règle ou un allaitement éventuel. Le patient est informé du déroulement de l'examen en tenant compte de son problème clinique (scintigraphie en plusieurs temps, TEMP/TDM). Le médecin nucléaire doit lui expliquer l'objectif de l'examen et les bénéfices escomptés et répondre à ses questions éventuelles.

➤ **Précautions Mises en garde**

- Femme en âge de procréer : il est nécessaire de vérifier l'absence de grossesse.
- Allaitement : arrêt durant 24 heures. Pendant cette période, le lait doit être tiré et jeté.

Tableau n°XXII: Tableau résumant les principaux médicaments pouvant interférer sur la qualité de l'image scintigraphique.

Bicalutamide, œstrogènes (hormonothérapie du cancer de la prostate)	Fixation mammaire augmentée sur gynécomastie
Nifédipine	Fixation osseuse réduite
Méthotrexate	Fixation hépatique diffuse
Facteurs de croissance hématopoïétique recombinants humains	Fixation rachidienne augmentée, renforcement possible de l'activité du squelette appendiculaire
Dénosumab	Fixation osseuse réduite
Médicament susceptible d'interférer	Répercussion sur l'image
Aluminium	Fixation osseuse réduite, fixation hépatique diffuse, rétention rénale augmentée
Corticothérapie	Fixation osseuse réduite, Fixation réduite des foyers de fracture
Fer	Rétention rénale augmentée, hyperfixation aux sites d'intra-musculaires, hyperfixation hépatique diffuse
Chimiothérapie néphrotoxique	Rétention rénale augmentée
Bisphosphonates	Fixation osseuse réduite

➤ **Le radiopharmaceutique**

Caractéristiques physiques du radionucléide utilisé

Le technétium 99m décroît par transition isomérique avec une période de 6,02 heures pour donner naissance au technétium 99. Le rayonnement émis est un rayonnement gamma de 140,5 keV.

➤ **Caractéristiques des molécules vectrices utilisées**

Les molécules utilisées pour la réalisation de scintigraphies osseuses sont des bisphosphonates, l'hydroxyméthylène diphosphonate (HMDP ou HDP) et le 2,3 dicarboxypropane 1,1 diphosphonate (DPD)¹. Pharmacocinétique: après injection intraveineuse, la clairance plasmatique des bisphosphonates est de type biexponentielle liée à la captation osseuse et à

l'élimination urinaire du radiopharmaceutique. Quatre heures après injection, de l'ordre de 60% de la quantité injectée est fixée sur le squelette, 34% est éliminée par les urines, 6% reste en circulation. Mécanismes de fixation : les radiobisphosphonates injectés sont adsorbés à la surface des cristaux d'hydroxy-apatite au prorata de la vascularisation osseuse et de l'activité ostéoblastique locale.

➤ **Préparation du radiopharmaceutique**

Les deux bisphosphonates cités ci-dessus sont disponibles commercialement sous forme de flacons stériles, apyrogènes, prêts au marquage par le ^{99m}Tc. La préparation est faite conformément aux recommandations du fabricant (RCP).

➤ **Durée et conditions de conservation assurant sa stabilité**

Les flacons comportant le lyophilisat stérile, apyrogène, doivent être conservés soit entre 4 et 8°C (Osteocis®) soit à température ambiante (Teceos® , Technescan HDP®), ils sont utilisables jusqu'à la date de péremption du lot (1 à 2 ans après la date de fabrication). Après marquage

la préparation, conservée soit entre 4 et 8°C (Ostéocis® , Technescan HDP®) soit à température ambiante (Téceos®) est stable 8 heures.

➤ **Contrôle de qualité**

Il doit se conformer aux recommandations de la notice du fabricant (RCP, méthode par chromatographie sur couche mince).

Activité injectée, mode d'administration et données dosimétriques

L'activité habituellement administrée est de 8 à 10 MBq/kg chez l'adulte. Dans certains cas particuliers (obésité, maigreur extrême), l'activité injectée peut sortir des limites recommandées, mais elle doit rester le plus proche possible des limites conseillées. On peut également jouer sur la vitesse de balayage et le délai entre l'injection et l'acquisition pour optimiser les images.

Traçabilité des informations réglementaires

La traçabilité des informations suit la législation en vigueur.

➤ **Interventions**

Type d'intervention : aucune Surveillance et mesures de sécurité : aucune

➤ **Acquisition de l'examen**

• **Contrôle de qualité de la gamma-caméra**

Voir procédure et mode opératoire correspondant.

Les acquisitions planaires (précoces et tardives) et le balayage osseux corps entier sont réalisés sur une caméra dotée de collimateurs basse énergie, haute résolution à géométrie parallèle. La fenêtre spectrométrique d'acquisition est centrée sur le pic d'absorption totale du ^{99m}Tc (140 keV) et sa largeur est en général de nos jours fixée à 15% un temps d'acquisition de 3 à 5 minutes chacun et un format de 128x128 ou 256x256.

• **Acquisition des images scintigraphiques**

✓ **Acquisitions planaires et corps entier**

Arrivée vasculaire : la caméra est placée en regard de la zone à étudier. L'acquisition dynamique de 30 à 60 images, de format 64x64 ou 128x128, de 1 à 2 secondes chacune, débute dès l'injection intraveineuse du radiobisphosphonate.

Acquisitions planaires précoces et tardives : centrées sur une ou plusieurs région(s) anatomique(s), réalisant des incidences anatomiques et des incidences orthogonales. Les images précoces sont réalisées entre 1 et 10 minutes après l'injection intraveineuse du bisphosphonate marqué au ^{99m}Tc, avec un temps d'acquisition de 3 à 5 minutes chacun et un format de 128x128 ou 256x256.

Les images tardives sont habituellement acquises 2 à 5 heures après l'injection du radiobisphosphonate, en pré-temps (4-10 minutes) ou en pré-coups, avec un format 128x128 ou 256x256. En pré-coups, un minimum de 700 à 1000 000 coups pour le squelette thoracoabdomino-pelvien, 250 à 400 000 coups pour les articulations intermédiaires et le crâne et 150 à 250 000 coups pour les articulations distales est recommandé.

Un collimateur sténopéique (pinhole) peut être utilisé pour compléter l'examen par la réalisation de vues planaires localisées de haute résolution sur une zone de petite taille, chez le nourrisson et l'enfant. L'acquisition est de 50 à 100 000 coups par image. L'acquisition scintigraphique de balayage corps entier est systématique dans les indications oncologiques et également non oncologiques. En effet, elle permet de détecter des sites lésionnels cliniquement latents. Elle est recommandée y compris lorsque la scintigraphie est demandée pour une pathologie osseuse ou articulaire a priori unifocale bénigne. Habituellement, la vitesse de balayage recommandée est de 25 à 30 cm/min au temps précoce (le cas échéant) et de 10 à 15 cm/min au temps tardif, la matrice d'acquisition est au format 1024x256 ou 2048x512. Les images de balayage corps entier peuvent être traitées par un filtrage à adaptation spatiale de façon à améliorer le coefficient de variation pixel par pixel. Chez l'enfant, des clichés planaires multiples sont plus communément réalisés que le balayage corps entier. Images hypertardives : des images plus tardives, acquises entre 6 et 24 heures après injection, peuvent être utiles en cas de pathologie néphro-urologique à l'origine d'une visualisation médiocre du squelette en totalité (insuffisance rénale) ou pour une région anatomique donnée (rétention vésicale), chez les patient âgés à métabolisme osseux fréquemment ralenti et/ou perturbé (ostéoporose, ostéomalacie). Le but est ici généralement d'identifier une fissure de fatigue par insuffisance osseuses, une ostéite ou une ostéomyélite ou encore une métastase osseuse. Les images planaires ne requièrent pas de traitement particulier. Il faut noter que la visualisation attentive des images numériques acquises par les caméras informatisées actuelles permet d'explorer toute la gamme des contrastes et améliore beaucoup l'apport diagnostique de l'examen. Elle permet en outre de choisir le contraste optimum pour l'impression des images qui sont adressées au correspondant clinicien. Elles peuvent faire l'objet d'une quantification relative de l'activité de certaines zones.

- **Acquisitions TEMP et TEMP/TDM** La TEMP/TDM peut compléter l'examen corps entier. Elle précise la localisation des images anormales et amplifie le contraste. L'acquisition TEMP/TDM est réalisée avec une caméra hybride TEMP/TDM combinant une gamma-caméra et un scanner

spiralé multicoupes (actuellement, $n = 1, 2, 6$ ou 16). Le protocole d'acquisition est fonction du type de machine. En TEMP il est en général de 60 ou 64 directions de projection sur 360° , de 10 à 30 secondes chacune. La matrice d'acquisition est au format 128×128 .

Les reconstructions sont réalisées à l'aide d'un algorithme itératif OSEM (Ordered Subset Expectation Maximisation) incluant classiquement les corrections de l'atténuation et de la diffusion Compton et de nos jours, celle de la réponse spatiale du détecteur (PSF). Les paramètres utilisés varient d'un service à un autre mais ils doivent permettre d'obtenir une bonne résolution des structures dans l'image tout en modérant l'influence du bruit (présence d'un post-filtrage). Il faut typiquement de l'ordre de 3 à 5 itérations et de 8 à 10 sous-ensembles. Le post-filtrage est réalisé soit avec un filtre spatial gaussien (largeur à mi-hauteur de 4 à 10 mm), soit avec un filtre Butterworth (paramètres classiques = $10/0,5$).

Dans l'étude de CHEN(49) et EISENBERGER(50) la localisation secondaire osseuse était marquée respectivement chez 69 % et 91%, tandis que dans notre série nous avons constaté une hyperfixation osseuse chez 79 patients soit 71% des cas. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau n°XXIII : le pourcentage des métastases osseuses du cancer prostatique selon les séries.

	CHEN(39)	EISENBERGER(40)	Notre serie
Pourcentage de métastase osseuse	69%	91%	71%

✓ **Curage ganglionnaire :**

C'est une étape très importante pour apprécier l'extension du cancer et prédire un stade tumorale. Indiqué si le taux de PSA dépasse 10ng/ml , un score de Gleason >7 , une prédominance des hauts grades ou encore suspicion de tumeur localement avancé.

Il nous renseigne sur le nombre de ganglions positifs, le volume tumoral et la présence ou non d'effraction capsulaire.

La technique de ganglion sentinelle n'est pas validée dans le cancer de prostate, du fait de la grande variabilité du drainage lymphatique.

Des localisations diverses ont été décrites dans la littérature : le long de la veine iliaque externe, dans la fosse obturatrice et le long des vaisseaux iliaques internes.

De ce fait, l'optimisation des résultats nécessite un curage étendu aux trois régions, les limites de l'exérèse seront comme suit : le canal fémoral en bas, la bifurcation de l'artère iliaque commune en haut, la veine iliaque externe latéralement, et médialement ; la paroi vésicale inférieure, le fond de la fosse obturatrice et les vaisseaux iliaques internes. (Figure n°134).

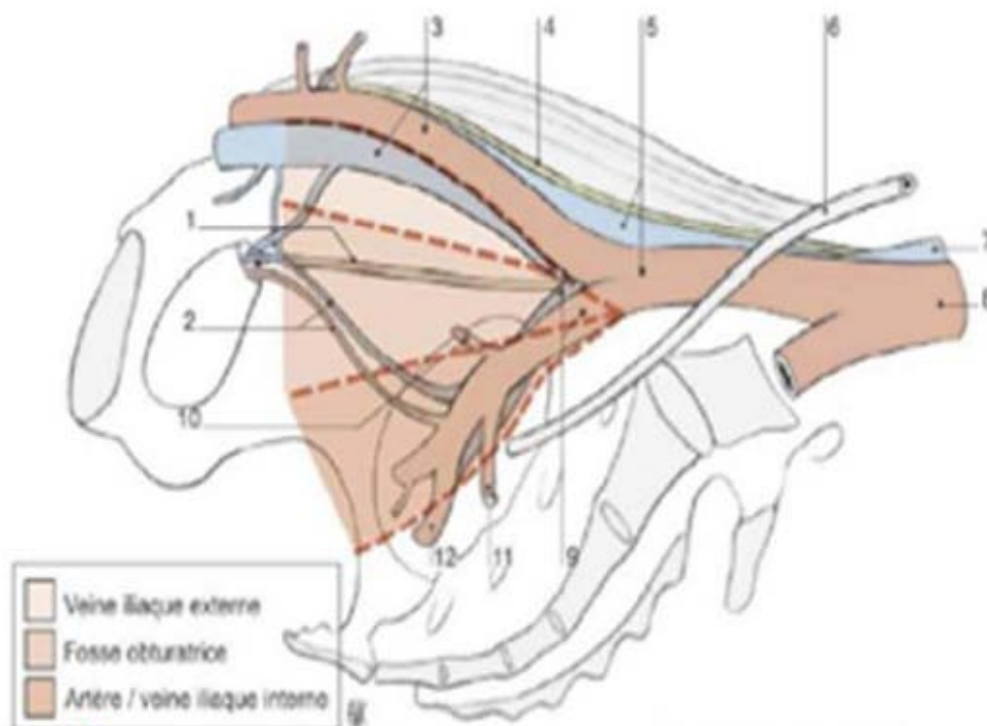


Figure n°134 :limites du curage ganglionnaire

✓ **PET-scan :**

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.

Aucun de nos patients n'a fait PET-SCAN

✓ **Autres examens :**

La fibroscopie uréthro-vésicale et l'urographie intraveineuse sont exceptionnellement demandées, leur rôle essentiel est l'exploration de l'envahissement locale en cas d'hématurie ou en cas de dilatation du haut appareil urinaire, ou encore pour faire le diagnostic différentiel avec les tumeurs urothéliales.

- * Echographie abdomino-pelvienne à la recherche d'une localisation hépatique ou d'une atteinte rénale.
- * Radiographie pulmonaire à la recherche d'éventuelles métastases pulmonaires, et fait partie du bilan systématique
- l'ODM. Elle est peu prescrite dans notre pratique à la recherche d'ostéopénie et d'ostéoporose chez une population candidate à l'hormonothérapie avec les effets délétère de cette dernière sur l'os et donc cela reste parmi les points à améliorer dans la prise en charge)
- * bilan biologique et notamment le bilan lipidique dont environ 90 % de la population de nos patients n'ont pas eu de bilan lipidique alors qu'ils sont candidats à une hormonothérapie pourvoyeuse de complications métaboliques (dyslipidémie)

➤ **Stadification tumorale :**

Le cancer de la prostate peut être :

- ❖ Localisé ou intracapsulaire : au stade initial, les lésions intraglandulaires cancéreuses ou néoplasies intraépithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique ;
- ❖ Non localisé ou extracapsulaire : 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) » [72].
- ❖ 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) [73].

- **Classification TNM 2010 (non modifiée en 2015) [75]**

- ❖ Classification clinique :

- T : Tumeur primitive
- T0 : Absence de tumeur
- T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
 - T1a < 5 % du tissu réséqué* et score de Gleason 6
 - T1b > 5 % du tissu réséqué¹ et/ou score de Gleason 7
 - T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
- T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - T2c : Atteinte des deux lobes
- T3 : Extension au-delà de la capsule
 - T3a : Extension extra-capsulaire
 - T3b : Extension aux vésicules séminales
- T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
- N : Ganglions régionaux
- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : Absence de métastase ganglionnaire
- N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
- N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm
- M : Métastases à distance
- M0 : Absence de métastases à distance
- M1 : Métastases à distance
 - M1a : Ganglions non régionaux
 - M1b : Os
 - M1c : Autres sites

- **Classification anatomopathologique (pTNM):**

- pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie
- 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 au-delà de la capsule
 - T3a : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical
 - T3b : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
 - T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne).

- **Reliquat tumoral post-opératoire (R) :**

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

- Rx : non évalué
- 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

- **Classification de D'Amico :**

Afin de mieux guider la prise en charge, D'Amico a proposé de classer les cancers en trois groupes en fonction de leur risque de progression :

Tableau n°XXIV : Classification de D'Amico

CLASSIFICATION DES CANCERS PROSTATIQUES SELON LE RISQUE DE PROGRESSION D'APRÈS D'AMICO			
	Faible risque (a)	Risque intermédiaire	Haut risque (b)
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c -T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou ≥ 8
PSA sérique (ng/mL)	et < 10	ou >10 et <20	ou > 20

À noter qu'il suffit d'avoir un paramètre pour appartenir au groupe, et que les tumeurs à score de Gleason 4+3, à la différence de celle 3+4, appartiennent au groupe à haut risque.

V. Prise en charge thérapeutique

Dans notre série la répartition des patients selon le traitement reçu était comme suivant : 32 patients ont eu un traitement curatif soit 20%, les métastases sont déjà présents chez 160 patients soit 80 % des cas et chez qui on a opté pour un traitement à visée palliatif.

La prostatectomie a été faite chez 5 patients

La radio-hormonothérapie a été notée chez 27 patients.

La chirurgie palliative a été choisie chez 80 patients

L'hormonothérapie médicale à visée palliative a été prescrite chez 60 cas 46,11 % des cas

Dans notre série 73 patients ont eu une radiothérapie réparti comme suivants :

- 27 patients ont eu une radiothérapie curative (conformationnelle 3D) soit 75% des cas (soit exclusive (31 cas) en association avec l'hormonothérapie.
- 4 patients ont eu une radiothérapie de rattrapage.
- 42 patients ont eu radiothérapie palliative soit 20% des cas.

1. Cancer de la prostate localement avancé (CPLA)

La définition habituelle du CPLA comprend les tumeurs qui ont envahi les tissus périprostatiques à travers la capsule, les vésicules séminales, l'urètre et le col vésical sans envahissement ganglionnaire ou métastases à distance identifiées (T3–T4 N0 M0) (75).

Sous l'appellation de CPLA, sont comprises des tumeurs hétérogènes se situant entre les tumeurs localisées et les tumeurs métastatiques, dont le risque d'atteinte ganglionnaire varie de 30 à 50 % et le risque de progression vers un stade métastatique est de l'ordre de 40 % à cinq ans et de 65 % à dix ans [86].

1.1. Modalités thérapeutiques

Le traitement du cancer de la prostate localement avancé (CPLA) est complexe et la stratégie optimale reste à définir clairement pour toutes les situations. Une des raisons principales en est la grande hétérogénéité des tumeurs classées T3–T4 caractérisées par l'extension de la maladie au-delà de la capsule prostatique. [77–80].

Le but du traitement du CPLA comprend la prolongation de la survie qui est conditionnée par le contrôle local et le risque métastatique à distance. Le contrôle local est d'autant plus déterminant que le volume tumoral est important et que le risque métastatique ganglionnaire et à distance est plus faible (absence de grade 4 prédominant, absence d'atteinte des vésicules séminales). Les patients présentant un CPLA ont un risque plus élevé de décès spécifique imputable à la récurrence de la tumeur qu'à une autre cause [81].

Le traitement local le plus souvent réalisé pour le CPLA est l'association de la radiothérapie externe et d'une hormonothérapie de longue durée.

La PT seule ou entrant dans le cadre d'un traitement combiné est assez rarement réalisée dans cette indication. La raison principale en est le manque d'arguments tranchants en termes de survie par rapport aux alternatives non chirurgicales. Cependant, actuellement, on est entrain de vivre un certain changement de paradigme en faveur d'un traitement chirurgical de

plus en plus plus agressif visant à éradiquer la tumeur même si elle est considérée localement avancée et bien entendu entre des mains entraînées et dans de grands centres qui ont réussi à accumuler une grande expérience de prostatectomie radicale

a. Abstention thérapeutique (Watchfull Waiting)

Cette méthode consiste à ne proposer aucune thérapie et à repousser tous traitements au moment de l'apparition des symptômes. Cette méthode ne s'applique chez des patients asymptomatiques avec des tumeurs très différenciées et une espérance de vie supérieure à 10 ans.

b. Prostatectomie totale (PT)

Le rationnel pour la chirurgie des CPLA repose sur trois arguments [82] :

- elle permet un excellent contrôle local de la tumeur primitive ;
- elle définit l'extension de la maladie permettant de guider les thérapeutiques complémentaires ;
- elle enlève les sources de production du PSA notamment l' HBP souvent associée, permettant ainsi d'identifier rapidement la récurrence biologique et d'entreprendre rapidement le traitement de rattrapage.

Jusqu'à récemment, la PT seule n'était pas un traitement adapté pour guérir un CPLA du fait du volume tumoral et de l'incidence élevée de l'atteinte ganglionnaire pelvienne. Quelques séries ont rapporté de faibles taux de survie à long terme avec un risque de récurrence biochimique à cinq ans de l'ordre de 70 % [83, 84,85].

Cependant, la PT seule peut être réalisée dans **des cas très sélectionnés de stade cT3a avec un score de Gleason inférieur à 8 sur les biopsies et une valeur initiale de PSA inférieur à 15ng/ml chez des patients jeunes en bonne santé et/ou en cas de symptômes obstructifs urinaires associés [80,81,83,84].**



Figure n°135: Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale

b.1. Particularités de la prostatectomie radicale dans la forme localement avancé :

L'opération d'une tumeur localement avancée consiste en une résection radicale plus étendue, avec un curage ganglionnaire qui inclut également la chaîne iliaque interne, externe et commune.

Le curage ganglionnaire est part entière de l'approche chirurgicale dans la tumeur localement avancée, puisqu'il y a un plus haut risque d'invasion ganglionnaire. La lymphadénectomie ilio-pelvienne 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 [86]. 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 [87].

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 [88].

- **Technique chirurgicale**

- ❖ **Voie d'abord**

Sur une série de 2371 patients pT3, Stamey et al. ont montré la présence de marges positives (MCP) à l'apex dans respectivement 9,3 % ; 8,6 % et 9,4 % pour la voie ouverte rétro-pubienne, robot-assistée ou coelioscopique [90].

En revanche, en situation postéro-latérale, le taux de marge est plus fréquent par voie laparoscopique (8,8 % contre 4,3 et 3,4 pour les voies ouvertes rétro-pubiennes ou robot-assistée). Au niveau du col, les MCP sont présentes dans 12-19% des séries laparoscopiques. Elles sont cependant exceptionnellement isolées (1 %) et témoignent en général d'un volume tumoral important [90].

Elles sont le plus souvent corrélées à des facteurs de mauvais pronostic comme l'atteinte des VS ou lymphatiques qui vont influencer sur l'évolution inéluctable post-opératoire et le pronostic ultérieure de la maladie [91].

La conservation du col ne semble donc pas induire un risque supplémentaire.

En coelioscopie ou ciel ouvert, chaque technique a donc des limites et risques spécifiques et un maximum de prudence est recommandé pour chaque technique.

La dissection minutieuse extra-fasciale devrait théoriquement prendre en compte la localisation de la tumeur sur les biopsies.

La PT par voie rétro-pubienne reste la technique de référence utilisée dans la majorité des séries publiées

- **précautions communes pour toute voie d'abord pour prévenir la survenue de MCP**

La technique a été décrite par Stamey puis reprise par Alsikafi.

- o ouverture large du fascia endopelvien préservant le feuillet viscéral
- o section profonde des ligaments puboprostatiques et des piliers de Müller
- o section urétrale à 2-3 mm de l'apex
- o section du muscle recto-urétral

- o ablation des tissus graisseux péri-uréthraux et du fascia périprostatique (dissection extra-fasciale)
- o ligature basse du pédicule prostatique supérieur
- o repérage des uretères (si besoin)
- o pas de conservation du col vésical ni des nerfs érecteurs surtout pour les tumeurs à haut risque de D'Amico.

- **Excision large des bandelettes**

L'excision large des bandelettes neuro-vasculaires étudiée dans les années 90 par Catalona, avait montré que tous les patients avec extension extra capsulaire dans la région des bandelettes avaient des marges d'exérèse positives en cas de préservation de celles-ci [92]. De même, Smith a rapporté une diminution de 18 % de la positivité des marges après excision large des bandelettes chez les malades à risque intermédiaire de D'Amico [93].

Sur une série ancienne du JHMI de Baltimore, le sacrifice des bandelettes neuro-vasculaires réduisait les marges positives de 25 à 38 %.

La conservation nerveuse unilatérale ou bilatérale doit rester exceptionnelle dans la chirurgie du CPLA, car elle majore le risque de limites chirurgicales positives et d'exérèse incomplète de la tumeur [94]. Cependant, la conservation nerveuse est faisable chez les patients jeunes hypersélectionnés désireux de conserver la fonction érectile et présentant une tumeur classée T3a de petit volume avec des critères pronostiques peu agressifs :

- ❖ PSA inférieur à 15ng/ml ;
- ❖ Tumeur unilatérale au TR et sur les biopsies inférieures à 50 % biopsies positives ;
- ❖ pas de grade 4 ;
- ❖ Aspect de T3a en IRM

- **Dissection de l'apex et du col**

KARAKIEWICZ (EAU 2014) ont précisé que la différence entre la section au raz de l'apex vs la section au bec prostatique à 3mm à l'apex «étaient accompagnées respectivement des taux de MCP suivants : 25% vs 11% en sectionnant le Santorini entre 10 et 15 mm de l'apex prostatique, l'urètre à 3 mm et le muscle rectourétral ont un taux de marges positives de 11 % avec cependant encore 25 % des marges positives à l'apex [95].

Soulié et al dans une série rétrospective de 2212 prostatectomies radicales ont « élargi » la dissection à l'apex et le sacrifice des deux bandelettes leur permettaient d'avoir un taux de marges positives qui passe de 23 à 10,5 % [96].

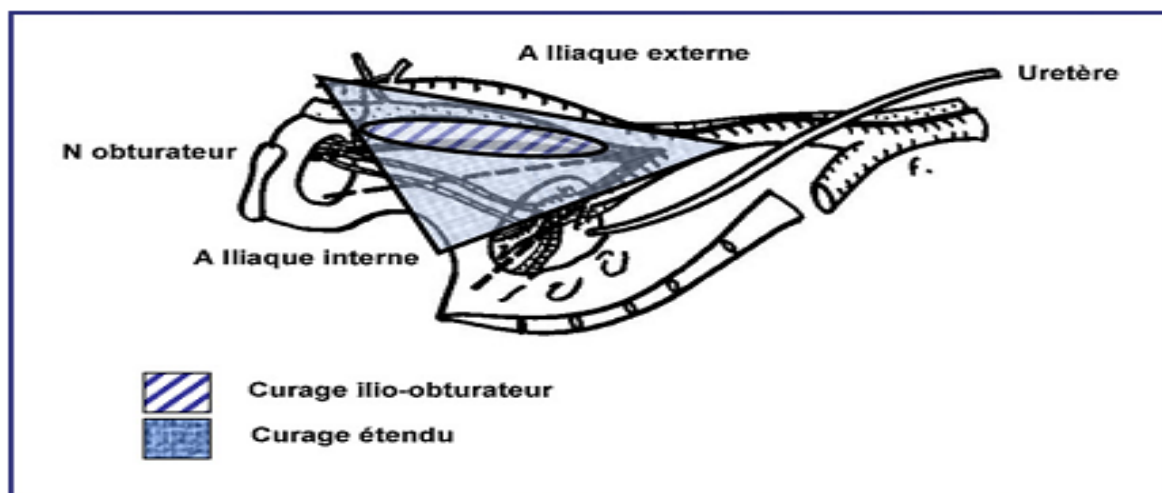


Figure n °136 Limites anatomiques du curage ganglionnaire

- **Opérateur**

Intuitivement, l'expérience du chirurgien est un facteur à prendre en compte dans les résultats de la chirurgie carcinologique et cela a été démontré depuis la nuit des temps pour le traitement radical des cancers de l'oesophage, du pancréas, du côlon et du sein. Sur 10 737 prostatectomies radicales réalisées entre 1992 et 2006, Catalona et al. ont montré que les suites chirurgicales notamment le taux de MCP dans le cancer de la prostate étaient les meilleures avec l'expérience. Ceci est vérifiable dans notre modeste série. Ce facteur « Learning curve » a été évoqué dans l'AUA et EAU depuis 2012 à 2014.

Cependant, il n'y a pas de corrélation entre le taux de MCP et le nombre de PR réalisées et des variations interindividuelles persistent même pour une activité soutenue (> 20 prostatectomies radicales/an) [97, 98].

A expérience égale, les variations peuvent être expliquées les difficultés opératoires les remaniements de la loge prostatique induits par les biopsies répétées ainsi que par le volume et l'étendue de la tumeur ainsi que son stade d'emblée extra-capsulaire.

L'expérience de l'équipe chirurgicale est un facteur important, et il a été démontré que le gain d'expérience résulte en une diminution du nombre d'atteintes des marges de résection. De même, avec une grande expérience, la morbidité post-opératoire diminue et de meilleurs résultats fonctionnels sont obtenus [99]

b.2. Résultats de la chirurgie des CPLA

• Résultats carcinologiques

Les résultats carcinologiques de la prostatectomie totale pour stade T3 (Tableau n°25) rapportés dans la littérature sont hétérogènes car les séries sont anciennes, rétrospectives et monocentriques. Il n'est pas toujours précisé si un traitement adjuvant ou de rattrapage par radiothérapie et/ou hormonothérapie a été réalisé. Cependant, une compilation de huit séries internationales a montré une survie globale à 5 ans de 64 à 86 % et à 10 ans de 36 à 70 %, une survie spécifique à 5 ans de 83 à 92% et à 10 ans de 72 à 82 % [100]

Dans une autre série de tumeurs cT3 traités par hormonothérapie, une PT préalable était associée à une diminution significative du risque de décès par cancer de la prostate comparativement aux patients qui n'avaient pas eu de PT [111]. Les plus récentes séries de patients sélectionnés et traités par PT pour un CPLA ont montré des taux de survie peu différents de ceux obtenus par l'association hormono-radiothérapie qui est le traitement le plus communément réalisé à ce stade de la maladie.

Dans ces séries de patients sélectionnés, la survie spécifique rapportée après PT variait respectivement de 85 à 99 % à cinq ans, de 72 à 92 % à dix ans et de 76 à 84 % à 15ans [80,

81,102,103]. Dans l'essai EORTC 22863 de Bolla, la radiothérapie associée à une hormonothérapie de trois ans améliorait les taux de survie sans récurrence clinique de 74 % versus 40 % et les taux de survie globale de 78 % versus 62 % avec un suivi moyen de 5,5ans [104].

Finalement, Johnstone et al. ont étudié les données du programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) entre 1995 et 2001, concernant 1093 patients atteints d'un cancer classé cT4. Ils ont constaté un meilleur taux de survie, supérieur avec la chirurgie qu'avec la radiothérapie exclusive ou un traitement hormonal. La survie moyenne était comparable à celle obtenue avec la radiothérapie en combinaison avec un traitement hormonal. Néanmoins, les taux de survies étaient les meilleurs dans le groupe qui avait eu une prostatectomie radicale [105].

En conclusion, le taux de survie cancer spécifique, après prostatectomie radicale pour un cancer classé cT3 est à cinq ans de 85 – 100 % et à dix ans de 57–72 %. Les taux de survie globale sont à cinq et à dix ans au-delà de respectivement 75 et 60 %.

Dans tous ces rapports sur la prostatectomie radicale, l'occurrence de complications était limitée. La plupart des auteurs ont trouvé que les complications n'étaient pas plus importantes que celles rencontrées dans les séries de prostatectomie radicale pour le cancer localisé.

Tableau n°XXV: Résultats pathologiques de la prostatectomie totale dans le stade cT3

	<i>n</i>	pT2 (%)	pN+ (%)	VS+ (%)	Ma+ (%)	Tt Adj (%)
Lerner SE (15)	812	17	33	18	–	50
Gerber GS (13)	298	9	31	11	–	40
Van den Ouden D (10)	83	18	12	40	66	0
Van Poppel H (7)	158	13	11	16	60	30
Ward JF (3)	842	27	27	–	56	76
Carver BS (5)	176	30	19	34	30	36
Résultats carcinologiques dans le stade cT3a – 47 patients de Van Poppel (7)						
pN+ : 10%						
VS+ : 6%						
Ma+ : 53%						

- **Résultats fonctionnels**

Avec l'amélioration des techniques chirurgicales incluant la voie d'abord laparoscopique, les taux de complications de la PT pour les tumeurs à haut risque sont semblables à ceux de la PT pour des tumeurs moins évoluées, mis à part les séquelles sexuelles [79,81]. Les complications postopératoires les plus fréquentes sont l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile, qui apparaissent immédiatement après la chirurgie et s'améliorent avec le temps [80,94]. L'évaluation rigoureuse préalable des patients, l'expertise opératoire et le volume chirurgical en cancérologie sont des facteurs qui interviennent dans la réduction de la morbidité et l'amélioration des résultats carcinologiques et fonctionnels [79,80].

- **Recommandations**

Les recommandations de l'European Urological Association (EAU) pour le cancer de la prostate statuent que la PT est envisageable chez des patients jeunes présentant un CPLA avec les paramètres suivants : PSA inférieur à 20ng/ml, inférieure ou égale à T3a et score de Gleason des biopsies inférieur ou égal à 8 [107]. Les recommandations de l'Association française d'urologie (AFU) sont plus restrictives sur les paramètres : cT3a, PSA inférieur à 10-15ng/ml, score de Gleason inférieur ou égal à 7, N0 (niveau de preuve II) [108].

1.2. Traitement multimodal

Vu que la prostatectomie radicale exclusive ne résultera pas en une guérison définitive dans un nombre substantiel de patients, l'application de traitement adjuvant ou de sauvetage soit par irradiation ou par hormones est à considérer. Ce sont essentiellement les résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire et la valeur du PSA postopératoire qui vont guider la stratégie des traitements adjuvants ou de rattrapage, décidée en RCPO.

a. Hormonothérapie néoadjuvante

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 [109].

b. Radiothérapie adjuvante et de rattrapage

Trois essais randomisés majeurs ont montré que la radiothérapie adjuvante à la dose de 60 à 65 Gy permettait de prévenir ou de différer la récurrence biochimique et clinique : EORTC 22911, SWOG S8794 et ARO 96-02, avec un bénéfice sur la survie globale et la survie sans métastases démontré dans l'essai du SWOG S8794 [110,111,112].

Pour les patients 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.

Dans le cas d'une récurrence locale après PT, la radiothérapie de rattrapage est une option efficace pour améliorer le contrôle local et la survie sans récurrence clinique. Il est admis que la radiothérapie doit être réalisée avant que le PSA à la récurrence n'atteigne 0,5 ng/ml [107,113].

c. Hormonothérapie adjuvante

Le traitement hormonal adjuvant à la chirurgie est surtout indiqué en cas de score de Gleason > 7, de stade pT3b ou pN1 [114]

- Les bénéfices de cette option sont cependant controversés. Des études randomisées utilisant l'hormonothérapie adjuvante ont montré un bénéfice sur la progression biologique et la survie [115, 116]
- L'étude de Messing réactualisée pour l'ASCO 2004 (recul de 10 ans) a confirmé le bénéfice en survie globale (72,5 % versus 49 %) et spécifique (87,2 % versus 56,9 %) de l'hormonothérapie immédiate (réalisée dans les 3 mois) versus différée (à l'apparition des métastases) en cas d'atteinte ganglionnaire chez des patients prostatectomisés [117, 118]

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

- L'étude Early Prostate Cancer (EPC) a regroupé trois études randomisées américaines et européennes comparant bicalutamide 150 mg versus placebo dans les tumeurs localisées ou localement avancées (T1b-T4 Nx) traitées par prostatectomie totale, radiothérapie externe ou surveillance. Le risque de progression biochimique et clinique dans le groupe PT pour PCLA était réduit de 25 % avec un suivi moyen de 7,4ans, mais sans impact sur la survie globale [119].
- 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 [120].
- 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 [121].
- Récemment, le SWOG a rapporté la plus large expérience d'hormonothérapie adjuvante à la chirurgie chez des patients à haut risque [122]. 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.

d. Hormonothérapie combinée à une radiothérapie

Une étude du RTOG (RTOG 85-31) a montré l'intérêt de combiner hormonothérapie et radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule comme traitement adjuvant après chirurgie pour les patients pT3a à haut risque [123]

e. Chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante

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 [124].

f. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé après prostatectomie totale

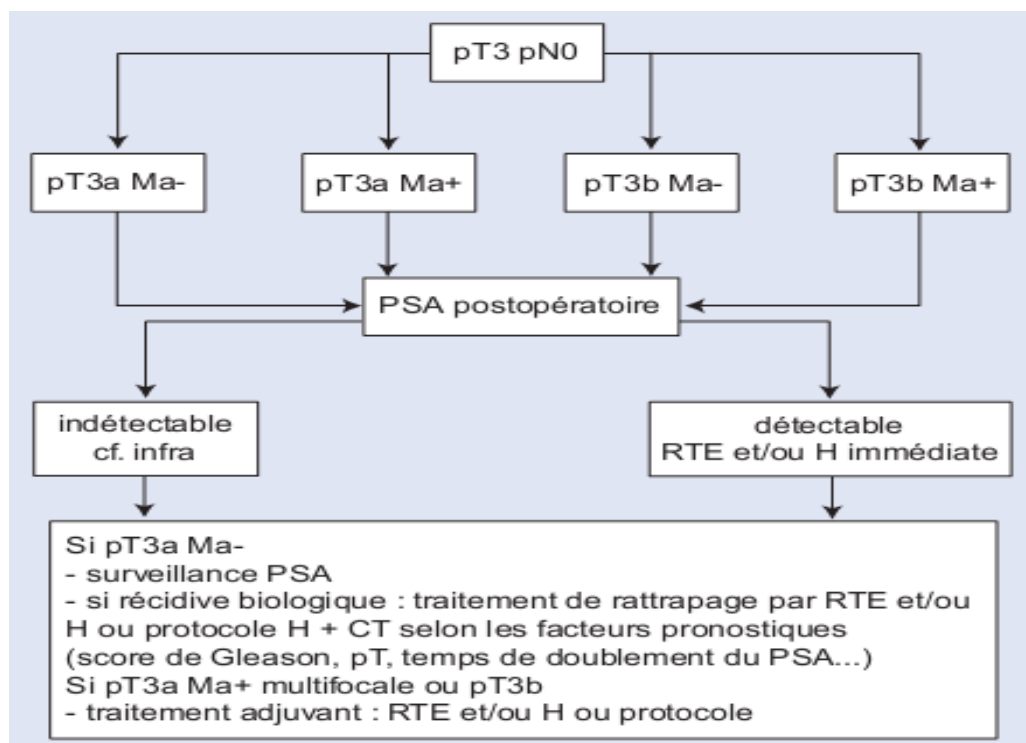


Figure n°137 : Arbre décisionnel. Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate de stade pT3 après prostatectomie totale. RTE : radiothérapie ; H : hormonothérapie ; CT : chimiothérapie systémique.

f.1.L'association radiothérapie-hormonothérapie

C'est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées, chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans [114].

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'hormono-radiothérapie comme un standard thérapeutique dans cette indication (Tableaux 2 et 3) [125]. 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 [126] et de l'EORTC [127] étaient celui d'un traitement adjuvant visant à lutter contre la maladie générale, alors que celui de RTOG 86-10 [128] 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.

**Tableau n° XXVI: Principaux essais validant le concept d'hormonothérapie
des cancers prostatiques localement avancés**

Tableau 2 Principaux essais validant le concept d'hormonoradiothérapie des cancers prostatiques localement avancés.				
	RTOG 85-31	RTOG 86-10	EORTC	TTROG 96-01
Population	T3 et/ou cN+/pN+ Patients pT3a/pT3b après prostatectomie (#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
RT : radiothérapie ; TR : toucher rectal.				

**Tableau n° XXVII : Résultats des principaux essais comparant hormonothérapie
contre radiothérapie exclusive dans les cancers localement avancés**

Tableau 3 Résultats des principaux essais comparant hormonoradiothérapie contre radiothérapie exclusive dans les cancers de prostate localement avancés.				
	RTOG 85-31	RTOG 86-10	EORTC	TTROG ^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 prostatectomisés ; 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).				

f.2.hormonothérapie exclusive

Un premier large essai a comparé l'association combinée radiothérapie-hormonothérapie à une hormonothérapie seule [129]. 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 (Tableau28)

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 [130], l'autre française [131], 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.

Tableau n° XXVIII :Résultats à dix ans de l'essai scandinave comparant une hormonothérapie seule à une association radio-hormonothérapie

Tableau 4 Résultats à dix ans de l'essai scandinave comparant une hormonothérapie seule à une association radiothérapie-hormonothérapie.			
	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

- **Durée de l'hormonothérapie**

Deux essais (Tableau 39) ont pour l'instant comparé directement une hormonothérapie longue (deux ou trois ans) et une hormonothérapie courte (quatre ou six mois). L'essai de 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) [132]. 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 22961 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) [133]. 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.

Tableau n° XXIX : Résultats des essais RTOG 92-02 ET EORTC 22961 comparant une hormonothérapie courte à une hormonothérapie longue

Tableau 5 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.						
	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.						

- **Types d'hormonothérapies**

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 [134]. 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.

2. Cancer de la prostate métastatique

Le blocage hormonal (castration chirurgicale ou chimique) représente le traitement de référence du cancer de prostate métastatique (TxNxM1) depuis de nombreuses années (Huggins, 1941). La durée de réponse, à la mise en route d'une hormonothérapie, peut varier de 24 mois à 36 mois (Crawford, 1989).

L'hormonothérapie chez les patients symptomatiques diminue rapidement les symptômes douloureux d'origine osseuse et réduit le risque immédiat de complications sévères (compression médullaire fracture, obstruction urétérale). La réponse clinique obtenue à l'introduction d'une hormonothérapie est en général associée à une chute rapide du taux de PSA à un, trois et six mois. La réponse thérapeutique et biochimique est fonction de l'hormonosensibilité de la tumeur.

Il existe différentes formes d'hormonothérapie de première ligne en phase métastatique osseuse d'un cancer de prostate.

L'orchidectomie bilatérale reste mal acceptée psychologiquement et la castration chimique par des analogues de la LHRH est de plus en plus utilisée. Ce traitement est souvent mieux accepté, les effets secondaires peuvent être diminués lors de l'arrêt du traitement.

Afin de limiter l'augmentation initiale de testostéronémie, induite par la première injection d'analogues de la LHRH, un antiandrogène est associé en début traitement pour limiter cet effet de flare-up. Le blocage hormonal complet, qui associe de manière prolongée les antiandrogènes aux analogues de la LHRH, n'a pas montré sa supériorité par rapport à la castration par analogues seuls. Ce traitement combiné reste utilisé dans certaines indications. L'utilisation en monothérapie d'un antiandrogène non stéroïdien reste limitée à des patients ayant une lésion métastatique peu évoluée qui désirent garder leur capacité sexuelle [135].

Après une phase de réponse thérapeutique, la plupart des patients présentent, avant la recrudescence des douleurs, une élévation isolée du taux de PSA. Cet échappement biochimique traduit la reprise de la maladie et la moins bonne efficacité du traitement. Il correspond au début de la phase d'hormono-résistance. Cet échappement biochimique peut répondre à des modifications du traitement hormonal : adjonction d'un antiandrogène aux analogues de la LHRH, retrait de celui-ci en cas de blocage hormonal complet, substitution des antiandrogènes, utilisation de traitements hormonaux de deuxième ligne. La réponse biochimique à ces modifications thérapeutiques est en général brève entre quatre et six mois.

La phase d'hormono-résistance se caractérise par la progression du taux de PSA, alors que le taux de testostéronémie est effondré. Cette évolution inexorable malgré les manipulations hormonales, confirmée sur plusieurs dosages, précède en général la progression des lésions osseuses connues et la réapparition de nouvelles douleurs.

DEVELOPMENT OF HORMONAL THERAPY OF PROSTATE CANCER

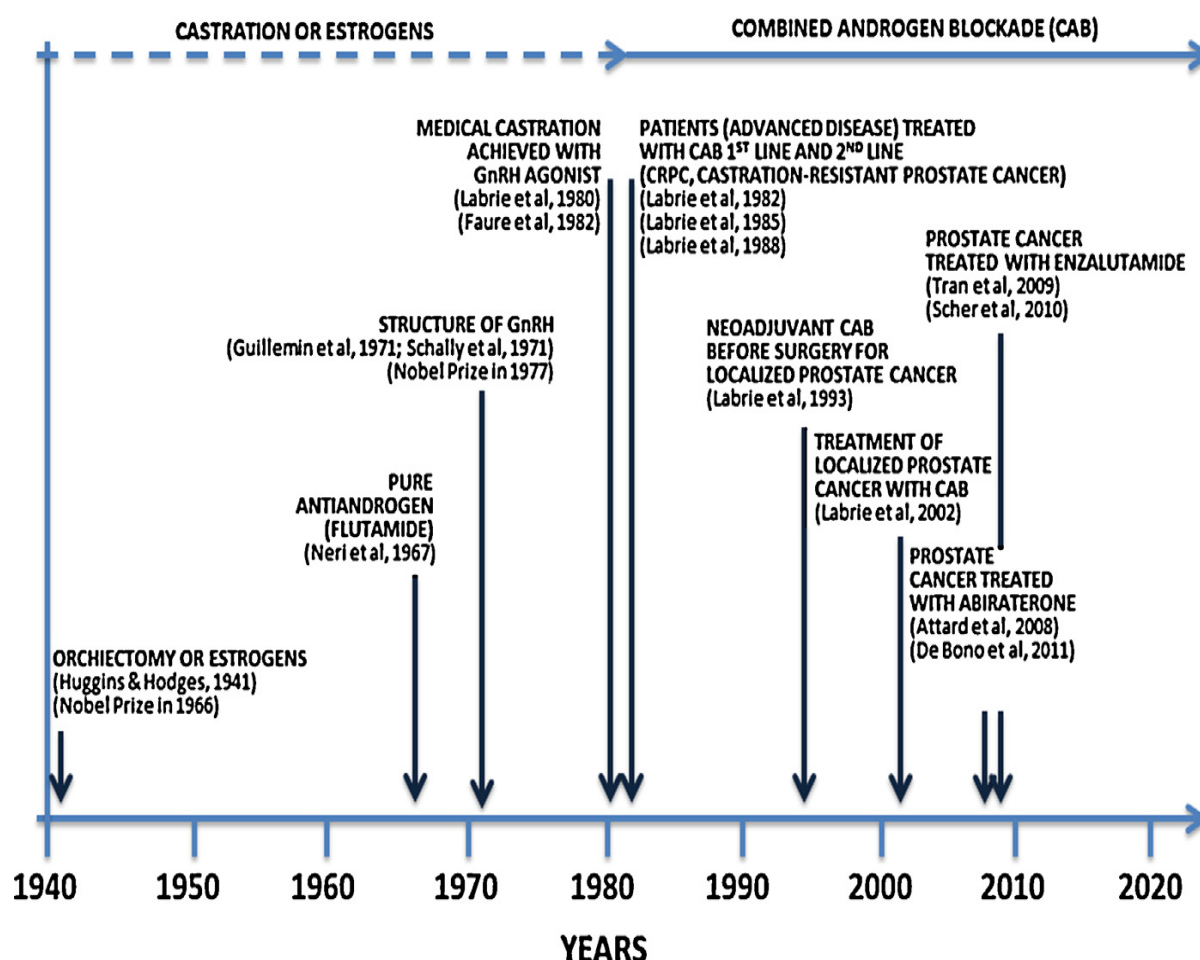


Figure n°138 : Développement de l'hormonothérapie dans la prise en charge patients avec CaP(136)

2.1. Cancer de la prostate métastatique en phase d'hormonosensibilité

a. Thérapie hormonale

a.1. les méthodes thérapeutiques

L'objectif du traitement à visée hormonale est de s'opposer à l'action des androgènes qui stimulent les cellules prostatiques. Cet objectif peut être réalisé soit par une castration, qu'elle

soit chirurgicale ou chimique, soit par le recours à un antiandrogène ou plus rarement actuellement à des œstrogènes.

a.2. b-Castration chirurgicale

Elle a pour but de supprimer les androgènes testiculaires (95% de la production de testostérone) par ablation des testicules. Les techniques employées sont (137,138) :

- Orchidectomie bilatérale : réalisée de préférence sous anesthésie locale. Des prothèses testiculaires peuvent être insérées en fin d'opération si le malade le désire.
- La pulpectomie bilatérale : consiste à enlever la pulpe sécrétoire du testicule, tandis que l'albuginée est refermée et laissée en place.
- La castration extra-epididymaire : cette technique donne les mêmes effets esthétiques que la pulpectomie. Elle semble préférable car elle évite de laisser en place des îlots de cellules de Leydig.

Quelle que soit la technique employée les résultats sont les mêmes, la pulpectomie étant la mieux supportée psychologiquement. La Testostéronémie circulante est baissée de 95% avec des taux plasmatiques de 5ng/ml à environ 0,5ng/ml. Cette valeur constitue le taux de castration de référence (137,138).

Une étude a été réalisée par Brisset et Coll à propos de 44 patients ayant un CaP métastatique traités par orchidectomie a révélé que les douleurs osseuses ont régressé de 63% des cas pendant un mois puis 44% pendant 6 mois (139).

La castration chirurgicale est un geste relativement simple, peu coûteux et qui assure une suppression androgénique définitive au prix d'une faible morbidité, le seul écueil étant d'ordre psychologique.

L'impact psychologique mis à part, les effets secondaires de cette castration chirurgicale sont représentés par une impuissance sexuelle totale définitive et irréversible. Cette impuissance

sexuelle s'accompagne également d'une disparition de la libido. Des bouffées de chaleur sont fréquentes après pulpectomie liées à la privation hormonale brutale.

a.3. c-Castration médicale

⇒ Les analogues de la LH–RH

Le principe de la castration chimique utilisant les agonistes de la LH–RH est basé sur la découverte de la structure de cette hormone. Effectivement, la connaissance de la structure chimique de la LH–RH a permis la mise au point d'analogues synthétiques très puissants induisant une désensibilisation des cellules hypophysaires gonadotropes. Ainsi bloquée, l'hypophyse ne pourra plus stimuler la sécrétion de testostérone par le testicule. L'effet est donc identique à celui de la pulpectomie chirurgicale mais utilisant une voie médicamenteuse qui a l'avantage théorique d'être réversible à l'éventuel arrêt du traitement (140, 141,142,143,144). Les analogues de la LH–RH provoquent donc une chute de la testostérone circulante au seuil de la castration (inférieur à 0,5ng/ml) en 21jours et sous traitement cet abaissement se maintient avec le temps. Cette castration sera précédée dans les tous premiers jours du traitement par une augmentation de la testostérone circulante. Effectivement, l'agoniste de la LH–RH va d'abord provoquer une stimulation de l'hypophyse et donc une hypersécrétion de LH puis de testostérone avant que l'effet inhibiteur n'apparaisse tel que nous l'avons décrit.

C'est pourquoi toute prescription d'agoniste de la LH–RH doit être précédée par l'administration préalable d'un anti-androgène pendant environ 15 jours pour bloquer l'hypersécrétion transitoire de testostérone (144).

La castration médicamenteuse obtenue par les analogues de la LH–RH permet une efficacité thérapeutique équivalente à celle obtenue par orchidectomie ou oestrogénothérapie, avec une bonne tolérance et l'avantage d'une action transitoire. Du fait de son coût thérapeutique assez élevé, ce traitement ne peut être généralisé que dans les pays développés ayant une couverture médicale (138,144,145,146).

Les effets secondaires sont donc identiques, en particulier concernant l'impuissance sexuelle totale, la baisse de la libido ainsi que les bouffées de chaleur et la gynécomastie (137, 117 167,207). Plusieurs agonistes de la LH-RH sont actuellement commercialisés. Ce sont des produits à effet-retard qui agissent par une injection tous les 28 jours, 2mois ou 3mois selon les produits et les doses utilisées. (140,141,142,144,151).

Deux études menées avec Goséréline versus orchidectomie comme traitement initial d'un CaP métastatique ont permis de montrer que dans environ 80% des cas (respectivement 78% dans l'étude Cassileth et dans 86% dans l'étude Ljunglmayr), le choix du patient se reportait sur Goséréline (145).

Tableau n°XXX : Les différents produits des analogues de la LH-RH (152)

DCI	Nom commercial	Présentation	posologie	Coût (Dh)
<i>Triptoréline</i>	DECAPEPTYL®	3,75mg amp à libération prolongée	1 IM/mois	2847,00
	DECAPEPTYL® LP	11,25mg à libération prolongée	1 IM/3mois	
<i>Leuproréline</i>	ENANTONEL® LP	3,75mg à libération prolongée	1inj SC/ mois	
		11,25mg.	en SC /3mois	
<i>Buséréline</i>	BIGONIST®	6,3mg implant SC à effet prolongé	1inj/2mois	
	SUPREFACT®	sous cutané nasale	1inj/j 3 application de 400mg/j	
<i>Goséréline</i>	ZOLADEX®	Implant SC à effet prolongé	1inj/mois	2505,5
	ZOLADEX®	3,6mg 10,8mg	1inj/3mois	

⇒ Les anti-androgènes

Ce sont des substances capables de bloquer l'action de la testostérone au niveau des organes cibles, en particulier la prostate.

Les anti-androgènes inhibent l'effet des androgènes au niveau de la cellule cible, en entrant en compétition avec eux pour la liaison avec le récepteur d'androgènes. À la différence du complexe androgène-récepteur qui n'a pas la capacité d'interagir avec la chromatine et ne peut donc mettre en route le processus de régulation génique entraîné par les androgènes. De ce fait, les anti-androgènes sont des antagonistes des androgènes (143).

Les anti-androgènes sont souvent utilisés en combinaison avec la castration chirurgicale ou la prescription d'analogues de la LH-RH car ils bloquent ainsi la petite part de sécrétion de testostérone due aux glandes surrénales. Cette combinaison est appelée blocage androgénique complet (BAC).

On distingue 2 catégories d'anti-androgènes :

⇒ Les anti-androgènes stéroïdiens (AAS)

Ils ont une action anti-androgène périphérique par blocage des récepteurs prostatiques à la testostérone, associée à une action type progestatif au niveau central, avec diminution de la sécrétion des gonadotrophines (138, 142, 143).

Tableau n°XXXI : Le principal produit des anti-androgènes stéroïdiens (152)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie	Coût (DH)
<i>Cyprotérone</i>	ANDROCUR®	Cp. 50mg (20cp)	4-6 cps /j	289,50
<i>acétate (ACP)</i>		Cp. 100mg (60cp)	2-3 cps/j	

Les effets secondaires de ce traitement sont l'impuissance sexuelle, parfois une gynécomastie, exceptionnellement une hépatite médicamenteuse, plus rarement des cas d'accidents thrombo-emboliques, une phlébite (144, 151).

Leur association avec d'autres classes thérapeutiques nécessite des précautions d'emploi, surtout avec les antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants), car ils ont un effet diabétogène des progestatifs macrodosés (153).

⇒ **Les anti-androgènes non stéroïdiens (AANS)**

Ils ont une action essentiellement de blocage des récepteurs périphériques aux androgènes testiculaires et surrénaliens. Ils régulent ainsi l'action de la testostérone au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, provoquant une augmentation des taux de LH et des taux de testostérone. En général, les taux de testostérone sérique sont augmentés en moyenne de 50 à 100% (153). Ils ne sont en principe pas responsables d'impuissance sexuelle lorsqu'ils sont utilisés seuls, par contre gynécomastie douloureuse est fréquente. En pratique, le plus souvent ils sont associés à une castration chimique ou chirurgicale pour amplifier l'effet anti-androgénique au niveau de la cellule prostatique (144).

Les produits utilisés : voir tableau n°32

Tableau n°XXXII : les principaux produits des anti-androgènes purs (152)

DCI	Nom commercial	Demi-vie	posologie	Coût (Dh)
<i>Flutamide</i>	EULEXINE® Cp.250MG	5,2 heures	1Cp x 3/j aux repas	626,90
<i>Nilutamide</i>	ANANDRON® Cp.50mg ANANDRON® 150 Cp.150mg	40 heures	300mg/j x 1mois puis 150mg/j	1797,00
<i>Bicalutamide</i>	CASODEX® Cp.50mg	5 à 7 jours	1 Cp/j	

Les effets secondaires rencontrés avec les anti-androgènes non stéroïdiens sont variables suivant les produits. Parmi ces effets secondaires ont été décrits :

- Des diarrhées plus ou moins marquées.
- Des troubles de l'accommodation oculaire qui peuvent être gênants lors des passages à l'ombre.
- Quelques rares cas de fibrose interstitielle, pulmonaire ou d'hépatite médicamenteuse imposant la surveillance des transaminases.

Une étude faite par Sciarra et son équipe du département d'urologie de l'université La Sapienza sur les anti-androgènes en monothérapie janvier 2004 (174), a montré que les anti androgènes en monothérapie seraient plus efficaces et plus tolérés. Puisque l'étude a comparé en particulier le Bicalutamide en monothérapie avec la castration sans son large essai, les résultats ont montré un bénéfice dans la qualité de vie, surtout l'activité sexuelle et l'activité physique, pour le Bicalutamide. Ainsi, une équivalence est constatée à propos de la médiane de survie pour les deux groupes.

Les résultats du programme " Early Prostate Cancer " ont été présentés par FOURCADE et col. (Cancer de la prostate précoce). La bicalutamide 150 mg entraîne une réduction significative du risque de progression clinique objective et de progression du taux de PSA dans le CaP non métastasé, à 3 ans de suivi médian, quel que soit le stade clinique, le grade histologique et la prise en charge initiale. Cette réduction du risque est d'autant plus importante que la maladie est plus avancée et qu'il existe des facteurs de mauvais pronostic. Les données de survie n'ont pas atteint leur maturité (155).

⇒ **Les antagonistes de LH-RH :**

Depuis les années 80, les agonistes ou analogues de la LH-RH ont été largement utilisés comme modalité thérapeutique pour une suppression androgénique réversible.

L'inconvénient majeur des analogues de la LH-RH est en rapport avec une stimulation initiale des récepteurs hypophysaires de la LH-RH avec comme conséquence une élévation initiale de la LH, de la FSH et de la testostérone. Par conséquent, le taux de castration n'est atteint que 3 à 4 semaines après le début du traitement.

Pour éviter ce «flare up » avec un risque de complications graves, on est dans l'obligation d'associer un anti-androgène pendant les premières semaines de la thérapie, au dépend d'effet secondaire en plus et un coût thérapeutique plus élevé.

D'où l'idée d'utiliser les antagonistes de la LH-RH qui agissent par blocage direct des récepteurs de la LH-RH. Les antagonistes de la LH-RH auraient également une action inhibitrice potentielle de la prolifération des cellules androgéno-indépendantes par blocage des récepteurs de la LH-RH localement au niveau de la prostate et une suppression de la FSH (156).

Abarelix® est actuellement l'antagoniste de la LH-RH le plus étudié en essais cliniques dans le traitement du CaP. Abarelix® est utilisé sous forme de dépôt intramusculaire à 100mg/mois avec une deuxième administration 15 jours après le premier mois (156).

a.4. Les modalités de l'hormonothérapie

Castration chirurgicale ou médicamenteuse

Le choix se discute entre castration chirurgicale ou chimique par un analogue de la LH-RH. Tout d'abord insistons sur le fait que le résultat de ces deux modalités est identique concernant l'efficacité thérapeutique. La castration chirurgicale a comme avantage d'être peu onéreuse, définitive, ne posant pas la question de l'observance thérapeutique médicamenteuse.

L'inconvénient majeur est d'ordre psychologique et symbolique par rapport au vécu de cette castration physique. La castration médicale est certes beaucoup plus onéreuse, mais a l'avantage théorique de la réversibilité à l'éventuel arrêt thérapeutique. Elle nécessite une observance médicamenteuse rigoureuse pour maintenir son efficacité au long cours (144).

Le blocage androgénique complet (BAC)

Le BAC associe la suppression des androgènes testiculaires (pulpéctomie ou castration chimique par un agoniste de la LH-RH) et un anti-androgène (flutamide, nilutamide, acétate de cyprotérone) apparaît la solution la plus efficace. L'idée de ce traitement combiné est d'obtenir un état de castration avec une testostéronémie effondrée associée à un blocage des récepteurs périphériques afin de supprimer l'action des androgènes surrénaliens (46,144,157).

Le BAC est-il efficace en terme de survie ? C'est probablement l'absence d'alternative thérapeutique à l'hormonothérapie qui explique le grand nombre d'essais thérapeutiques évaluant les différentes associations médicamenteuses par rapport à un groupe contrôle sous castration standard (orchidectomie ou analogue). Sur l'ensemble des études publiées à ce jour, trois seulement ont rapporté une amélioration statistiquement significative de la survie des patients sous BAC (158).

L'étude du National Cancer Institute (INT-0036), débutée en 1985, comparait le blocage hormonal par leuprolide et flutamide au blocage par leuprolide et placebo chez 603 patients.

Au final, les investigations rapportèrent une survie globale plus élevée de 6 mois pour les patients sous BAC. Ces bénéfices paraissaient un peu plus significatifs encore chez les patients sans métastases lors de l'inclusion. On a reproché à cette étude le fait que les patients n'aient pas reçu d'anti-androgènes lors de l'initiation du traitement par analogues. Par ailleurs, on pouvait se poser la question de la réelle observance du traitement par leuprolide, puisqu'il était à l'époque administré en une injection sous cutanée quotidienne. L'association du flutamide aurait donc pu artificiellement favoriser le groupe BAC en évitant les effets délétères du flare-up initial et en masquant ensuite la castration inefficace d'un certain nombre de patients par leuprolide seul (158,159,160).

Pour que ces deux hypothèses de biais éventuels soient levées, une nouvelle étude était donc décidée, utilisant l'orchidectomie comme groupe contrôle. Or, cette étude (INT-105 en 1997) portant sur 1371 patients n'a pas retrouvé de différence significative de survie (globale ou sans progression) entre le groupe orchidectomie plus placebo et le groupe orchidectomie plus flutamide (152,158).

Une étude faite sur des patients japonais par Akaza et autres (161), en comparant Bicalutamide de 80mg en association avec un agoniste de LH-RH et un agoniste de LH-RH en monothérapie, a montré une supériorité de la combinaison Bicalutamide + agoniste de LH-RH que l'agoniste de LH-RH seul puisque après 12 semaines la normalisation de la PSA était respectivement de 79,4% et 38,9% ($p < 0,001$), le taux de réponse tumorale respectivement était de 77,5% et 65,3%.

Traitement d'emblée ou différé

Cette question ne concerne que les patients asymptomatiques avec un cancer métastatique de la prostate, car ceux qui ont des symptômes (douleurs osseuses, compressions tumorales, troubles mictionnels intenses...) doivent naturellement être traités dès le diagnostic compte tenu de l'efficacité reconnue du traitement hormonal dans cette situation. Le taux de réponse est de l'ordre de 70 à 80% (152,158).

La privation androgénique «simple » n'a que d'effets néfastes dans les premières années de traitement (152,158,162). Le seul effet indiscutable du traitement hormonal chez les patients métastatiques est l'augmentation de la survie sans symptômes.

Pour les patients avec des métastases détectables radiologiquement et pour les patients N1 porteurs d'une tumeur avec un score de Gleason supérieur ou égal à 8, le taux élevé de progression symptomatiques est un argument pour une hormonothérapie précoce.

Pour les patients N1 dont la tumeur est bien ou moyennement différenciée, l'intérêt d'une hormonothérapie précoce n'est pas établi formellement et reste une option (152,158,162).

Traitement continu ou intermittent

Le traitement hormonal intermittent consiste à débiter l'hormonothérapie de façon classique, puis à l'arrêter au bout d'un certain délai ou après l'obtention du PSA. Le patient est ensuite régulièrement surveillé. Lorsque le PSA remonte au-delà d'un certain seuil ou s'il existe une progression clinique du cancer prostatique, le traitement est repris. Il est à nouveau arrêté après effondrement du PSA, et ainsi de suite. Le traitement hormonal intermittent repose donc sur une alternance de périodes de traitement (phases on) et de périodes sans traitement (phases off) (Fig. 139).

Les modalités recommandées sont d'initier la suppression androgénique intermittente avec un traitement d'induction par blocage androgénique complet pendant 6 à 9 mois. L'interruption de la suppression androgénique n'est envisagée que chez les patients volontaires et compliants, sans progression clinique, avec une réponse

biochimique favorable (seuils de PSA classiquement fixés à 4 ng/ml chez les patients métastatiques et à 0,5 ng/ml chez les patients en récurrence biochimique après traitement local). Le traitement est repris en cas de progression biochimique (seuils de PSA empiriquement fixés à 10 ou 20 ng/ml chez les patients métastatiques et à 4 ng/ml pour les patients en récurrence biochimique) ou clinique. Entre suppression androgénique continue et suppression androgénique intermittente, il n'y a pas de différence en termes de survie sans progression ni de survie globale (Tableaux 33, 16) [45-163]. Si le temps passé sans traitement est inférieur à 50 %, les bénéfices sur la qualité de vie sont néanmoins modestes. La tolérance semble meilleure en termes d'énergie et de fonction sexuelle. La suppression androgénique intermittente est une modalité thérapeutique validée, qui ne comporte pas de risque carcinologique à condition que le patient soit bien informé et compliant.

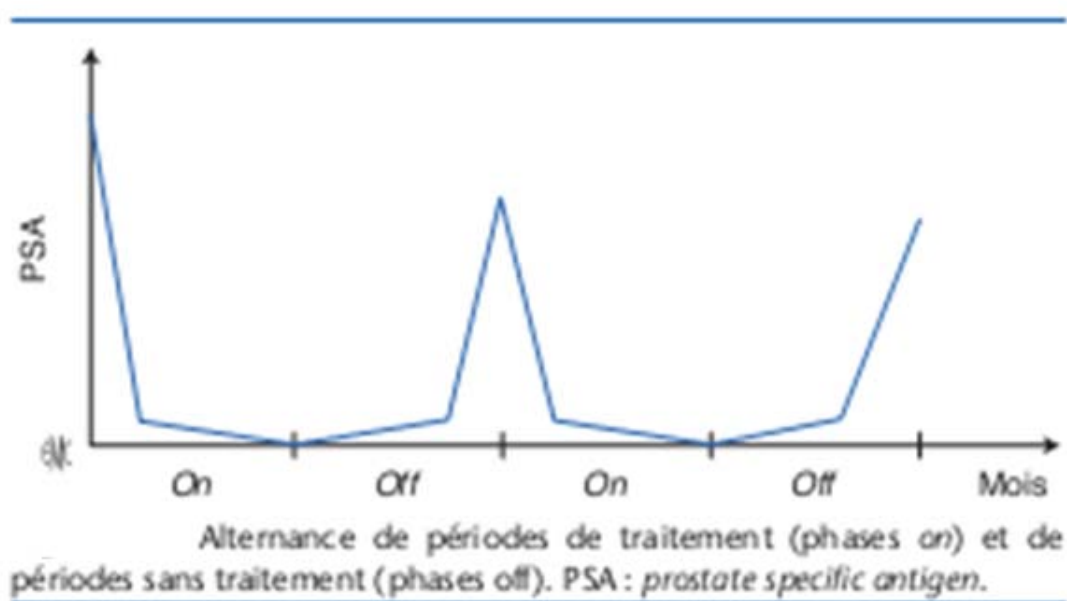


Figure n°139 : Alternance de périodes de traitement (phases on) et de périodes sans traitement (phases off). PSA

Tableau n° XXXIII: Principales séries publiées sur le traitement hormonal intermittent dans le cancer prostatique avancé

Références	Nombre de patients	Stade tumoral	Temps sans traitement (%)	Suivi (mois)	Hormonorésistance (%)	Mortalité spécifique (%)
Goldenberg et al. [194]	47	T1-4 M0-M+	41	31,2	14,9	12,8
Bouchot et al. [195]	43	M+	35	44	---	39,5
De La Taille et al. [196]	72	T1-4 M0-M	43,9	45,6	----	2,7
Pether et al. [197]	102	T1-4 M0-M+	50	50,5	28	18
Prapotnich et al. [198]	143	T1-4 M0-M+	70	43,2	--	5,6
Albrecht et al. [199]	107	M+	38,4 à 48,5	21,2	31,8	27,1
Sato et al. [200]	49	T2-4 M0-M+	33 à 50	31,5	12,2	0

2.2. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRC)

a. Définition

Tous les cancers de prostate récidivants ou métastatiques, après avoir répondu à une privation androgénique, vont devenir après un temps variable résistants à la castration. Le blocage androgénique complet (BAC) associe inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone (chirurgicale ou médicale par agoniste ou antagoniste de la LH-RH) et inhibition des effets bio-logiques des androgènes rémanents par le blocage du récepteur aux androgènes (RA) avec un anti-androgène (qui devrait être nommé inhibiteur du RA). Les critères permettant de définir en clinique le cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) sont exposés dans la figure 140.

ENCADRÉ 1

Critères permettant de définir la résistance à la castration

1. Testostéronémie à des taux de castration ($< 0,50$ ng/mL ou $1,7$ nmol/L).
2. Trois augmentations du PSA à au moins 2 semaines d'intervalle, dont 2 à plus de 50 % au dessus du nadir, avec un PSA > 2 ng/mL.
3. Retrait de l'anti-androgène depuis au moins 4 semaines (6 pour le bicalutamide).
4. Progression du PSA malgré des manipulations hormonales secondaires³.
5. Progression de lésions osseuses³ ou des parties molles⁴.

³ Au moins, un retrait des anti-androgènes ou une deuxième manipulation hormonale sont habituellement exigés pour remplir cette définition.

⁴ Progression ou apparition d'au moins deux lésions sur la scintigraphie osseuse ou progression de lésions des parties molles selon RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Figure n°140 : Critères permettant de définir la résistance à la castration

le CPRC métastatique peut actuellement bénéficier d'approches thérapeutiques variées, hormonales, cytotoxiques, immunologiques ou de radiothérapie métabolique ayant montré des bénéfices en survie globale dans des études de phase III (tableau I) ainsi que des traitements diminuant les complications des métastases osseuses.

L'acétate d'abiratéron [164], l'enzalutamide [165] et le cabazitaxel [166] ont été agréés après le docétaxel. Trois traitements, avec également un gain en survie globale, ont aussi été approuvés avant le docétaxel : le sipuleucel-T (PROVENGE) [167], l'acétate d'abiratéron [168] et très récemment l'enzalutamide [169]

En ce qui concerne l'alpharadin (radium-223), l'étude de phase III d'enregistrement [170] concernait à la fois des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et des patients prétraités par docétaxel.

L'évolution rapide des données [171 –173] conduit à actualiser très régulièrement les recommandations comme le prouve le récent amendement à celles de l'AUA sur les 6 scénarios de patients les plus fréquemment rencontrés en pratique pour intégrer notamment le traitement par radium-223 [174] .

b. mécanismes de résistance

L'hormono-résistance est la conséquence de plusieurs mécanismes différents (175) :

- un mécanisme de stimulation direct du récepteur aux androgènes, par des facteurs de croissance (EGF, IGF, FGF) ;
- une perte de régulation du phénomène d'apoptose des cellules prostatiques cancéreuses ;
- une augmentation d'un contingent de cellules neuroendocrines androgéno-indépendante
- un phénomène de néo-angiogenèse entraînant une vascularisation plus importante de la tumeur.

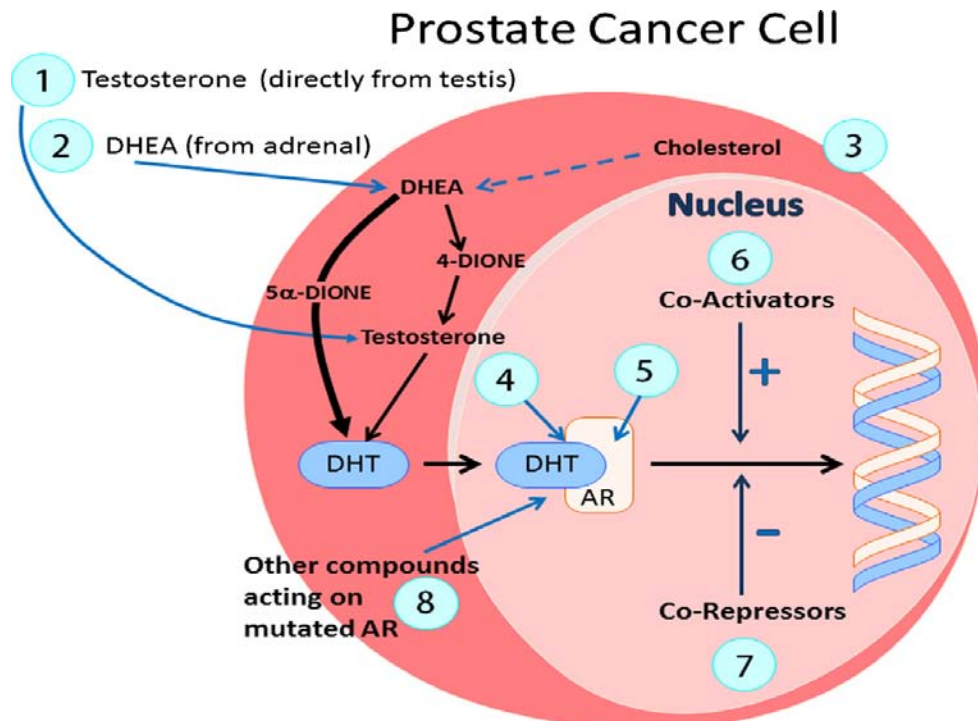


Figure n°141 : Mécanismes biomoléculaires de la résistance à la castration

c. classification

l'AUA a classé les patients avec CPRC en 5 classes présentées comme suit :

1. CPRC non métastatique avec hausse des taux d'PSA
2. CPRC métastatique (CPRCm) sans symptôme ou avec symptômes légers (définis comme des douleurs soulagées par acétaminophène ou anti-inflammatoire non stéroïdien)
3. CPRC métastatique avec symptômes
4. CPRC métastatique évoluant après une chimiothérapie à base de docetaxel
5. CPRC avec métastases osseuses (avant ou après chimiothérapie)

d. modalités thérapeutiques en cas de CPRC

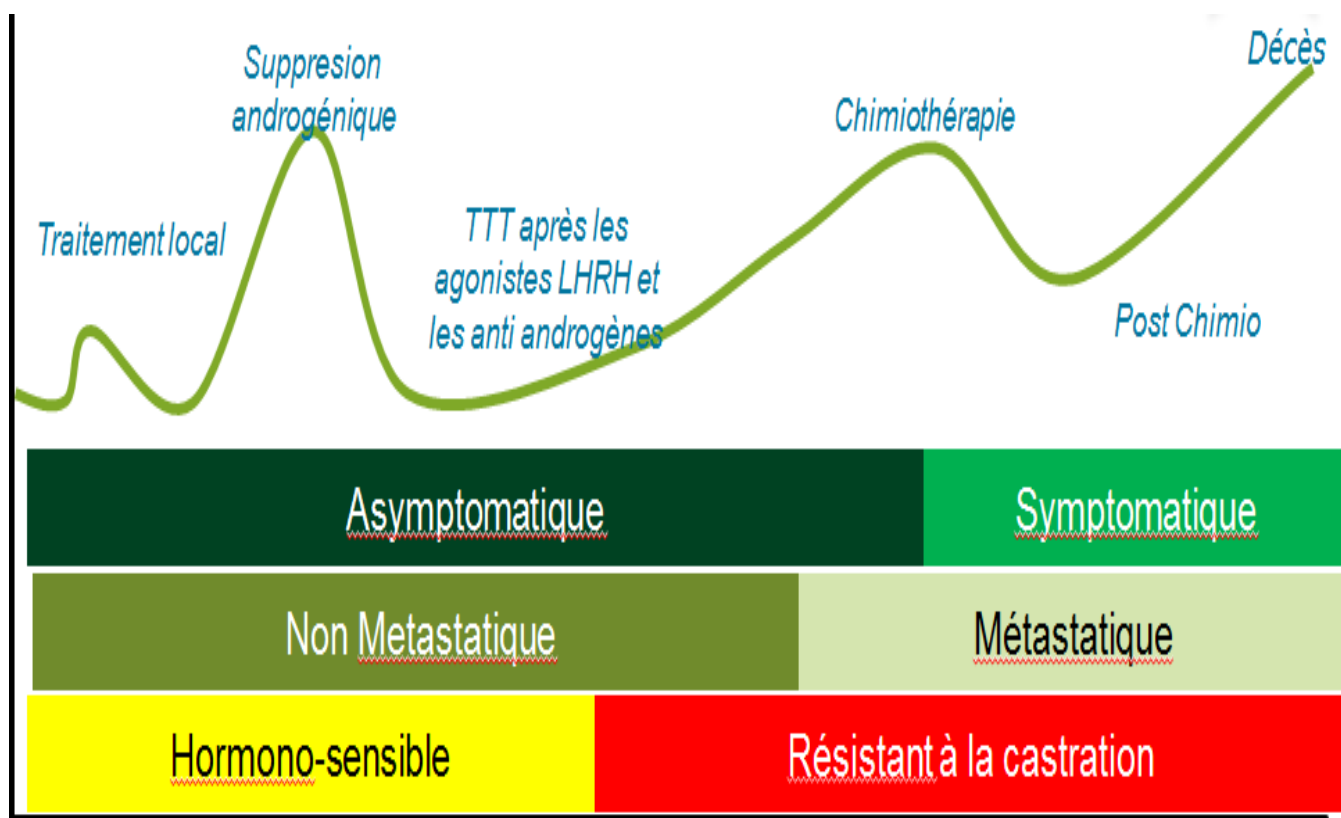


Figure n°134: Evolution des patients avec CaP

d.1. Ajout ou retrait d'un antiandrogène Blocage androgénique complet

En rajoutant un anti androgène à l'agoniste de la LH-RH, une réponse biologique est obtenue dans 60 % à 80 % des cas pour une durée médiane de réponse de 4 à 6 mois. Après progression sous blocage androgénique complet, la règle est actuellement de rechercher un syndrome de retrait des anti androgènes..

d.2. Hormonothérapies de deuxième ligne

La prescription d'un autre traitement hormonal peut constituer une troisième étape (Tableau 34). Le bicalutamide à forte dose (150 à 200 mg/j) serait efficace chez 25 % des patients en termes de diminution des douleurs et d'amélioration subjective des symptômes, mais sans réponse objective. Le diéthylstilbestrol apporte près de 50 % de réponse objective sur le PSA et 20 % d'amélioration subjective des symptômes. Dans 20 % des cas, l'emploi d'une faible dose (1 mg) réduit le risque thromboembolique.

**Tableau n°XXXIV : Possibilité de deuxième ligne thérapeutique
après échappement hormonal.**

Deuxième ligne thérapeutique	Références	Traitement antérieur	Taux de réponse sur PSA
Bicalutamide 200 mg/j	Scher et al. 1997 ^[201]	Flutamide	38%
Flutamide 250 mg/j	Fossa et al. 2001 ^[202]		23%
Prednisone 10 mg/j	Tannock et al. 1996 ^[203]	Antiandrogènes périphériques	12%
Hydrocortisone 60 mg/j	Small et al. 1997 ^[204]	Antiandrogènes périphériques	20%
Kétoconazole 600 à 1 200 mg/j	Small et al. 1997 ^[204]	Antiandrogènes périphériques	60%
Diéthylstilbestrol 3 mg/j	Chang et al. 2005 ^[205]	Antiandrogènes périphériques	42%

d.3. Chimiothérapies Chimiothérapie de première ligne

La chimiothérapie a une place établie dans le traitement des cancers de la prostate résistants à la castration, la mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la

preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés [176,177,178]. Le docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone est devenu le nouveau standard de traitement des formes résistantes à la castration. Une méta-analyse a montré que l'addition d'estramustine à un inhibiteur de microtubules améliore le temps jusqu'à progression et la survie au prix d'une augmentation du risque thromboembolique (jusqu'à 7 %) justifiant une prévention par coumadine [179].

Avant de proposer une chimiothérapie dans un cancer résistant à la castration métastatique, il est actuellement recommandé d'attendre au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure. Le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement chez les patients asymptomatiques. Un schéma hebdomadaire peut être envisagé chez les patients ne pouvant recevoir un schéma optimal en raison de leur âge avancé ou de leur état général. Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés présentant des comorbidités sévères.

Chez les patients asymptomatiques, le début du traitement doit être discuté individuellement. Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été individualisés et regroupés dans des nomogrammes pronostiques. Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie chez les patients non métastatiques en échappement hormonal, en dehors d'essais thérapeutiques.

d.4. chimiothérapie de deuxième ligne

Une reprise du docétaxel chez les patients ayant présenté une bonne réponse initiale et présentant un intervalle libre de plusieurs mois permet d'obtenir une réponse biologique chez plus de 50 % des patients, pour une durée médiane de réponse d'environ 6 mois [180,181].

d.5. Nouvelles thérapies dans le cadre du CPRC

Cinq agents supplémentaires montrant un bénéfice de survie ont été approuvés par la FDA sur la base d'essais cliniques randomisés. Celles-ci ont inclus enzalutamide et abiratérone, deux agents conçus spécifiquement pour affecter l'axe d'androgènes, sipuleucel-T, qui stimule le système immunitaire; cabazitaxel, un agent chimiothérapeutique et le radium-223, un radionucléide traitement.

✚ L'acétate d'abiraterone (ZYTIGA®)

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (182). Il inhibe de manière sélective deux enzymes (la 17 alpha hydrolase et la C17, 20 lyase) qui interviennent dans la conversion des androgènes au niveau testiculaire, surrénalien ainsi qu'au niveau des tissus tumoraux prostatiques.

Le but de cette thérapie est de diminuer les taux sériques de testostérone et d'autres androgènes à des taux inférieurs que ceux constatés après orchidectomie ou administration d'agonistes de la LH-RH.

• Population cible.

La population cible pour la prescription d'abiraterone, comprend des patients présentant un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration précédemment traité par du docetaxel (183).

Les patients dont ce diagnostic a été posé, forment deux sous-groupes de patients :

- soit le patient est diagnostiqué directement au stade métastatique ;
- soit il s'agit d'une évolution d'un stade localisé ou localement avancé. Selon une étude de l'office Parlementaire d'évaluation des politiques de Santé (OPEPS), le pourcentage de progression d'un stade localisé à un stade métastatique est estimé à environ 20% des patients et celui d'un stade localement avancé vers le stade métastatique est estimé à 40 % des patients.

• Posologie

La posologie recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise le matin à jeun. La prise doit être combinée à une corticothérapie à faible dose (10 mg par jour de prednisolone ou prednisone).

Le bilan pré-thérapeutique doit vérifier le bon équilibre tensionnel, la kaliémie et la fonction hépatique. S'agissant du suivi, il est clinique et biologique :

- clinique (tension artérielle, œdèmes, tolérance) à 1 mois
- biologique (kaliémie et bilan hépatique) bimensuel pendant 3 mois, puis mensuel.

L'enzalutamide

L'enzalutamide, (aussi nommé MDV3100), fait partie de la seconde génération d'anti androgène, spécifiquement formulé pour avoir une meilleure sélectivité au niveau des récepteurs aux androgènes (184)

L'enzalutamide est un antagoniste non stéroïdien puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes qui en bloque plusieurs étapes (185). Il inhibe de façon compétitive : – la liaison des androgènes à leur récepteur ;

- leur translocation nucléaire ;
- leur liaison à l'ADN ;
- le recrutement de co-activateurs.

Le traitement par enzalutamide freine la croissance des cellules prostatiques cancéreuses et induit leur apoptose.

In vitro il a présenté une affinité pour le récepteur aux androgènes 5 à 8 fois supérieure à celle du bicalutamide et 2 à 3 fois inférieure à celle de la DHT.

• Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de 160 mg (4 capsules molles de 40 mg) en une seule prise quotidienne à heure fixe (186). La prise de la capsule peut avoir lieu pendant ou en dehors

des repas. Si le patient oublie la prise, il convient de prendre les capsules de façon la plus rapprochée par rapport à l'heure fixe initiale. Si l'oubli a lieu pendant toute la journée, le patient devra reprendre la dose le lendemain, à l'heure habituelle.

Aucune adaptation n'est recommandée chez le patient âgé de même que chez l'insuffisant rénal ou hépatique

Sipuleucel-T

Le sipuleucel-T est le premier vaccin thérapeutique ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis depuis le 29 avril 2010 dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou peu symptomatique (187).

Pour les mêmes indications, il possède une AMM européenne depuis le 06 septembre 2013 (188). Il est commercialisé par la firme DENDREON sous le nom de PROVENGE®.

Le sipuleucel-T est un vaccin cellulaire réalisé à partir de cellules mononuclées autologues du

patient sensibilisées in vitro avec une protéine de fusion associant la PAP couplée au GM-CSF (189).

• Mode d'administration

L'ensemble du cycle dure trois jours. Une dose de sipuleucel-T contient un minimum de 50.10^6 cellules autologues activées par la protéine de fusion, en suspension dans 250 mL de solution (190).

Le sipuleucel-T est exclusivement destiné à un usage autologue par perfusion intraveineuse. Il doit être administré par voie IV sur une durée de 60 minutes. L'ensemble du volume de la poche doit être utilisé et aucun filtre à cellule pour perfusion ne doit être utilisé dans le dispositif.

Le traitement recommandé est de trois doses à environ 2 semaines d'intervalle. Chaque administration est précédée d'une procédure de leucaphérèse, trois jours avant la date prévue pour la perfusion.

Une prémédication est nécessaire avant l'administration en raison de réactions type frisson, hyperthermie, nausées et douleurs articulaires. L'administration de paracétamol et d'un anti histaminique est donc nécessaire environ 30 minutes avant l'administration du sipuleucel-T.

En cas de réaction aiguë à la perfusion, celle-ci peut être interrompue ou ralentie, en fonction de la réponse clinique du patient.

Cabazitaxel

Le cabazitaxel, est un agent anticancéreux, de la famille des taxanes, ayant obtenu une AMM en 2012 dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, chez l'homme dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel (191).

• Population cible

Les patients aptes à recevoir le cabazitaxel correspondent à des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatiques traités précédemment par docétaxel (191).

Ils peuvent être : – soit diagnostiqués directement au stade métastatique ;
– soit diagnostiqués dans un stade moins avancé et dont la pathologie a évolué vers un stade métastatique.

Sur les 20 000 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en 2010, on estime qu'environ 5 000 patients possèdent les caractéristiques cliniques pour recevoir un traitement par cabazitaxel. Ceci représente donc un nombre de patients non négligeables (192) .

• Mode d'emploi

Le cabazitaxel est exclusivement utilisé par voie parentérale (IV) (192). La solution doit toujours être préparée avec le solvant pour perfusion fourni avant d'ajouter la solution de perfusion. Le solvant utilisé peut être soit du Glucose 5% ou du NaCl 0,9%.

La posologie initiale est de 25 mg/m² en IV lente sur une heure toutes les trois semaines.

L'utilisation est réservée aux unités spécialisées dans l'utilisation de cytotoxiques et sous contrôle médical. Il est nécessaire de réaliser une prémédication au moins 30 minutes avant l'injection afin de diminuer les risques d'hypersensibilités. On associe un antihistaminique (diphenhydramine ou équivalent), un corticoïde (dexaméthasone ou équivalent) et un antagoniste H2 (ranitidine ou équivalent). Une prophylaxie anti-émétique peut aussi être associée. De même pour éviter une insuffisance rénale, une hydratation est fortement recommandée.

Radium 223

Le radium 223 toutes les 4 semaines pendant 6 cycles est recommandé chez les patients présentant des douleurs liées à des métastases osseuses et qui ne présentent pas de métastases viscérales (niveau 1, grade A). Le radium 223 (anciennement appelé alphanadin) est un agent émetteur de particules alpha administré par voie intraveineuse doté de propriétés calcimimétiques qui cible surtout les métastases osseuses.

e. Traitements associés

Thérapie de l'os

• Diphosphonates

Les diphosphonates font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patients métastatiques avec des lésions osseuses. Le dosage des phosphatases alcalines d'origine osseuse, les données de l'IRM ou de la TDM, doivent aider le clinicien dans son analyse du risque de complications d'origine osseuse qui est déterminant dans l'initiation de ce traitement.

Les diphosphonates de première génération avaient une efficacité limitée.

Des études plus récentes comparant l'acide zolédronique (4 mg toutes les trois semaines) versus placebo ont démontré une efficacité dans la prévention du risque fracturaire chez les patients présentant un cancer de prostate métastatique.

Sous réserve de l'absence d'insuffisance rénale qui justifie l'adaptation des doses thérapeutiques, ce traitement est souvent associé au traitement hormonal. Sa mise en route justifie au préalable une évaluation de l'état buco dentaire en raison du risque d'ostéonécrose maxillaire des autres marqueurs sanguin du métabolisme osseux n'a pour l'instant pas trouvé de place dans la pratique clinique, en dehors du dosage systématique de la calcémie, en raison du risque majeur représenté par l'hypercalcémie maligne.

• Le denosumab

C'est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui empêche l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et Inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes.

Il est administré en sous-cutanée (120 mg toutes les quatre semaines).

Il Permet de Retarder la survenue des métastases osseuses à 4,1 mois.

• Radiothérapie externe et irradiation isotopique

La radiothérapie externe des sites métastatiques douloureux osseux d'un patient sous traitement médical fait partie intégrante de la prise en charge. L'effet antalgique est obtenu rapidement au bout d'une semaine dans plus de 80 % des cas. La radiothérapie peut être utilisée sur tous les sites osseux, en particulier au niveau vertébral où elle peut consolider une fracture pathologique, voire être indiquée en cas de complication d'ordre neurologique. Les modalités de radiothérapie sont variables. On peut utiliser une irradiation de 30 Gy en dix fractions (abaissée éventuellement à 20 Gy sur les os longs), une irradiation externe monofractionnée si l'espérance de vie est réduite, une irradiation hémicorporelle dont la tolérance hématologique est médiocre.

La radiothérapie externe palliative peut-être aussi utilisée en prévention des fractures, même en l'absence de douleurs et en association avec les biphosphonates (152).

• Thérapie métabolique

Irradiation locale continue par un radiopharmaceutique qui s'accumule dans l'os péri-tumoral.

L'efficacité est liée à la réaction ostéoblastique.

La thérapie métabolique est une thérapie antalgique à réaliser chez des patients encore en bon état général.

✓ Principe d'action des radiopharmaceutiques (figure n°142

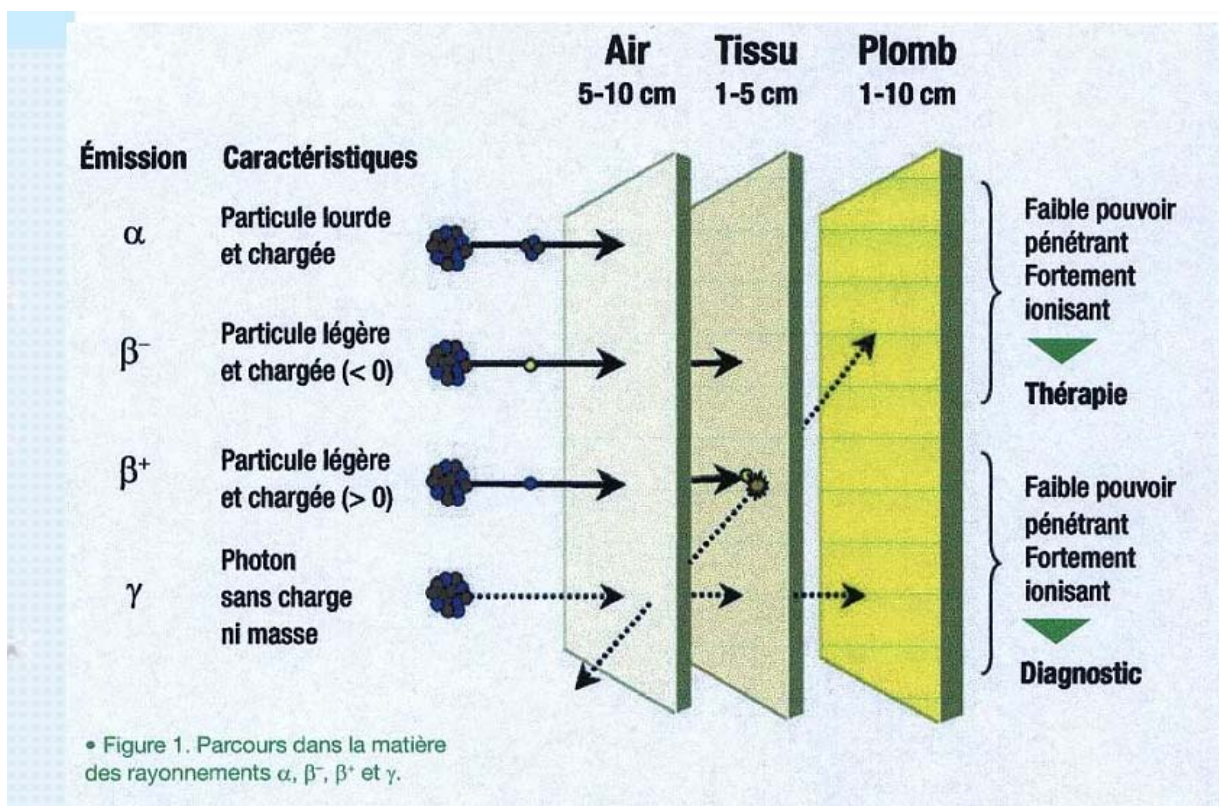


Figure 142: des Principe d'action des radiopharmaceutiques

Propriétés des différents radio-isotopes utilisés en radiothérapie interne					
	Symbole	Type d'émission	Énergie	Pénétration max des particules α et β dans les tissus (mm)	Période (j)
Erbium-169	^{169}Er	β^-	$E_{\text{max}} \approx 0,3 \text{ MeV}$	1	9,4
Iode-131	^{131}I	β^- γ	$E_{\text{max}} \approx 0,61 \text{ MeV}$ $E = 364 \text{ keV}$	2,4	8
Phosphore-32	^{32}P	β^-	$E_{\text{max}} \approx 1,71 \text{ MeV}$	8,7	14,3
Rhénium-186	^{186}Re	β^- γ	$E_{\text{max}} \approx 1 \text{ MeV}$ $E = 137 \text{ keV}$	3,6	90,6
Samarium-153	^{153}Sm	β^- γ	$E_{\text{max}} \approx 0,81 \text{ MeV}$ $E = 103 \text{ keV}$	3	1,95
Strontium-89	^{89}Sr	β^-	$E_{\text{max}} \approx 1,49 \text{ MeV}$	8	50,5
Yttrium-90	^{90}Y	β^-	$E_{\text{max}} \approx 2,28 \text{ MeV}$	11	2,67
Lutétium-177	^{177}Lu	β^-	$E_{\text{max}} \approx 0,497 \text{ MeV}$	2	6,71
Radium-223	^{223}Ra	α	$E_{\text{max}} \approx 5,87 \text{ MeV}$	< 0,1	11,4

Figure n° 143 : Propriétés des différents radio-isotopes utilisés en radiothérapie interne.

✓ **Population cible**

Patients atteints de métastases osseuses multiples, algiques, sous réserve que ces métastases osseuses soient hyperfixantes à la scintigraphie.

✓ **Effet antalgique**

Réponse dans 70% des cas Réponse dans 70% des cas dont 25 à 30% de réponses complètes.

Délai d'apparition de la réponse: 8 à 15 jours.

Durée de la réponse :2 à 6 mois.

Meilleure réponse chez des patients en bon état général et avec une extension métastatique limitée (Effet dilution).

✓ **Contre-indications**

- Compression médullaire
- Risque de fracture
- Leucopénie et/ou thrombopénie sévère(s)
- Insuffisance rénale

Urologiques: ±

- Incontinence (ci relative liée au problème de radioprotection)

Oncologiques: ±

- Espérance de vie < 3 mois
- Autres métastases viscérales

Traitements antérieurs: ±

- Chimiothérapie récente
- Biphosphonates?

✓ **précautions d'emploi**

BIOLOGIQUES:

Hb ≥ 9g/dl, GB ≥ 4.10⁹/l et Pl ≥ 120.10⁹/l.

Créatinémie normale

✓ **Modalités de traitement**

Validation de l'indication en RCP et information du patient. Validation de l'indication en RCP et information du patient.

Consultation spécialisée douleur (avant et après traitement). Consultation spécialisée douleur (avant et après traitement).

Contrôle de la NFS, plaquettes et de la créatinémie. Contrôle de la NFS, plaquettes et de la créatinémie.

Injection intraveineuse lente (37MBq/kg) après hydratation Injection intraveineuse lente (37MBq/kg) après hydratation correcte (orale ou IV).

Recueil des urines des 6 h post-injection : hospitalisation de jour du patient en secteur protégé.

Scintigraphie du corps entier 6h post-injection pour visualiser la répartition du Samarium 153.

✓ Surveillance après traitement

Contrôle hebdomadaire NFS pendant 6 semaines.

Consultations à 1, 2 et 3 mois, pour évaluer l'efficacité antalgique et adapter le traitement médicamenteux.

Scintigraphie osseuse au 99mTc-HMDP à 3 mois (facultative).

✚ Antalgiques et soins palliatifs

La sémiologie douloureuse présentée par ces patients répond en général assez rapidement à l'hormonothérapie.

La prescription des antalgiques en paliers croissants en fonction de l'évaluation douloureuse faite par le patient est un complément thérapeutique indispensable.

Plusieurs molécules peuvent être associées au traitement hormonal : traitement non opioïde, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), traitements opioïdes faible ou fort. La mise en route de ces traitements doit intégrer des thérapeutiques adjuvantes pour prévenir les complications des opioïdes, en particulier la constipation.

✚ Traitement des complications urologiques (144,152)

- ◆ Résection endoscopique de prostate en cas de dysurie sévère.
- ◆ Mise en place par voie percutanée d'une sonde de néphrostomie en cas d'insuffisance rénale par obstruction ou d'anurie.

- ◆ Mise en place de sondes en JJ, permettant le drainage interne des urines après reperméabilisation endoscopique des uretères au niveau de leur implantation vésicale.

Traitements adjuvants

- * La prise en charge des bouffées de chaleur peut faire appel à plusieurs types de traitement : l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®), les œstrogènes, l'acétate de mégestrol, la clonidine.
- * La gynécomastie peut être prévenue par irradiation à faible dose des glandes mammaires.
- * Le traitement de l'ostéoporose fait appel aux biphosphonates (ZOMETA®) qui sont utiles à la fois sur les symptômes et les événements osseux et permettent une diminution de posologie des antalgiques pour une durée moyenne d'action de 9 semaines (66,180).
- * En ce qui concerne les troubles sexuels, des injections intra-caverneuses ou un traitement médical à base de sildénafil, tadalafil ou vardenafil peut être proposé.

Prise en charge psychologique

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

Enfin, il faut savoir appréhender l'évolutivité de cette maladie et aborder tous les éléments d'une prise en charge globale d'un patient en phase évolutive de son cancer, en incluant, dans le cadre des soins palliatifs, des soins infirmiers de soutien, une kinésithérapie, un encadrement psychologie du patient et de son entourage.

f. Recommandations dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration**Options thérapeutiques chez les patients chimio naïfs**

Actuellement, la prise en charge chez des patients chimio-naïfs comprend trois molécules qui sont l'acetate d'abiraterone, l'enzalutamide et le docetaxel (141). Ces médicaments ont montré de bons résultats dans les essais cliniques (l'enzalutamide dans l'essai PREVAIL et l'acetate d'abiraterone dans l'essai COU-AA-302). Le docetaxel reste le traitement de référence du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Il n'y a pas d'étude comparative entre l'utilisation du docetaxel et celle de l'hormonothérapie. De ce fait, aucun facteur prédictif ne permet de choisir entre l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Certains paramètres comme l'état clinique du patient, son score de Gleason, la présence ou non de métastases viscérales peuvent être pris en compte par le clinicien dans le choix du traitement.

L'hormonothérapie est indiqué chez des patients peu ou asymptomatiques.

**Tableau n° XXXV : stratégie thérapeutique dans le traitement
chez des patients atteints de CRPC chimio naïfs**

Première ligne	Hormonothérapie de deuxième génération (enzalutamide ou abiraterone).	Chimiothérapie cytotoxique (docetaxel).	Prise en charge palliative.
Critères de choix	Patient peu symptomatique. Pas de métastases viscérales. Score de Gleason <8 Hormonosensibilité initiale longue.	Age inférieur à 75 ans. Peu de comorbidités. Métastases viscérales Score de Gleason > ou égal à 8 Hormonosensibilité initiale courte.	Comorbidités importantes.

Options thérapeutique chez des patients déjà traités par Docetaxel.

Comme précédemment, l'enzalutamide et l'acetate d'abiraterone ont montré de très bons résultats chez des patients en échec de traitement par docetaxel (l'enzalutamide dans l'étude AFFIRM et l'acetate d'abiraterone dans l'étude COU-AA-301). Le cabazitaxel est aussi une molécule intéressante dans cette indication comme l'a confirmé l'essai TROPIC.

D'autres molécules innovantes comme les vaccins thérapeutiques ont montré de bons résultats aux Etats-Unis avec notamment une médiane de survie considérablement augmentée avec l'emploi du sipulceucel-T. C'est pour l'instant la seule immunothérapie disponible dans le cancer de la prostate résistant à la castration. La thérapie anti-angiogénique montre des résultats décevants en termes de survie globale notamment avec le bevacizumab, et le cabozantinib. Enfin pour la prise en charge des métastases osseuse le denosumab a montré de grands bénéfices par rapport à l'acide zolendronique.

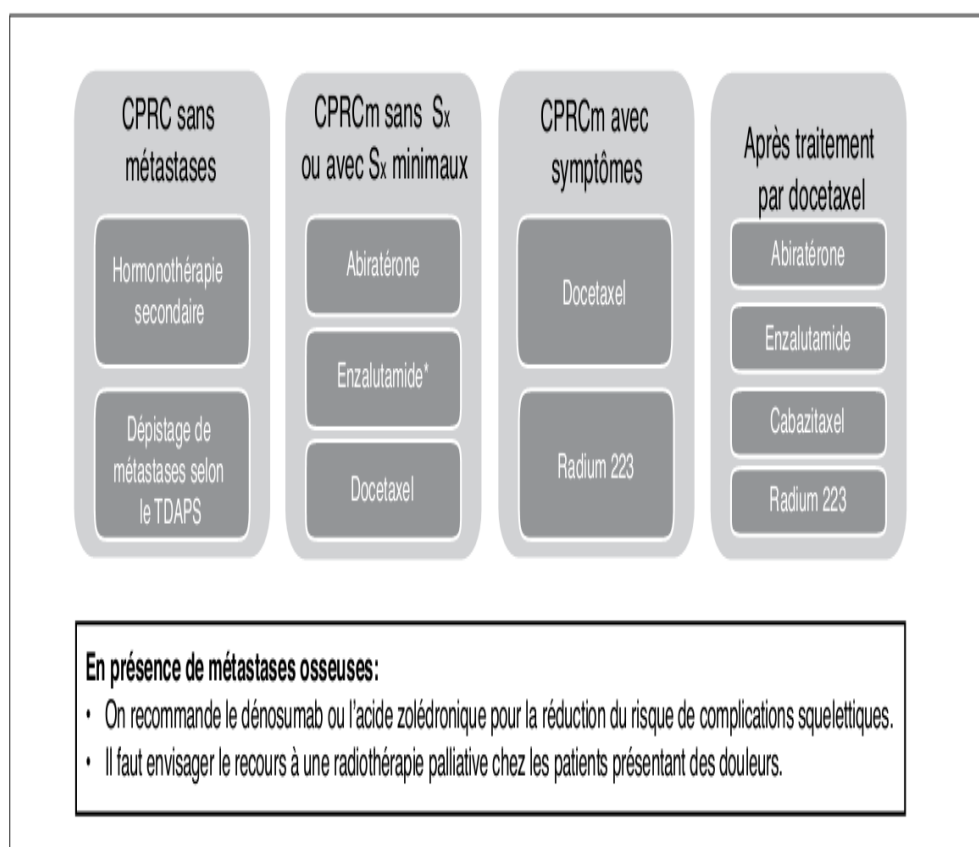


Figure n°142 : Prise en charge du cancer de la prostate résistance à la castration (CPRC)

VI. SUIVI ET EVOLUTION

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

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

1. Patients ayant eu la prostatectomie radicale:

- Si le cancer a dépassé la capsule voire atteint les marges chirurgicales ou les vésicules séminales, c'est encore le PSA post-opératoire et à distance qui sera l'élément fondamental de la surveillance. Si le PSA reste stable à un taux inférieur à 0,2 ng/ml voire légèrement plus élevé mais non évolutif au fil du temps, une simple surveillance sera préconisée. Si par contre le PSA ne s'est pas normalisé ou a tendance à ré-augmenter en quelques mois, une radiothérapie adjuvante voire une hormonothérapie continue ou intermittente pourront être nécessaire

Dans notre série 4 patients sur 5 ont présenté des marges chirurgicales positives soit 80% des patients opérés, par ailleurs ces malades ont bien répondu à une radiothérapie de rattrapage.

2. Patients ayant eu la radiothérapie

Les critères de Phoenix (Nadir + 2 ng/ml) sont utilisés pour définir la récurrence biologique. Après radiothérapie sans hormonothérapie, le nadir peut ne survenir que tardivement (après 2 ans).

2.1. Résultats thérapeutiques de la radiothérapie :

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

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

Auteur	Année	revue	Inclusion	Technique de Radiothérapie	Dose totale(Gy)	Hormonothérapie	SSRB à 3 ans
D'Amico et al.(201)	2002	Cancer	1988–2000	3D–CRT	70,4		58 %
Kupelian et al.2002(202)	2002	JCO	1990–1998	2D 3D–CRT	70,2		62 %
Klein et al.(203)	2009	Urol Oncol	1996–2004	IMRT–3D–CRT	81		80%
Kupelian et al.2009.(204)	2004	IJROBP	1990–2000	3D–CRT	RTE < 72	5 % 50 %	50 %
Vassil et al.(205)	2010	J Urol	1995–2005	IMRT–3D–CRT	80	50% < 6 mois	86 %
Notre étude	2016		2011–2015	3D –CRT	72 Gy	84,3%	75%

IMRT : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

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

3. Patients ayant eu l' hormonothérapie et la chimiothérapie

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

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

Rythme de surveillance

Une surveillance 3 mois après l'initiation d'une hormonothérapie est souhaitable, essentiellement chez les patients ayant une forte masse tumorale. Une évaluation clinique et biologique est nécessaire 6 mois après l'initiation de l'hormonothérapie. Le rythme ultérieur de surveillance, semestriel ou trimestriel, est guidé par la réponse thérapeutique, tant pour son efficacité que sa tolérance.

4. Patients après échec des traitements

4.1. Définition de la récurrence biologique.

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

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

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale	PSA > 0,2 ng/ml confirmée à deux dosages successifs
Radiothérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU	PSA Nadir + 1.2 ng/ml
Hormono-thérapie	Groupe pronostique après 6 à 9 mois de traitement favorable : PSA < 0,2 ng/ml intermédiaire: 0,2 < PSA < 0,4 ng/ml défavorable: PSA > 0,4 ng/ml

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

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

4.2. Imagerie de la récurrence locale

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

a. Après prostatectomie totale : IRM pelvienne

b. Après radiothérapie : IRM prostatique

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

c. Après thérapie focale : IRM prostatique

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

4.3. Imagerie de la récurrence métastatique

a. Scintigraphie osseuse et TEP-TDM

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

b. Imagerie par résonnance magnétique corps entier

L'Imagerie par résonnance magnétique du corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie (sensibilité et spécificité) pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire.

CONCLUSION

Nous avons pu, à travers ce modeste travail répondre à notre objectif principal de pouvoir dresser le profil de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients avec un cancer de la prostate localement avancé et métastatique au CHU Mohammad VI de Marrakech durant les cinq dernières années et ce afin de repérer les points essentiels à optimiser dans le futur de notre pratique à savoir :

- Un diagnostic tardif du cancer de la prostate avec un délai important de consultation après l'apparition des premiers symptômes.
- les bilans biologiques avant hormonothérapie qui restent peu demandés.
- un suivi médico-chirurgical rigoureux dépistant les effets secondaires des différentes thérapies prodiguées aux patients (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapies) reste à imposer à nos patients.
- l'ostéodensitométrie, dont la pratique est actuellement recommandée, mais qui n'est pas demandée suffisamment dans notre pratique. Or, on dispose de cette exploration dans notre CHU depuis plusieurs années.
- la thérapie de l'os qui reste au-deçà des attentes des patients et qui est peu prescrite de la part des praticiens.
- Les réunions de concertation pluridisciplinaire qui restent à développer d'avantage dans notre pratique.
- la chirurgie du CaP localement avancée qui n'accompagne pas les tendances actuelles en la matière en termes d'effectifs de patients opérés.
- la prise en charge multimodale et stratégies thérapeutiques à instaurer en amont de l'acte chirurgical et non pas après avoir les résultats anatomopathologiques de la pièce de prostatectomie radicale.
- fournir plus d'efforts en faveur d'une communication efficace et d'un rapprochement entre les différentes équipes des services hospitaliers et les différents intervenants en général dans la prise en charge du CaP dans nos régions.

Quant aux objectifs secondaires :

- Nous avons pu cerner, objectivement, le rôle des différents acteurs de la prise en charge médicochirurgicale du cancer de la prostate dans nos régions (médecins généralistes, urologues, oncoradiothérapeutes, médecins nucléaires, rhumatologue, biologistes...etc, qui fait quoi, comment et pour quels patients ?) à travers une évaluation des prescriptions des différentes investigations, mais aussi les prestations des différentes thérapies selon les spécialités. En effet, Il en découle que le rôle du médecin généraliste reste, la plupart du temps, très au-deçà des espérances avec une faible sensibilisation dans le sens dépistage du cancer de la prostate.
- Nous avons eu l'occasion de soulever la problématique du dépistage dans notre pays (certes le dépistage en matière du CaP n'est pas systématique, mais doit être ciblé et orienté en fonction du contexte clinique de nos patients : ATCDs de cancer de la prostate chez un parent 1er ou 2ème degré, troubles mictionnels, au-delà de l'âge de 50 ans au moins une fois tous les 2 ans...etc) d'où la nécessité de communiquer à propos du manque de la sensibilisation de la population médicale dans nos régions vis-à-vis de ce dépistage et de son impact direct sur les patients quant au stade de découverte de la maladie d'une part (souvent localement avancé et/ou métastatique dans nos régions comme notre étude vient de le prouver), et à la survie globale et spécifique d'autre part.

Par conséquent, seul 2.5 % de nos patients et sur 5 années successives ont été pris en charge suite à un dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA. En contre partie, 97.5 % se sont présentés avec des signes fonctionnels dont des troubles mictionnels en rapport avec un stade localement avancé et /ou métastatique.

- Nous avons pu avoir quelques éléments de réponse expliquant le retard des consultations et au diagnostic du CaP (chiffré à 14.2 mois) :
 - l'origine rurale qui prédomine dans notre population et qui arrive à 65% de nos patients représente l'un des éléments de réponse.

- la sous médicalisation de certaines régions rendant l'accès aux soins très difficile.
- le bas niveau socio-économique qui constitue 89 % de nos patients avec une population vielle et sans profession le plus souvent (79% des cas) et par conséquent sans pensions retraites et donc à la charge des familles et des enfants (à cette occasion on tient à saluer le sens de dévouement des familles qui prennent, le plus souvent, à leurs charges les frais des explorations et des soins de leurs proches en dehors d'une couverture sanitaire. Ceci témoigne de la grande cohésion sociale et du sens de dévouement naturel des familles vis-à-vis des leurs dans notre société marocaine)
- Nous avons pu repérer, dans notre étude, les sous-groupes potentiels des patients avec un cancer de la prostate localement avancé (32 patients soit 20% des cas) ou oligométastatiques (22 patients soit 13,5% de notre population totale) grâce à l'étude précise de la charge métastatique qui auraient pu bénéficier éventuellement d'une prostatectomie radicale dans le cadre d'une prise en charge multimodale.
- En fin, nous espérons avoir réalisé un travail scientifique qui restera une référence avec laquelle pourront se comparer d'éventuels travaux recherche scientifiques dans le futur et dans un but ultime d'optimiser nos moyens diagnostiques et thérapeutiques, d'améliorer notre pratique quotidienne et de mieux servir nos patients.

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom, and scrollwork on the sides. The word "ANNEXES" is written in a bold, serif font across the center of the frame.

ANNEXES

ANNEXE I

Fiche d'exploitation



IDENTITE

- NOM : FICHE N° : DOSSIER N° :
- PRENOM : TEL :
- AGE : ≤50 ans ☐ 51-59ans ☐ 60-69ans ☐ 70-79ans ☐ ≥80ans ☐
- ORIGINE : MARRAKECH-SAFI ☐ SOUS-MASSA ☐ BENI MELLALKHENIFRA ☐
AUTRES :.....
URBAIN ☐ RURAL ☐
- SITUATION FAMILIALE : MARIE ☐ CELIBATAIRE ☐ DIVORCE ☐
- NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE : BAS ☐ MOYEN ☐ ELEVE ☐
- COUVERTURE SANITAIRE : OUI ☐ PRECISER LE TYPE : RAMEE ☐
MUTUELLE ☐
AUTRES :.....
NON ☐



ATCDS

- ATCDS PERSONNELS : DIABETE ☐ HTA ☐ PATH CARDIAQUE ☐ PRECISER :..
PATH OSSEUSE ☐ TYPE :..
AUTRES :.....
- ATCDS FAMILIAUX : OUI ☐ NON ☐
- CANCER DE LA PROSTATE : OUI ☐ NON ☐
PARENT : PERE : OUI ☐ AGE DE SURVENUE : ≤50 ☐ 50-60 ☐ ≥60ans ☐
NON ☐
FRERE : OUI ☐ NOMBRE : 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ ≥5 ☐
NON ☐
AUTRES :.....



SIGNES CLINIQUES

- FONCTIONNELS : OUI ☐
NON ☐
- ALTERATION DE L'ETAT GENERAL : OUI ☐ NON ☐
- STADE ECHELLE DE L'OMS : 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐
DE KARNOFSKI:.....
- TROUBLES URINAIRES IRRITATIFS : OUI ☐ TYPE : BM ☐ POLLAKIURIE DIURNE ☐
NYCTURIE ☐ URGENTURIE ☐
NON ☐
- RAU : OUI ☐ NON ☐
- TROUBLES URINAIRES OBSTRUCTIFS : OUI ☐ TYPE : DYSURIE ☐ FAIBLESSE DU JET ☐
GOUTTES RETARDATAIRES ☐ AUTRES :..
NON ☐
- HEMATURIE : OUI ☐ TYPE : INITIALE ☐ TERMINALE ☐

TOTALE ☐

NON ☐

DOULEURS OSSEUSES: OUI ☐ **LOCALISATION : RACHIS** ☐ (**CERV** ☐ **DORS** ☐ **LOMB** ☐
COTES ☐ **MEMBRE SUP** ☐ **MEMBRE INF** ☐ **BASSIN** ☐

NON ☐

SIGNES NEUROLOGIQUES : OUI ☐ **TYPE : PARESIE** ☐ (**MEBR INF** ☐ **MENBR SUP** ☐
TROUBLES SENSITIVES ☐
AUTRES :....

NON ☐

AUTRES :

TEMPS ENTRE L'APPARITION DES SF ET LA PREMIERE CONSULTATION :....

PREMIERE CONSULTATION FAITE PAR UROLOGUE ☐ **GENERALISTE** ☐ **ONCORADIOTHERAPEUTE** ☐

AUTRES ☐ **PRECISER :**

•

SIGNES PHYSIQUES

POIDS :... **TAILLE :....** **IMC :<18.5** ☐ **18.5-24.9** ☐ **25-29.5** ☐ **≥30** ☐

OEDEMES DES MEMBRES INFERIEURS : OUI ☐ **NON** ☐

TR : NORMAL ☐

ANORMALE ☐ **PRECISER : HYPERTROPHIE** ☐ **CONSISTANCE DURE** ☐

NODULE ☐ (**UNIQUE** ☐ **MULTIPLE** ☐)

DISPARITION DU SILLON MEDIAN ☐

PRECISER LE STADE : T1 ☐ **T2** ☐ (**a** ☐ **b** ☐ **c** ☐) **T3** ☐ (**a** ☐ **b** ☐) **T4** ☐

EXAMEN DES FOSSES LOMBAIRES : NORMAL ☐

ANORMAL ☐ **PRECISER : DLR** ☐ **CONTACT LOMB** ☐

DEFENSE ☐ **MASSE** ☐ **AUTRES :**

EXAMEN NEUROLOGIQUE : NORMAL ☐

ANORMAL ☐ **PRECISER :**

EXAMEN GANGLIONNAIRE : ADP OUI ☐ **PRECISER : INGUINAL** ☐ **AXILLAIRE** ☐ **AUTRES :**

NON ☐

EXAMEN ABDOMINOPELVIEN : NORMAL ☐

ANORMAL ☐ **PRECISER : HPM** ☐ **GLOBE VESICALE** ☐ **AUTRES:**

AUTRES ANOMALIES :

➤ **BILAN BIOLOGIQUE :**

PRESCRIT PAR

UROLOGUE ☐ **GENERALISTE** ☐ **ONCORADIOTHERAPEUTE** ☐

AUTRES ☐ **PRECISER :**

-PSA TOTALE SERIQUE (ng/ml) : 4-10 ☐ **]10-20]** ☐ **20-50** ☐ **50-100** ☐ **>100** ☐

PRECISER :

-BILAN PHOSPHOCALCIQUE : FAIT ☐ **NON FAIT** ☐

Ca++ : **PHOSPHOREMIE :**

PHOSPHATASE ALCALINE : **CALCIURIE 24H :**

25 OH : **PTH :**

-NFS : **GAJ :** **BILAN LIPIDIQUE :**

-ECBU : **UREE :** **CREAT :** **-AUTRES :**

➤ ANATOMOPATHOLOGIE

BIOPSIE DE LA PROSTATE ☐	PROSTATECTOMIE ☐
TYPE DE CANCER : ADK ☐ AUTRES :..... DEGRE DE DIFFERENCIATION : BIEN D ☐ MOYENNEMENT D ☐ PEU D ☐ NOMBRE DE PRELEVEMENT : ≤12 ☐ 12 ☐ ≥12 ☐ LONGUEUR DE LA BIOPSIE :..... LONGUEUR DE CANCER :..... NOMBRE DE BIOPSIES ++ SUR LA TOTALITE DES BIOPSIES:..... SCORE DE GLEASON : 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ POUR LE SCORE 7 : 3+4 ☐ 4+3 ☐ GRADE PREDOMINANT : 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ INFILTRATION DE LA CAPSULE : OUI ☐ NON ☐ INFILTRATION PERINERVEUSE : OUI ☐ NON ☐ - INFILTRATION VASCULAIRE : OUI ☐ NON ☐ PIN ☐	TYPE DE CANCER : ADK ☐ AUTRES :..... POIDS :..... TAILLE :.... SIEGE DU OU DES FOYERS TUMORAUX : APEX ☐ ZONE MOYENNE ☐ BASE ☐ EVALUTION DU VOLUME TUMORAL :..... SCORE DE GLEASON (pour chaque foyer) : 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ STADE pTNM (2010) : T2 ☐ (a ☐ b ☐ c ☐) T3 (a ☐ b ☐) T4 ☐ PRECISER :..... EN CAS S'EXTENSION EXTRAPROSTATIQUE PRECISER LA OU LES LOCALISATION(s) : VS ☐ COL VESICAL ☐ SPHINCTER EXT ☐ RECTUM ☐ MUSCLE RELEVEUR ☐ PLANCHER PELVIEN ☐ QUANTIFIER :... PRECISER SI: INFILTRATION DE LA CAPSULE : OUI ☐ NON ☐ INFILTRATION PERINERVEUSE oui ☐ non ☐ INFILTRATION VASCULAIRE oui ☐ non ☐ STATUT DES LIMITES D'EXERESE : POSITIF ☐ NEGATIF ☐

*RTUP ☐

*CURAGE GG : FAIT ☐ NON FAIT ☐

PRECISER :
 -LE NOMBRE DE GG PRELEVES :.....
 -LE NOMBRE DE GG METASTATIQUE :.....
 -LE DIAMETRE MAX DE LA METAS LA PLUS VOLUMINEUSE
 -PRESENCE D'UNE EFFRACTION CAPSULAIRE : OUI ☐ NON ☐
 -INFILTARTION DE LA GRAISSE PERI GG : OUI ☐ NON ☐

➤ BILAN RADIOLOGIQUE D'EXTENSION :

- ECHOGRAPHIE ENDORECTALE : FAITE ☐ NON FAITE ☐
 PRESCRITE PAR : UROLOGUE ☐ GENERALISTE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐
 AUTRES ☐ PRECISER :.....
 TYPE D'ANOMALIE :.....
 POIDS DE LA PROSTATE (GRAMME): 30-40 ☐ 40-50 ☐ 50-60 ☐ 60-70 ☐
 - ECHOGRAPHIE ABDOMINO-PELVIENNE : FAITE ☐ NON FAITE ☐
 PRESCRITE PAR : UROLOGUE ☐ GENERALISTE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐ AUTRES ☐
 PRECISER :.....
 TYPE D'ANOMALIE :.....
 -TDM ABDOMINO-PELVIENNE : FAITE ☐ NON FAITE ☐

PRESCRITE PAR : UROLOGUE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐ GENERALISTE

AUTRES ☐ PRECISER :

TYPE D'ANOMALIE :

- IRM ABDOMINO-PELVIENNE : FAITE ☐ NON FAITE ☐

PRESCRITE PAR : UROLOGUE ☐ GENERALISTE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐

AUTRES ☐ PRECISER :

TYPE D'ANOMALIE :

-SINTIGRAPHIE OSSEUSE : FAITE ☐ NON FAITE ☐

COUPLE A LA TDM OUI ☐ NON ☐

PRESCRITE PAR : UROLOGUE ☐ GENERALISTE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐ AUTRES ☐

PRECISER :

TYPE D'ANOMALIE :

**-RX DU SQUELETTE : FAITE ☐ PRECISER : RACHIS ☐ (LOMB ☐ DORSAL ☐ CERVIC ☐) COTES ☐
BASSIN ☐ MEMBRE SUP ☐ MEMBRE INF ☐ CRANE ☐**

NON FAITE ☐

TYPE D'ANOMALIE :

-RX THORAX : FAITE ☐ NON FAITE ☐

PRESCRITE PAR: UROLOGUE ☐ GENERALISTE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐

TYPE D'ANOMALIE :

-AUTRES ☐ PRECISER :

TYPE D'ANOMALIE :

-OSTEODENSITOMETRIE : FAITE ☐ NON FAITE ☐ DATE :

PRESCRITE PAR : UROLOGUE ☐ GENERALISTE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐

- AUTRES ☐ PRECISER :

TYPE :

SIEGE OSSEUX DE LA MESURE : *PERIPHERIQUE

AVANT BRAT NON DOMINANT ☐

AUTRE :

*** AXIALE : COL DE FEMUR ☐**

HANCHE ☐

RACHIS LOMBAIRE ☐

RESULTATS DES MESURES :

.....

SCORE Z :

CLASSIFICATIONS

-TNM : T1 ☐ (a ☐ b ☐ c ☐) T2(a ☐ b ☐ c ☐) T3(a ☐ b ☐) T4 ☐

Nx ☐ N0 ☐ N1 ☐ N1mi ☐

Mx ☐ M0 ☐ M1 ☐ (a ☐ b ☐ c ☐)

SI M+ : AU MOMENT DU DG ☐ REVELANT LE DG ☐ APRES LE DG ☐ (PRECISER : ...

- pTNM : T2 ☐ (a ☐ b ☐ c ☐) T3(a ☐ b ☐) T4 ☐
- SI CaP METASTATIQUE PRECISER LE STADE (INDEX PATIENT AUA2015) :
- R (RELIQUAT TUMORAL POST OP): Rx ☐ R1 ☐ R2 ☐ R3 ☐
- AMICO: FAIBLE RISQUE ☐ INTERMEDIARE ☐ ELEVE ☐

TRAITEMENTS

-ABSTENSION-SURVEILLANCE: OUI ☐ NON ☐

-TTT CHIRURGICAL OUI ☐ NON ☐

***RADICALE** ☐

-DATE DE REALISATION :.....

-PROSTATECTOMIE RADICALE : OUI ☐ NON ☐

COMPLICATIONS POST OP :

PRESERVATION DES BANDELETES NEUROVASC : OUI ☐ NON ☐

- CURAGE GG : OUI ☐ NON ☐ STANDARD ☐ EXRTENSIF ☐

***PALLIATIF** ☐

-DATE DE REALISATION :.....

*ORCHIDECTOMIE ☐ *PULPECTOMIE BILATERALE ☐

*RESECTION ENDOSCOPIQUE DE DESOBSTRUCTION URINAIRE

FAITE ☐ NON FAITE ☐

PRECISER :.....

*DERIVATION URINAIRE FAITE ☐ NON FAITE ☐

PRECISER LE TYPE : NEPHROSTOMIE ☐ URETEROSTOMIE ☐ AUTRES ☐ :.....

-RADIOThERAPIE OUI ☐ NON ☐

-CURATIVE ☐

TECHNIQUE :.....

DOSE :.....

VOLUME : PROSTATE : OUI ☐ NON ☐

GG : OUI ☐ NON ☐

- PALIATIVE ☐ LOCALISATION :.....

-DEPRIVATION ANDROGENIQUE : OUI ☐ NON ☐ DATE DE DEBUT :.....

- PRESCRITE PAR : UROLOGUE ☐ ONCOLOGUE ☐ EN COLLABORATION ENTRE LES 2 ☐

* HORMONOTHERAPIE : NEOADJ ☐ ADJ ☐ CONTINUE ☐ INTERMITTENTE ☐

AGONISTE DE LH-RH ☐

PRECISER :.....

• ANTAGONISTE LH-RH ☐ PRECISER :.....

ANTI-ANDROGENES STERODIENS OU

NON STERODINES ☐

PRECISER:.....

ACETATE D'ABIRATERONE : OUI ☐

NON ☐

ENZALUTAMIDE : OUI ☐ NON ☐

-CHIMIOThERAPIE : OUI ☐ NON ☐

-1IERE LIGNE (docétaxel + pred) ☐ --2EME LIGNE (cabazitaxel) ☐

-TTT DES METASTASES OSSEUSES :

FAIT ☐ NON FAIT ☐

TYPE : BIPHOSPHONATES ☐

DENOSUMAB ☐

THERAPIE METABOLIQUE ☐

AUTRES :.....

-SOINS PALLIATIFS ET SOINS DE SUPPORT Y COMPRIS TTT DE LA DLR

FAITE ☐ NON FAITE ☐ PRECISER :....

-STRATEGIE THERAPEUTIQUE CHOISIE :.....

FAITE PAR UROLOGUE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐

DANS LE CADRE D'UNE RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) ☐

PRECISER LES INTERVENANTS :.....

O SURVEILLANCE :

FAITE PAR UROLOGUE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐

OU LES DEUX ☐

	3mois	6mois	1an	1.5ans	2ans	2.5ans	3ans	3.5ans	4ans
Clinique(1)									
PSA									
TESTOSTERONEMIE									
ECHO ABDOMINO-PELV									
RX THORAX									
OSTEODESITOMETRIE(2)									
RX RACHIS									

AUTRES

-RECIDIVE BIOLOGIQUE OUI ☐ NON ☐ DATE D'APPARITION :.....

PRECISER LES CRITERES :

PRISE EN CHARGE CHOISIE :.....

-RESISTANCE A LA CASTRATION : OUI ☐ NON ☐ DATE D'APPARITION :.....

PRECISER LES CRITERES :

PRISE EN CHARGE CHOISIE :.....

* FAITE PAR UROLOGUE ☐ ONCORADIOThERAPEUTE ☐

OU EN COLLABORATION ENTRE LES DEUX ☐

-DECES ☐ DATE DE DECES :..... PERDU DE VUE ☐

(1)

SI DEPRIVATION HORMONAL

PRECISER :

BAISSE DE LA LIVIDO OUI ☐ NON ☐

DYSFONCTION ERECTILE OUI ☐ NON ☐

GYNECOMASTIE OUI ☐ NON ☐ OBESITE OUI ☐ NON ☐

SYNDROME METABOLIQUE OUI ☐ NON ☐

HTA OUI ☐ NON ☐ DIABETE OUI ☐ NON ☐

(2) PRECISER TYPE :

SIEGE OSSEUX DE LA MESURE : *PERIPHERIQUE

AVANT BRAT NON DOMINANT

AUTRE :

*** AXIALE : COL DE FEMUR ☐**

HANCHE ☐

RACHIDS LOMBAIRE ☐

RESULTATS DES MESURES :.....

.....

SCORE Z :.....

ANNEXE II

I. Le score de GLEASON (38)

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

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

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

Classification de Gleason

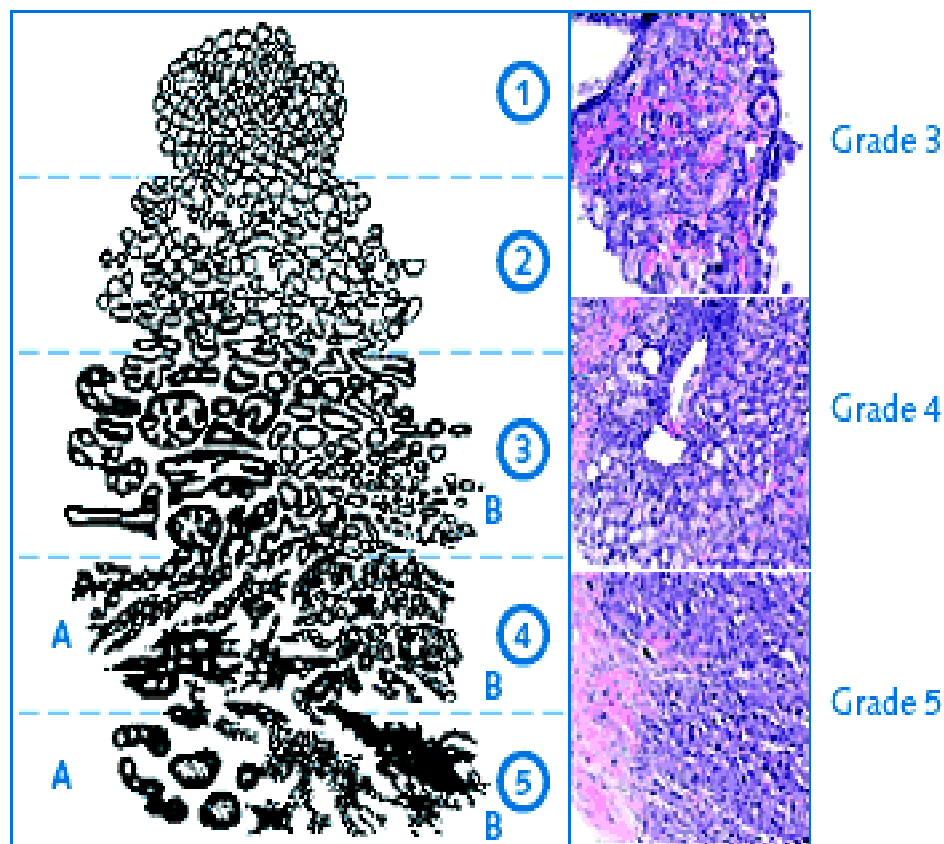


Figure n°144. : Classification de Gleason (7).

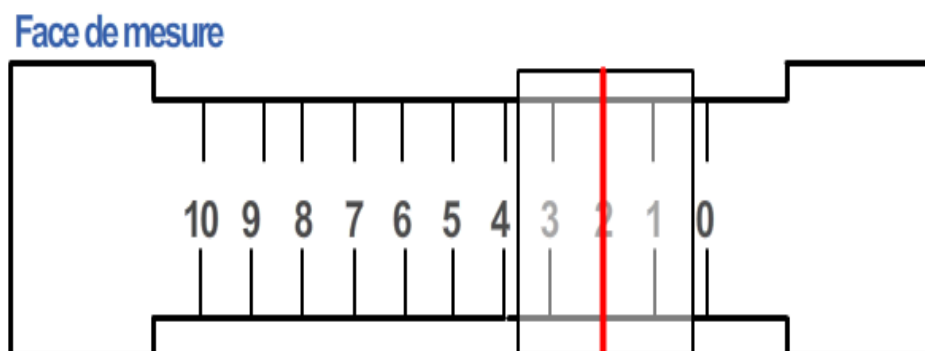
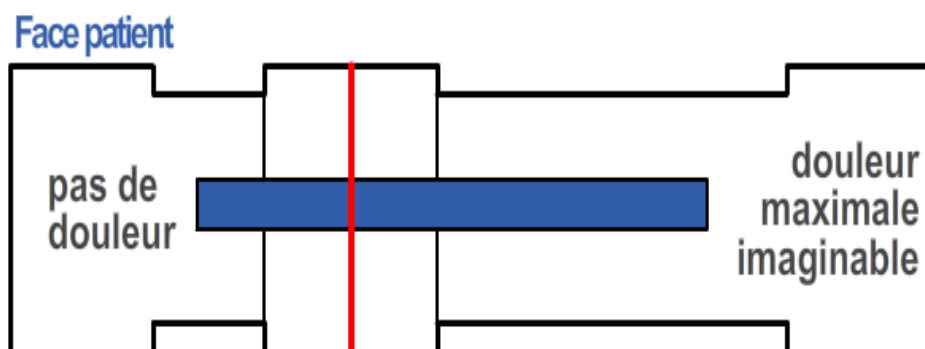
Pour tenir compte de l'hétérogénéité de l'adénocarcinome prostatique, les deux contingents tumoraux les plus représentés sont pris en considération :

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

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

ANNEXE III

EVA : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE



Echelle numérique (EN)

Pas de Douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

- Échelle verbale simple (EVS)

Le patient précise l'importance de sa douleur en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur.

Douleur au moment présent :

0	1	2	3	4
absente	faible	modérée	intense	extrêmement intense

Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours :

0	1	2	3	4
absente	faible	modérée	intense	extrêmement intense

Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours :

0	1	2	3	4
absente	faible	modérée	intense	extrêmement intense

Référence : A.N.A.E.S., février 1999

RESUME

Résumé

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

Notre travail est une étude rétrospective de 162 dossiers de patients atteints de cancer de la prostate localement avancé ou métastatique et suivis au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de cinq ans s'étendant de Janvier 2011 à Décembre 2015.

L'âge moyen de nos patients était de 72,3 ans (51 à 99 ans), 142 patients (87,6 %) avaient plus de 60 ans. Les symptômes révélateurs étaient essentiellement urinaires à type de troubles mictionnels, une rétention aigue des urines et l'hématurie, rapportés respectivement chez 60%, 13% et 10% de nos patients. D'autres signes extra-urinaires ont été décrits chez une bonne proportion des cas étudiés : il s'agissait essentiellement de l'altération de l'état général (10 %), des douleurs osseuses (10%) et des signes neurologiques (7%). Enfin le délai de consultation était à 14,2 mois (15 jours à 9 ans) expliquant le pourcentage élevé des stades avancés dans nos régions.

Le toucher rectal était suspect chez 82,7% des malades : 59% des cas avaient une prostate indurée, nodulaire chez 15% des cas tandis qu'un blindage vésico-prostatique a été retrouvé chez 8% des cas. Par ailleurs 6% des patients avaient une HBP.

Le dosage de PSA a été réalisé chez tous les patients et le taux moyen était 189,5 de ng/ml avec une valeur minimale de 10,1 ng/ml et une maximale de 22000 ng/ml.

Sur le plan anatomo-pathologique, le type histologique trouvé était l'adénocarcinome prostatique. Le score de Gleason a été calculé chez tous nos patients : il était à 7 chez 49% des cas dont 58% avec 4+3, à 8 chez 24% des patients, à 6 chez 20% des cas et à 9 chez 7% des cas. Nous avons répartis nos patients selon les localisations tumorales au sein de la prostate,

ainsi les biopsies positives ont été localisées au niveau de l'apex chez 46,8% des patients, la base prostatique chez 25 % et la partie moyenne chez 26,7% des cas

Au terme des bilans cliniques et para cliniques, notre population a été subdivisée en deux groupes : 20 % des patients au stade localement avancé et 80% au stade métastatique.

Quant à la prise en charge thérapeutique, la prostatectomie radicale a été faite chez 16% des cas avec CaP localement avancé, qui a permis une survie sans récurrence biologique à 3 ans chez tous des cas..

L'association radio-hormonothérapie a été choisie chez 84% des patients au stade localement avancé permettant une survie sans récurrence biologique à 3 ans chez 75 % des cas

Par ailleurs, le traitement à visée palliative a été opté chez 80 % des cas : la pulpectomie chez 69,2% des cas alors que la castration médicale a été pratiquée chez 30,79 % qui a abouti à une amélioration des symptômes urinaires rapportés dans 71% des cas. Cependant, 21 cas soit 13 % des patients traités , ont résisté à la castration, de ce fait une chimiothérapie a été indiquée en utilisant le protocole de docétaxel prédnisone décrit dans la littérature.

Les recommandations de l'European Urological Association (EAU) pour le cancer de la prostate statuent que la PT est envisageable chez des patients jeunes présentant un CPLA avec les paramètres suivants : PSA inférieur à 20ng/ml, inférieure ou égale à T3a et score de Gleason des biopsies inférieur ou égal à 8

Les indications de l'association de radiothérapie et d'hormonothérapie par agoniste de la luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) concernent les cancers localement avancés de la prostate comme l'ont montré les études de phase III dont celle de Bolla et al. qui ont montré qu'un blocage androgénique complet de quatre mois néoadjuvant et concomitant augmentait significativement la probabilité de survie globale des patients atteints de cancer localement avancé de la prostate de score de Gleason 2-6, et que l'hormonothérapie adjuvante de longue durée (2,5 à trois ans) accroissait significativement la probabilité de survie globale des patients atteints de cancer localement avancé.

L'arsenal thérapeutique pour prendre en charge les cancers de la prostate métastatiques s'est fortement élargi depuis une dizaine d'années, avec la découverte de nouvelles cibles impliquant non seulement la voie des androgènes mais aussi le microenvironnement tumoral, le système immunitaire ou la réparation de l'ADN. La multiplicité des cibles permet d'espérer l'utilisation en séquentiel ou en combinaison de divers traitements au cours de l'évolution de la maladie tumorale mais le nombre grandissement de nouvelles thérapies contraint à identifier des facteurs prédictifs de réponse.

ABSTRACT

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

Our work is a retrospective study of 162 patients with locally advanced and metastatic prostate cancer conducted in the University Hospital of Marrakesh Mohammed the VIth (Ibn Tofail hospital and Arrazi Hospital) during five years period since January 2011 to December 2015.

The average age of our patients was 72.3 years [51–99 years], though, 142 patients (87.6 %) were under the age of 60 years. Symptoms were essentially related to the lower urinary tract as voiding dysfunction, acute urinary retention and haematuria, reported respectively in 60 %, 13 % and 10% of our patients. Other extra- urinary symptoms have been reported in a large proportion of the cases studied: it was essentially the deterioration of general condition (10%) , bone pain (10%) and neurological signs (7 %) with regards to the locations and the burden of metastasis. However, the time between the appearance of the first symptom and when our patients first met a medical professional was in average 14.2 months [15 days to 9 years]. Consequently, that was among many factors explaining the high incidence of advanced and metastatic prostate cancer in our regions.

Digital Rectal Examination was suspicious in 82.7 % of patients: 59% had prostate indurated, nodular in 15% of cases, while bladder and prostate screening was found in 8% of cases. Otherwise 6% of patients had BPH

The PSA test was performed in all patients, and the average rate was 189, 5 ng / ml with a minimum value of 10.1 ng / ml and a maximum of 22000ng / mL.

On the pathological level , the most common histological type was notified prostatic adenocarcinoma. The Gleason score was calculated in all patients : it was 7 in 49% of cases and 58% (with 4 + 3) , 8 in 24% of patients , 6 in 20 % and to 9 in 7% cases . We divided our patients as tumor locations within the prostate and positive biopsies were following pathology data

(prostate biopsies and prostate specimen), the cancer was located mostly at the apex (46.8 % of patients) followed by the base (25% of patients) and the middle part of the prostate (26.7 % of patients).

Following clinical examination, biology and imaging investigations (ultrasonography, Abdomen and Chest CT scan, MRI, Bone Densitometry), our population were classified into two groups: patients with locally advanced prostate cancer (20 % of cases) and patients with metastatic prostate cancer (80 % of cases).

In the locally advanced group, radical prostatectomy was performed in 16% of cases. In this group, radiotherapy and hormone therapy combination was chosen in 84% of patients.

Nevertheless, in the metastatic group (80% of cases) palliative care was the rule. All patients had castration (pulpectomy in 69.2 % of cases, while medical castration was performed in 30.79 % of cases) which improved not only urinary symptoms but also symptoms related to metastasis(pain relief). This group of patient had benefited from palliative radiotherapy (bones and spine metastasis). No patient had had prostate radiotherapy in this group.

Though, 9 patients with severe metastatic pain had metabolic radiotherapy based on Smmarium with very good results and mild side effects.

However, castration resistant prostate cancer was the case for 21 patients (13 %) at the end of the study. Thus, chemotherapy protocol was docetaxel / prednisone based.

The recommendations of the European Urological Association (EAU) for prostate cancer decide that the PT is conceivable in young patients with locally advanced prostate cancer matching the following parameters: PSA less than 20ng / ml, less T3a and Gleason score (biopsies) less than or equal to 8.

The indications for radiation therapy and androgen deprivation therapy concerning locally advanced prostate cancer as shown by the Phase III studies including that of Bolla et al. significantly increased the probability of overall survival of patients.

The therapeutic arsenal to support the metastatic prostate cancer has greatly expanded over the last ten years, with the discovery of new targets involving not only the pathways of androgens but also the tumor microenvironment, immune system or DNA repair. The multiplicity of targets gives hope to use sequentially or in combination of various treatments during the evolution of the tumor disease but the magnification number of new therapies forced to identify predictors of response.

Finally, in the setting of metastatic prostate cancer, genetic profiling as interesting paths of research could play a drastic role in the future not only for prostate cancer patients but also for their relatives when diagnosed with genes to target or to treat. Preventive efforts would be guided with genetic findings.

ملخص

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

لقد قمنا بدراسة استعادية ل 162 مريضا يعانون من سرطان البروستاتا ف مرحلة متقدمة محليا أو النقيلي ويتلقون العلاج بمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على فترة خمس سنوات تمتد من يناير 2011 إلى ديسمبر 2015.

وكان متوسط عمر المرضى 72.3 سنة (51-99 سنة)، 142 مريضا (87.6%) لديهم أكثر من 60 عاما. اما الأعراض المنبهة البولية أساسا هي الاختلال الوظيفي لإفراغ البول، والاحتفاظ الحاد بالبول وتواجد الدم بسائل البول و النتائج التي وجدناها هي على التوالي 60%، 13% و 10% من مرضانا. وقد تم الإبلاغ عن أعراض أخرى وكانت نسبة كبيرة من الحالات تعرف تدهورا في الحالة العامة (10%)، وآلام العظام (10%) وعلامات عصبية (7%). وأخيرا، المدة التي تفصل ظهور الأعراض ومشاورة الطبيب كانت طويلة حيث بلغت 14.2 شهرا (15 يوما إلى 9 سنوات) مما يوضح النسبة العالية من انتشار هذا السرطان في مراحل متقدمة في مناطقنا.

نتيجة فحص الفرج كانت غير عادية في 82.7% من المرضى: في 59% من الحالات كانت البروستاتا متحجرة،

تم إجراء اختبار PSA لدى جميع المرضى، وكان المعدل المتوسط هو 189.5 ل نانوغرام / مل بينما اقل قيمة كانت هي 10، 1 نانوغرام / مل و أقصى قيمة هي 22000 ng / مل.

على مستوى التشريح المرضي، النوع النسيجي الأكثر شيوعا هو السرطان الغدي. أما معدل GLEASON: كان 7 في 49% من الحالات مع 58% 4 + 3، 24 8% من المرضى، 6 في 20% و 9 في 7% من الحالات. قسمنا مرضانا بالنسبة لمواقع الورم في البروستاتا وتم إيجاد 46.8% من المرضى في الجزء الأمامي، وقاعدة البروستاتا في 25%، والجزء الأوسط في 26.7% من الحالات.

بعد التقييم، تم تقسيم مرضانا الى مجموعتين: 20% من المرضى الذين يعانون من سرطان البروستاتا في مرحلة متقدمة محليا و 80% في المرحلة المنتشرة.

أما بالنسبة للعلاج، تم إجراء استئصال البروستاتا في 16% من الحالات من المرضى الذين يعانون من سرطان البروستاتا في مرحلة متقدمة محليا التي سمحت في القضاء على المرض في جميع الحالات.

تم إجراء العلاج الإشعاعي في 84% من المرضى الذين يعانون مرحلة متقدمة محليا التي سمحت في القضاء على المرض 75% من الحالات.

وعلاوة على ذلك، تم إجراء العلاج المسكن في 80% من الحالات (المرضى الذين يعانون من النقيلي): الإخصاء الجراحي في 69.2% من الحالات في حين تم تنفيذ الإخصاء الطبي في 30.79% مما أدى إلى تحسين الأعراض البولية التي أعلن عنها في 71% من الحالات. ومع ذلك، تم إجراء العلاج الكيميائي في 21 حالات ما يعادل 13% من المرضى الذين عولجوا بالإخصاء سابقا..

حسب توصيات جمعية المسالك البولية الأوروبية للكشف عن سرطان البروستاتا فإن استئصال البروستاتا ممكن عند المرضى الذين يعانون من CPLA مع احترام المعايير التالية: PSA أقل من 20 ng/مل، أو أقل T3a و معدل Gleason أقل من أوبساوي 8.

بالنسبة للجمع بين العلاج الإشعاعي والهرموني أظهرت دراسة المرحلة الثالثة للسيد Bolla زيادة كبيرة في احتمال البقاء على قيد الحياة لمرضى السرطان في مراحله المتقدمة محليا.

الترسانة العلاجية لدعم سرطان البروستاتا النقيلي توسعت بشكل كبير خلال السنوات العشر الأخيرة، مع اكتشاف أهداف جديدة تستهدف طريق الاندروجين ولكن أيضا المحيط الورمي أيضا، والجهاز المناعي أو إصلاح الحمض النووي.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Haute Autorité de Santé.**
Cancer de la prostate – Identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de population d'hommes à haut risque?
Février 2012;
2. **Globocan 2008 Cancer incidence, Mortality and Prevalence World widein 2008, <http://globocan.iarc.fr/>**
3. **3.Rebbeck T R, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Coonez K, Eeles R, Fernandez P, Gliri VN.**
Global patterns of prostate cancer incidence, Agressiveness, and Mortality in men of African descent.
4. **4. Sellami A, Boudawara T,Hsairi M, Jlidi R, Achour N.**
Incidence des cancers dans le gouvernement de Sfax 2000–2002
Edition 2007
5. **5. BouhadeF A, Hammouda D.**
Regitre des tumeurs d'Alger 2006.
6. **6. Ibrahim A.S, Mikhail N.H, Khaled H, Baraka H, Abdeen M, Bishara A, Abdelwahd S,Abdlateef A,**
Cancer profile in Aswan, Egypt, Methodology and Results chart book 2008.
Edition 2010
7. **7. Benider, Harif et al.**
Registre des cancers de la région du grand Casablanca
Edition 2012
8. **8. Tazi M.A, Erraki A, Benjafer N.**
Incidence des cancers à Rabat. 2006–1008.
Edition 2012.
9. **9. ELHAOUS A.**
Aspect épidémiologiques des cancers urologiques dans la région de Marrakech. Thèse n°315, médecine, Casablanca, 2004
10. **10. M.BELKHAIMA**
Profil epidemiologique clinique et therapeutique du cancer de la prostate au chu mohamed vi (Étude rétrospective à propos de 159 cas).27/07.

11. **ANCELLE PARK R, ASSICOT M, CLAVEIROLE P.**
Elément d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document à l'usage des professionnels de santé. ANAES septembre 2004.
12. **ELHAOUS A.**
Aspect épidémiologiques des cancers urologiques dans la région de Marrakech. Thèse n°315, médecine, Casablanca, 2004
13. **FARKAS A., MARCELLA S., RHOADS GG.**
Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality. Ethn Dis 2000; 10: 69-75.
14. **ANGWAFO FF.**
Migration and prostate cancer: an international perspective. J Natl Med Assoc, November 1, 1998; 90 (11 suppl): S720-3.
15. **Current estimates from the national health interview survey, 1996. Atlanta, GA :**
National center for health statistics (NCHS), centers for disease control and prevention (CDC), U.S. Dept of health and human services (DHHS) ; october 1999. Vital health statistics. Series 10, N°200.
16. **DADJO AHANDOGBE Bernardin Y.F.**
Le cancer de la prostate, étude rétrospective à propos de 164 cas (1991 à 2000) dans le service d'urologie à l'hôpital IBN SINA RABAT. Thèse n°227, médecine Rabat 2005
17. **ANGWAFO FF.**
Migration and prostate cancer: an international perspective. J Natl Med Assoc, November 1, 1998; 90 (11 suppl): S720-3.
18. **Johansson JE, Holmberg**
Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
19. **FOURNIER G., VALLERI A., CUSSENOT O.**
Cancer de la prostate. Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie 2004.
20. **M.NDOYE.**
Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate à l'hôpital grand yoff senegal 2010

21. **K.TENGUE.**
Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo 2015
22. **O.HELFRICH.**
Évolution du nombre de cas incidents de cancer de la prostate en France de 2001 à 2012 à partir de données hospitalières de 5 centres
23. **BOUZEBOC PH.**
Actualités 2000 dans les tumeurs urologiques. La lettre du cancérologue 2000 ; IX, 6.
24. **DAVID CRAWFORD.**
Epidemiology of prostate cancer. University of Colorado. Urology 2003.
25. **GIOVANNUCCI E., GANN PH., HENNEKENS CH., SAKS FM., GRODSTEIN F., STAMPFER MJ.**
Retrospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. J. Natl Inst. 1994; 86: 281
26. **FRANKLIN LOWE C., SCOTT M. GILBERT, HILLEL KAHANE.**
Evidence of increased prostate 2006
27. **GUILLONNEAU B., VALLANCIEN G.**
Urologie. Inter-Med édition Doin 1999 : 117–141
28. **GUY L., REMSEY C., E C., BOITEUX JP.**
Nutrition et cancer de la prostate. Progrès en urologie 2000, 10 :505–512.
29. **McNeal JE Regional morphology and pathology of the prostate.**
Am J Clin Path 1968; 49: 347– 357.
30. **Rigaud J, Le Normand L, Karam G, Glemain P, Buzelin JM, Bouchot O.**
Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention. ProgUrol 2002;12:232–9.
31. **Duchesne GM, Peters LJ.**
What is the a/b ratio for prostate cancer Rationale for hypofractionated high-dose rate brachytherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999;44(4):747—8.
32. **Bentzen SM, Ritter M.**
The a/b ratio for prostate cancer: what is it, really Radiother Oncol 2005;76(1):1—3.

33. **ZERBIB M.**
Le cancer de la prostate. Les éditions des universités d'été européennes en oncologie, expression française, 1999.
34. **Sokoloff M.H., Brendler C.B.**
Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. Urol Clin North Am 2001;28:535-543.
35. **Perrin P** **Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre ».** EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie. 18-560-A-21,2006.
36. **L.Boccon-gibod.**
Cancer de la prostate stratégie diagnostique et thérapeutique. Encycl Méd Chir (Elsevier, paris) ; AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0692,1998, 7p.
37. **Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ.**
Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998 ; 280 : 975-80.
38. **Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, DiamondB, Lévesque J, Belanger A.**
Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 1999; 3:83 91.
39. **Fritz H**
Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. N Engl J Med 2012; 366:981 990
40. **Gerald L. Andriole M.D**
Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. N Engl J Med 2009; 360:1310-1319.
41. **Magoha G.**
Management and survival in advanced prostate cancer in Nairobi. East Afr Med J 2000;77:260-3.
42. **Poirier J.**
L'hypertrophie bénigne de la prostate et son traitement médicamenteux. 2009 [cité 11 juill 2014]. Disponible sur:
http://scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2009_POIRIER_JOSEPHINE.pdf

43. **GLOVER FE., COFFEY D. S., DOUGLAS LL., CADOGAN M., RUSSELL H., TULLOCH T., BAKER TD., WAN RL., WALSH P. C., MOUL JW. .**
The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. . The Journal of urology 1998, vol. 159, no6, pp. 1984–1987
44. **GUEYE SM., JALLOH M., LABOU I., NIANG L., KANE R., NDOYE M.**
Profil clinique du cancer de la prostate au Sénégal. African Journal of Urology, Vol. 10, No. 3 (2004).
45. **SOULIE M., VILLERS A., GROSCLAUDE P., MNEGOZ F., SCHAFER P., MACE LESEC'H J., SAUVAGE-MACHELARD M., MOLINIER L., GRAND A.**
Le cancer de la prostate en France : résultat de l'enquête CCAFU-FRANCIM. Progrès en urologie 2001, 11, 478–485
46. **Cancer de la prostate. La revue du praticien 1994, 44,5 : 573–622.**
47. **RIGAUD J., BOUCHOT O.**
Cancer de la prostate : antigène spécifique de la prostate et diagnostic des cancers prostatiques.. La revue du praticien 2003, 53 : 2229–2236.
48. **ZERBIB M.**
Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
49. **Chen C, Tzai T, Huang S, Wu H, Tai H, Chang Y, Pu Y.**
Clinical Outcome of Taiwanese Men With Metastatic Prostate Cancer Compared With Other Ethnic Groups. UROLOGY 2008;72:1287–92.
50. **Eisenberger MA, Blumenstein BA,**
Crawford ED. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339(16):1036–42.
51. **RAVERY V., FONTAINE E., VILLERS A.**
Biopsies prostatiques : modalités techniques et conditions de l'examen. Progrès en urologie 2000, 10 : 1271–1276.
52. **REBILLARD X., VILLERS A., RUFFION A., et al.**
Comité de cancérologie de l'association française d'urologie : cancer de la prostate. Progrès en urologie 2002,12 : 3167.

53. **EMC d'urologie 2014**
54. **Lemaitre L, Villiers A, Mouton D, Puech P**
Echographie et biopsies brostatiques. J Radiol 2006 ; 87 : 201–9.
55. **S.M. Moudouni, M.A. Lakmichi M. Amine b, I. Sarf , M.R. Zahraoui, N. Bentani, L. Adarmouchb, R. Jarir, Z. Dahami.**
L'anesthésie locale pour les biopsies prostatiques écho-guidées : étude prospective randomisée comparant deux méthodes
56. **Desmond PM, Clark J, Thompson IM, Zeidman EJ, Mueller EJ.**
Morbidity with contemporary prostate biopsy. J Urol 1993;150:1425–6.
57. **Rodriguez A, Tazi H, Kyriakou G, Leray E.**
Blocage nerveux périprostatique au niveau de l'apex contre gel de lidocaïne intrarectal. Prog Urol 2002;12:1228—33.
58. **Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM.**
Local anesthesia for
ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. J Urol 2001;166(4):1343—5.
59. **Issa MM, Bux S, Chun T, et al.**
A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory university experience. J Urol 2000;164:3979.
60. **Peters JL, Thompson AC, Mc Nicholas TA, Hilnes JE, Hanbury DC, Boustead GB.**
Increased patient satisfaction from trans-rectal ultrasonography and biopsy under sedation. BJU Int 2001;87:827—30.
61. **Von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral**
fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. Eur Urol 2002;41:508—14.
62. **Seymour H, Perry MJA, Lee-Elliott D, Dundas U, Patel U.**
Pain after transrectal ultrasonography biopsy: the advantages of periprostatic local anaesthesia. BJU Int 2001;88: 540—4.
63. **Taverna G, Maffezzini M, Benettii A, Seveso M, Giustii G, Graziotti P.**
A single injection of lidocaine as local anesthesia for ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. J Urol 2002;168:222—3.

64. **Sallam S, Mejri R, Cherfif M.**
L'anesthésie locale pour les biopsies prostatiques écho-guidées : blocage nerveux périprostatique a niveau de l'apex versus gel de lido caïne. Étude randomisée sur 100 malades. Tunis Med 2010;88(04):217—22.
65. **Jeon SS, Woo SH, Hun JH, Choi HY, Chai SE .**
Bisacodyl rectal preparation can decrease infectious complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Urology 2003; 62:461–6.
66. **Seiber PR, Rommel FM, Agusta VE .**
Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. J Urol 1997; 157: 2199–200.
67. **GLEASON DF., MELLINGER GT.**
Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.. J. Urol. 1974 ; 111 (1) : 58–64.
68. **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 Int1999; 84: 1015 20.
69. **Fournier G, Valery A, Mangin P, Cussenot O .**
Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. Encycl méd-chirurgicale . 18–560–A–12 (2004).
70. **Molinié V et al.**
Contribution of pathological anatomy before and after total prostatectomy. Anne Urol(paris) 2007; 41: 51–58.
71. **Younes P, Descazead A**
Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie. Annales d'urologie 2007 ; 41 : 59–63.
72. **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.**
73. **nstitut national du cancer. La classification des cancers de la prostate [En ligne]2010.**

74. **American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed**
Springer Eds 2010;525:34.
75. **Boccon-Gibod L., Bertaccini A., Bono A.V., Dey Sarmah B., Höltl W., Mottet N., et al.**
Management of locally advanced prostate cancer : a European consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57:187-194.
76. **Soulié M., Péneau M., Richaud P., Ravery V.**
Management of stage cT3 prostate cancer. *Ann Urol EMC* 2007 18-560-A-24.
77. **Jemal A., Murray T., Ward E., Samuels A., Tiwari R.C., Ghafoor A. et al.**
Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
78. **Freedland S.J., Partin A.W., Humphreys E.B., Mangold L.A., Walsh P.C.**
Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109:1273-1278.
79. **Ward J.F., Slezak J.M., Blute M.L., Bergstralh E.J., Zincke H.**
Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751-756.
80. **Van Poppel H., Joniau S.**
An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:253-259.
81. **Carver B.S., Bianco F.J., Scardino P.T., Eastham J.A.**
Long-term outcome following radical prostatectomy in men with with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;176:564-568.
82. **Grubb RL, Kibel AS**
High-risk localized prostate cancer: role of radical prostatectomy. *Curr Opin Urol* 20:204-10
83. **Van Poppel H.Goethuys H.Callewaert P., Vanuytsel L., Van der Voorde W. Baert L.**
Radical prostatectomy can provide cure for well selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:372-379.
84. **Van Den Ouden D., Hop W., Schröder F.H.**
Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-1397.

85. **Gerber G.S., Thisted R.A., Chodak G.W., Schroder F.H., Frohmuller H.G., Scardino P.T., et al.**
Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institution pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32:385–390.
86. **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* 50: 1006–13
87. **Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S**
Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 52: 29–37
88. **Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, et al.**
Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42:1062–7.
89. **SALOMON L, ANASTASIADIS AG, LEVREL O, KATZ R, SAINT F, DE LA TAILLE A, CICCIO, VORDOS D, HOZNEK A, CHOPIN D, ABBOU CC.**
Location of positive surgical margins after retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology*, 2003, 61 : 386–390.
90. **SOLOWAY MS, NEULANDER E.**
Bladder-neck preservation during radical retropubic prostatectomy. *Semin Urol Oncol.*, 2000, 18: 51–56.
91. **LICHT MR, KLEIN EA, TUASON L, LEVIN H.**
Impact of bladder neck control. *Urology.*, 1994,44: 883–887
92. **CATALONA W.J., BIGG S.W.**
Nerve-sparing radical prostatectomy : evaluation of results after 250 patients preservation during radical prostatectomy on continence and cancer. *J. Urol.*, 1990 ; 143 : 538–543.
93. **SMITH R.C., PARTIN A.W., EPSTEIN J.I., BRENDLER C.B.**
Extended followup of the influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer and extensive capsular perforation. *J. Urol.*, 1996 ; 156 : 454–457.

94. **Loeb S., Smith N.D., Roelh K.A., Catalona W.J.**
Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007;69:1170-1175.
95. **ALSIKAFI NF, BRENDLER CB.**
Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol*, 1998, 159: 1281-1285.
96. **SOULIE M, SEGUIN PH, BENOIT J-M, ESCOURROU, TOLLON C, VAZZOLER N, PONTONNIER F, PLANTE P.**
Impact of a modified apical dissection during radical retropubic prostatectomy on the occurrence of positive surgical margins : a comparative study in 212 patients. *Urology*, 2001, 58 : 217-221.
97. **BEGG CB, RIEDEL ER, BACH PB, KATTAN MW, SCHRAG D, WARREN JL.**
Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med*, 2002, 346 : 1138 - 1144.
98. **EASTHAM JA, KATTAN MW, RIEDEL E, BEGG CB, WHEELER TM, GERICK C, GONEN M, REUTER V, SCARDINO P.**
Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.*, 2003, 170 : 2292-2295.
99. **Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, et al.**
Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42: 1062-7.
100. **Van Den Ouden D., Hop W., Schröder F.H.**
Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-1397.
101. **Thompson I.M., Tangen C., Basler J., Crawford E.D.**
Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol* 2002;168:1008-1012.
102. **Freedland S.J., Partin A.W., Humphreys E.B., Mangold L.A., Walsh P.C.**
Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109:1273-1278.

103. **Hsu C.Y., Joniau S., Roskams T., Oyen R., Van Poppel H.**
Comparing results after surgery in patients with clinical unilateral T3a prostate cancer treated with or without neoadjuvant androgen-deprivation therapy. *BJU Int* 2006;99:311–314.
104. **Bolla M., Collette L., Blank L., Warde P., Dubois J.P., Mirimanoff R.O., 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* 2002;360:103–108.
105. **Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA.**
Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106:2603–9.
106. **Loeb S., Smith N.D., Roehl K.A., Catalona W.J.**
Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007;69:1170–1175.
107. **Heidenreich A., Aus G., Abbou C.C., Bolla M., Joniau S., Matveev V.B., et al.**
European Association of Urology 2008. EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68–80.
108. **Soulié M., Beuzeboc P., Cornud F., Eschwège P., Gachignard N., Grosclaude P., et al.**
Cancer de la prostate. Recommandations 2007 du CCAFU. *Prog Urol* 2007;17:1157–1230.
109. **Scolieri M.J., Altman A., Resnick M.I.**
Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated?. *J Urol* 2000;164:1465–1472.sco
110. **Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al.**
European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC 22911). *Lancet* 366: 572–8
111. **Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al .**
Adjuvant radiotherapy for pathologicalT3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term follow-up of a randomised clinical trial. *J Urol* 181:956–62

112. **Wiegel T, Lohm G, Bottke D, 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* 73: 1009–16
113. **Salomon L, Azria D, Bastide C, et al.**
Recommandations en oncurologie 2010: cancer de la prostate. *Prog Urol* 20 (suppl 4) : s217–s51
114. **Soulie M, Barre C, Beuzeboc P, Chautard P, Cornud F, Eschwege P, et al.**
Cancer de la prostate. Recommandations CCAFU 2004. *Prog Urol* 2004;14(Suppl. 1):913–55.
115. **Peneau M, Piechaud T, Cariou G, Ragni E, Fontaine E, Fournier G.**
Cancer de prostate de stade T3 clinique : histoire naturelle, les choix thérapeutiques et leurs résultats. *Prog Urol* 1998;8:977–93.
116. **Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, Fergany A, Gill I, Kaouk J, et al.**
Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology* 2006;67:1253–6.
117. **Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D.**
Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781–8.
118. **Messing EM, Manola J, Sarosdy M.**
Immediate hormonal therapy versus observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy for node positive prostate cancer: at 10 years results of EST 3886. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:4570.
119. **McLeod DG, Iversen P, See WA,**
on behalf of the Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2005;97: 247–54.
120. **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.

121. **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.
122. **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.
123. **CornBW, Winter K, PilepichMV.**
Does androgen suppression enhance the efficacy of post-operative irradiation?
A secondary analysis of RTOG 85-31. Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1999;54:495-502.
124. **Garzotto M, Higano CS, O'Brien C, Rademacher BL, JanebaN, Fazli N, et al.**
Phase 1-2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high risk prostate cancer. *Cancer* 2010;116:1699—708.
125. **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.
126. **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.
127. **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): aphase III randomised trial. *Lancet* 2003;360:103—8.
128. **Roach 3rd M, Bae K, Speight J, et al.**
Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer:
129. **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.

130. **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].
131. **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].
132. **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.
133. **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.
134. **Tyrrell CJ, Payne H, See WA, et al.**
Bicalutamide (Casodex) 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the randomized Early Prostate Cancer programme. Radiother Oncol 2005;76:4—10.
135. **Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, et al.**
Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Eur Urol 1997;32(4):391-5.
136. **Fernand Labrie,**
Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Article in Press, June 2014
137. **KHOURY S., CHATEL C., MURPHY G., DENIS L., MECHELI P**
Le cancer de la prostate en questions : traitements et méthodes. Edition 1997
138. **COSTELLO LC., FRANKLIN RB., NARAYAN P.**
Citrate in the diagnosis of prostate cancer. Prostate 1999, 38 : 237-24.

139. **Cancer de la prostate.**
La revue du praticien 1994, 44,5 : 573-622.
140. **DROZ JP., FLECHON A., TERRET C.**
Cancer métastatique de la prostate. La revue du praticien 2003, 53 : 2258-2262
141. **FLAM THIERRY.**
Maladies de la prostate
142. **RICHARD F., BOTTO H.**
Cancer de la prostate. EMC (paris, France), néphrologie-urologie, 18-560-A-10, Cancérologie, 60, 18-800-A-10, 1993
143. **ZERBIB M.**
Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
144. **DENIS L.**
Prostate cancer, primary hormonal treatment.. Cancer 1993, 71 : 1083-8
145. **BOUZEBOC PH.**
Actualités 2000 dans les tumeurs urologiques. La lettre du cancérologue 2000 ; IX,6.
146. **GROSCLAUDE P., ROUMAGNAG M.**
Epidémiologie du cancer de la prostate. Annales d'urologie 1992, 26, n°5.
147. **JOHN R., THORNBURY, DAVID K., PETER L., CHOYKE, CURTIS P., LANGOTZ and JEFFREY C.**
Prostate cancer what in the Future Role for Imaging ?. AJR 2001; 176: 17-22.
148. **RAVERY V., JAVERLIAT I., TOUBLANC M., BOUCCOU-GIBBOND L., DELMMAS V..**
Caractéristiques des cancers prostatiques chez les Français d'origine afro-antillaise.. Progrès en urologie 2000, 10 : 231-6.
149. **VILLERS A., MOUTON D., REBILLARD X., CHAUTARD D et al.**
Conditions de réalisation et schéma de ponction lors d'une première série de biopsie prostatiques. Progr. Urol. 2004 ; 14 :144-153.
150. **Recommandations et références médicales, 1998.**
Cancer non localisé de la prostate. VII. Que sait-on des effets indésirables de ces moyens et stratégies thérapeutiques ?

151. **EL OUAZZANI I.**
Le cancer de la prostate métastatique. Thèse médecine, 2004, N°298
152. **HUBERT J., ROSSI D., BECKENDORF V.**
Radiothérapie conformationnelle.. Prog. Urol. 1999 ; 9 : 544-551.
153. **SCIARRA A, CARDI A, and DI SILVERO F.**
antiandrogen monotherapy : recommandations for the treatment of prostate cancer. Urol. Int., January 1, 2004, 72 (2) : 91-8.
154. **HABER G.P., BARRET E., VILLERS A**
Compte-rendu du 96eme congrès de l'AFU, 20-30 Novembre 2002- Paris ; Medexpert 02/03 - 2702849.
155. **BENSLIMANE L.**
Prise en charge de l'échappement au traitement hormonal Xe congrès national de la société marocaine d'urologie 2002.
156. **BREAU JL.**
Métastases des cancers de la prostate. Mécanismes et sites, conduite thérapeutique et revue des résultats publiés. Stratégie de prévention des métastases lors du traitement initial. Annales d'urologie 1991, 25, n°6-7 : 291-303.
157. **FUFFION A., FONTAINE E., STAERMAN F.**
Traitement hormonal du cancer de la prostate métastatique. Progrès en urologie 2003, 13 : 334-341.
158. **FOURNIER G.**
Attitude thérapeutique dans le cancer prostatique évolué. La revue du praticien 1994,44, n°5.
159. **FOURNIER G., VALLERI A., MANGIN O., CUSSENOT O.**
Cancer de la prostate, diagnostic et bilan d'extension.Science direct- Annales d'Urologie, août 2003.
160. **AKAZA H., YAMAGUCHI A, MATSUDA T, IGAWA M, KUMON H, SOEDA A, USAMU M, KANETAKEH H, OSASHI Y.**
Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80mg in combinaison with a LH-RH agonist versus LH-RH agonist monotherapy as first line treatment for advensed prostate cancer: interim results study in japanese patients. Japanese Journal Of Clinical Oncology34: 20-28, 2004.

161. **AUCLER G.**
Traitements généraux des cancers de la prostate métastatique. Annales d'Urologie 2000 ; 34 : 39–48.
162. **TRACHENBERG J, GITTLEMAN M, STEIDLE C, BARZELL W, FRIEDEL W, PESSIS D, FOTHERINGHAM N, CAMPION M, GARNICK MB.**
A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. The journal of Urology 2002, 167 : 1670–1674.
163. **Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al.**
Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364(21):1995–2005.
164. **Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al.**
Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367(13): 1187–97.
165. **Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al.**
Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147–54.
166. **Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T**
immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363(5):411–22.
167. **Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368 (2):138–48.**
168. **Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al.**
Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371 (5):424–33.
169. **Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.**
Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369: 213–23.

170. **Beuzeboc P, Ropert S, Goldwasser F, Zerbib M.**
Prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration métastatique après docétaxel. *Bull Cancer* 2012;99(Suppl. 1):S66-72.
171. **Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al.**
CCAFU recommendations 2013: prostate cancer. *Prog Urol* 2013;23(Suppl. 2):S69-101.
172. **Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al.**
Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. *J Urol* 2013;190(2):429-38.
173. **Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS.** Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol* 2014.
174. **N.Mottet, J.Bellmunt, M.Bolla.**
Guidelines on prostate Cancer. Part II : treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. European Association of urology. 13 janv 2011;572-83.
175. **Small EJ, Vogelzang NJ.**
Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15:382-8.
176. **Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al.**
Hydrocortisone with or without mitoxantrone in patients with hormone refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study (9182). *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13.
177. **Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al.**
Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
178. **Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, et al.**
Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007;8:994-1000.
179. **Beer TM, Gaezotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM.**
Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic and rogenin dependent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;81:1425-7.

180. **Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al.**
Docetaxel reintroduction in patients with metastatic hormone-refractory, docetaxel-sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADÉ).
BJU Int 2010;106:974-8.
181. **Commission de transparence du 29 février 2012 concernant la spécialité ZYTIGA 250 mg comprimé. [cité 24 févr 2014].**
Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/zytiga_29022012_ct11654.pdf
182. **Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al.**
Randomized Phase 3 Trial of Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and No Prior Chemotherapy. *N Engl J Med*. 10 janv 2013;368(2):138-48.
183. **Takeda Announces Termination of Orteronel (TAK-700) Development for Prostate Cancer in Japan, U.S.A. and Europe | Takeda Pharmaceutical Company Limited. [cité 17 déc 2014].**
Disponible sur: http://www.takeda.com/news/2014/20140619_6615.html
184. **Persson J, Semenas, Dizeyi.**
Enzalutamide as a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Drug Design, Development and Therapy*. Août 2013;875.
185. **XTANDI 40MG CAPSULE – Monographie spécialité. [cité 24 février 2014].**
Base de données médicamenteuses Thériaque. Disponible sur:
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30073>
186. **Provenge, Autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GMCSF (Sipuleucel-T). [cité 16 mai 2014].**
Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002513/WC500151157.pdf
187. **Geary SM, Salem AK**
Prostate cancer vaccines. *Oncoimmunology*. 1 mai 2013
[cité 24 février 2014];2(5).
Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667918/>
188. **Madan RA, Bilusic M, Heery C, Schlom J, Gulley JL.**
Clinical Evaluation of TRICOM Vector Therapeutic Cancer Vaccines. *Semin Oncol*. juin 2012;39(3):296-304.

189. **Singh BH, Gulley JL.**
Immunotherapy and therapeutic vaccines in prostate cancer: an update on current strategies and clinical implications. *Asian J Androl*. 7 janvier 2014;
190. **Abidi A.**
Cabazitaxel: A novel taxane for metastatic castration-resistant prostate cancer-current implications and future prospects. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(4):230-7.
191. **Commission de transparence de la HAS du 19 octobre 2011 concernant la spécialité JEVTANA 60 mg solution à diluer. [cité 24 février 2014].**
Disponible sur:http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/jevtana_1910-2011_avis_ct-10702.pdf
192. **JEVTANA 60mg solution à diluer – Monographie spécialité. [cité 24 févr 2014].**
Base de données médicamenteuses Thériaque. Disponible sur:
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=26037&info>
194. **Pether M, Goldenberg SL, Bhagirath K, Gleave M.**
Intermittent androgen suppression in prostate cancer. An update of the Vancouver experience. *Can J Urol* 2003;10:1809-14.
195. **Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Cathala N, VallancieG.**
A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2003;43:233-40.
196. **Albrecht W, Collette L, Fava C, Kariakine OB, Whelan P, Studer UE, et al.** Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study. *Eur Urol* 2003;44:505-11.
197. **Sato N, Akakura K, Isaka S, Nakatsu H, Tanaka M, Ito H, et al.**
Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology* 2004;64:341-5.
198. **Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R.**
Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999;53:530-4.

199. **Kurerogenk R, Renneberg H, Lubben G, Kienle E, Tunn UW.**
Intermittent complete and blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35(suppl1): 27-31.
200. **Youssef E, Tekyi-Mensah S, Hart K, Bolton S, Forman J.**
Intermittent androgen deprivation for patients with recurrent/metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:119-23.
201. **Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era.**
Cancer 2002;95:281-286.
202. **Kupelian P., Elshaikh M., Reddy C.A., Zippe C., Klein E.**
Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3376-3385.
203. **Klein E., Ciezki J., Kupelian P.A., Mahadevan A.**
Outcomes for intermediate risk prostate cancer: are there advantages for surgery. External radiation, or brachytherapy?. *Urol Oncol* 2009;27:67-71.
204. **Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D., Ciezki J.P., Reddy C.A., Reuther A., et al.**
Radical prostatectomy, external beam radiotherapy<72gy, external beam radiotherapy>or =72gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
205. **Vassil A., Murphy E.S., Reddy C.A., Angermeier K.W., Altman A., Chehade N., et al.**
Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy. External beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology* 2010;76:1251-1257.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العظيمِ

أن أراقبَ الله في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسان في كافّةِ أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأذلاً رعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ

والطالحِ، والصديقِ والعدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد

التكفل بسرطان البروستاتا المتقدم محلا والمنتشر

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 14/07/2016

من طرف

السيد محمد أيت اشتوك

المزداد في 17/07/1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان- بروتاتنا- متقدم محلا- منتشر- تحاليل- استئصال البروستاتا- علاج
إشعاعي- علاجات طبية- علاج استقلابي-اجتماع اتفاق متعدد الاختصاصات

اللجنة

الرئيس

إ.صرف

السيد

أستاذ في أمراض المسالك البولية

المشرف

م.أ.لقميشي

السيد

أستاذ مبرز في أمراض المسالك البولية

م.س.مودوني

السيد

أستاذ في أمراض المسالك البولية

م.خشاني

السيدة

أستاذة مبرزة في العلاج الإشعاعي

م.أ.بسيس

السيد

أستاذ مبرز في الفيزياء الحيوية

الحكام