

**Année: 2018**

**Thèse N°: 381**

**FACTEURS CLINIQUES, BIOLOGIQUES, HISTOLOGIQUES,  
CINETIQUES A L'ECHEC THERAPEUTIQUE APRES PROSTATECTOMIE  
RADICALE DANS LE CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018*

**PAR**

**Madame Manal ZAIMI**

*Née le 14 février 1990 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Cancer localisé de la prostate, Prostatectomie radicale, Marges chirurgicales positives, Récidive du PSA, Echec thérapeutique.

Membres du Jury :

**Monsieur Abdelkader BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Abdellatif JANANE**

Professeur d'Urologie

**Monsieur Mohamed OUKABLI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Madame Najat LAMALMI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Monsieur Hassane EN-NOUALI**

Professeur de Radiologie

**Monsieur Hassan SIFAT**

Professeur de Radiothérapie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

وَقُلْ اَعْمَلُوا فِی سَبِیْلِ اللّٰهِ لَعَلَّكُمْ تُرْحَمُونَ

- التوبة -

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Mohammed AHALLAT

*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Jamal TAOUFIK

*Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

# 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS :

### Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

### Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAYD Younes

Pathologie Chirurgicale

### Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACHA Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DAYahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHERRAHYahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

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

### Décembre 1992

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

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

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

### **Mars 1994**

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

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

### **Mars 1994**

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

### **Mars 1995**

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

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. ELALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

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

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

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

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

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

### **Novembre 1997**

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

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

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMARALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANEMajid\*

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

### **Janvier 2000**

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

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

### **Novembre 2000**

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

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

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

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

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

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOUYoussef \*  
Pr. BELMEJDOUBGhizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSIZakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

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

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJIZakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISSMohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAHSamir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADASMalik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHIZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSIBadreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHILSaid  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMIFouad  
Pr. ZARZURJamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

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

### **Avril 2006**

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

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

### **Decembre2006**

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussein\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

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

Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

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

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

### **Octobre 2010**

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

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

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar Anatomie Pathologique

## **Mai 2012**

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

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

*\*Enseignants Militaires*

## **Février 2013**

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

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

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

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

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique

Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

#### **AVRIL 2014**

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **DECEMBRE 2014**

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

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

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

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

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

## **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

\* *Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



# *Dédicaces*



*A vous chers parents, vous qui m'aviez offert la vie :*

## ***A ma très chère mère***

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.*

*A une personne qui m'a tout donné sans compter.*

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

*Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procure longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Je t'aime maman...*

## ***A mon très cher père***

*A celui qui m'a aidé à découvrir le `savoir' le trésor inépuisable.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire.*

***A vous ma sœur et mes frères, Imane, Mounir, Younes et Zakaria.***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement*

*Ainsi qu'à toute ma famille ; mes tantes, mes oncles, mes cousines et mes cousins.*

***A tous mes amis et mes collègues***

*Avec qui j'ai pu partager ce beau parcours au sein de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, à ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail :Zian Nahla, Zian Nihal, Zouini Sara , Oukhiat Sarah , Zbiekh Sara, Zizoun Sara, Zaidouni meryem , Sara ighou, Seck mariama, Samadi Sakina. ;*

***Aux internes du CHP Khmisset promotion 2018***

***Et à tous les membres de l'association ALHAYAT en particulier***

***Dr. S.ELhassani et Dr F.ELhassouni***

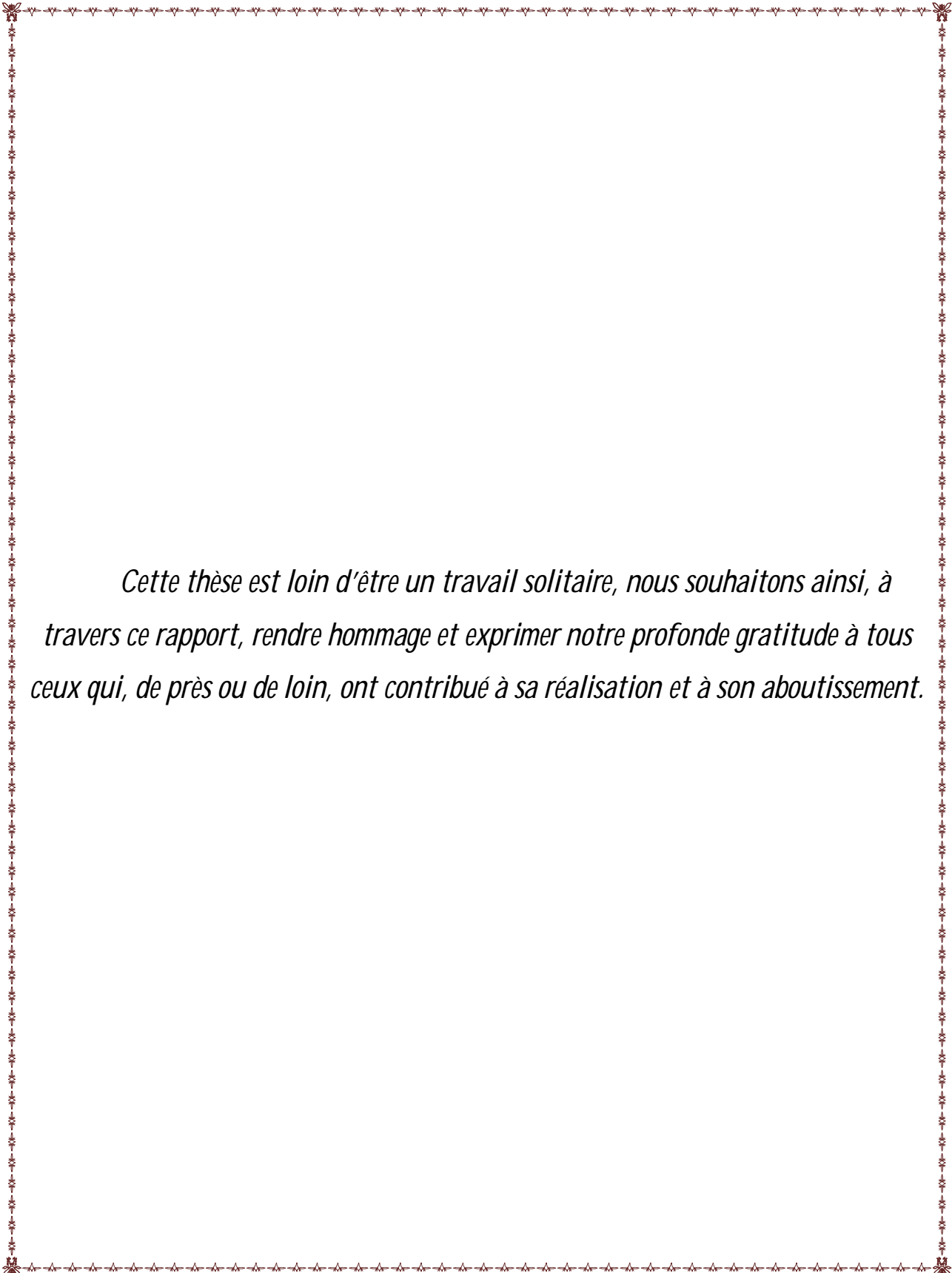
*Je vous adresse quelques mots pour vous exprimer  
toute ma reconnaissance et vous dire à quel point  
je suis fière de vous avoir comme amis.*

***ZAIMI Manal***



# *Remerciements*





*Cette thèse est loin d'être un travail solitaire, nous souhaitons ainsi, à travers ce rapport, rendre hommage et exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à sa réalisation et à son aboutissement.*

*A notre maitre et président de thèse*

*Monsieur le Professeur A. BELMEKKI*

*Professeur d'Hématologie -biologique, chef du centre de  
transfusion sanguine à HMI Med V - Rabat.*

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

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de  
profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles  
incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le  
respect.*

*Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de  
votre savoir*

*Veillez, Cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre  
haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de  
ma carrière.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur le professeur A. JANANE Professeur de  
l'Enseignement Supérieur d'Urologie HMIMV.*

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet  
de travail*

*Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux,  
nous vous en remercions.*

*Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités  
professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde  
admiration.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Monsieur le professeur M. Oukabli*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur chef du service  
d'anatomie pathologique HMIMV Rabat.*

*Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles  
vous avez accepté de juger ce travail.*

*Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité  
nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.*

*Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous vous prions, cher  
Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.*

***A Notre maitre et juge de thèse***

***Monsieur le professeur H. SIFAT***

***Professeur de l'Enseignement Supérieur de Radiothérapie***

***HMIMV.***

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
juger ce travail.*

*Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien-être de ses  
patients.*

*C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le  
professeur, mais aussi pour l'homme que vous êtes.*

*Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime  
et de notre considération.*

***A Notre maitre et juge de thèse***

***Madame le professeur N. Lamalmi***

***Professeur agrégé d'anatomie pathologique au CHU Ibn Sina.***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordez en  
acceptant de juger notre thèse.*

*Votre compétence et votre dynamisme ont suscité en nous une grande  
admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez agréer, Madame, l'expression de nos respects les plus distingués.*

***A Notre maitre et juge de thèse***

***Monsieur le professeur H. Ennouali***

***Médecin Lt.colonel Professeur agrégé CHU rabat, service de  
radiologie HMIMV***

*C'est un grand honneur que vous nous accordiez en acceptant de juger notre  
travail.*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil et  
vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute  
admiration et tout respect.*

*Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre  
reconnaissance.*

## *Liste des Abréviations*

<b>ADN :</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ADK :</b>	Adénocarcinome
<b>AEG :</b>	Altération de l'état général
<b>AFU :</b>	Association française d'urologie
<b>AUA :</b>	American urologic association
<b>BP :</b>	Biopsie prostatique
<b>CaP :</b>	Cancer de la prostate
<b>CAT :</b>	Conduite à tenir
<b>DMLA :</b>	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
<b>EAU :</b>	Europeen association of urology
<b>EEP :</b>	Extension extra-prostatique
<b>EGFR :</b>	Epidermal growth factor receptor
<b>EMC :</b>	Encyclopédie médico-chirurgicale
<b>EORTC :</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>HMIMV :</b>	Hopital Militaire d'instruction Mohammed V
<b>GS :</b>	Score de Gleason
<b>GP4 :</b>	Gleason pattern 4
<b>GP5 :</b>	Gleason pattern 5
<b>HR :</b>	Hazard Ratio

<b>HBP :</b>	Hypertrophie bénigne de la prostate
<b>HTA :</b>	Hypertension artérielle
<b>IC :</b>	Intervalle de confiance
<b>IMC :</b>	Indice de masse corporelle
<b>INCa :</b>	Institut nationale du cancer
<b>InVS :</b>	Institut de veille sanitaire
<b>IRM :</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>ISUP :</b>	International Society of Urological Pathology
<b>MCN :</b>	Marges Chirurgicales négatives
<b>MCP :</b>	Marges Chirurgicales positives
<b>mm :</b>	millimètres
<b>MSKCC :</b>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<b>NCI :</b>	National Cancer Institute
<b>PET :</b>	Tomographie par émission de positons
<b>PNV :</b>	Préservation neuro-vasculaire
<b>PR :</b>	Prostatectomie radicale
<b>PSA :</b>	Prostate Specific Antigen
<b>PSAi :</b>	PSA initial ou pré-opératoire
<b>PSADT :</b>	PSA Doubling Time
<b>pT :</b>	Stade anatomopathologique de la pièce opératoire
<b>RCP :</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

<b>RTUP :</b>	Résection Trans-urétérale de la prostate
<b>RTE :</b>	Radiothérapie externe
<b>RTI :</b>	Radiothérapie interne
<b>Sd :</b>	Syndrome
<b>SEER :</b>	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
<b>PCSM:</b>	Prostate cancer specific mortality
<b>TR :</b>	Toucher Rectal
<b>TDM :</b>	Tomodensitométrie
<b>UV :</b>	Ultra-violet
<b>VS :</b>	Vésicules Séminales



*Liste des illustration*



## Liste des figures

Figure 1: Situation et morphologie de la prostate .....	6
Figure 2: Schéma de l'anatomie zonale de la prostate .....	7
Figure 3: Rapports anatomiques de la prostate.....	7
Figure 4: Disposition zonale de la glande prostatique .....	8
Figure 5: Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale.....	9
Figure 6: Vascularisation artérielle de la prostate.....	11
Figure 7: Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme .....	13
Figure 8: Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexushypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET).....	15
Figure 9: Embryologie de la prostate A : le carrefour urogénital .....	18
Figure 10: Coupe transversale de la glande prostatique.....	20
Figure 11: Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure etapicale de la prostate [16] .....	21
Figure 12: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men). [Source:GLOBOCAN 2008 .....	24
Figure 13: Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année 2000) .....	25
Figure 14: Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge.....	27
Figure 15: Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (statistiques année 2000) .....	29
Figure 16: Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009.....	30
Figure 17: Valeur prédictive positive du PSA pour le cancer de la prostate .....	38
Figure 18: Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés .....	39
Figure 19: Grading histologique .....	40
Figure 20: Foyer carcinomateux grade 2.....	42
Figure 21: Foyer carcinomateux grade 5.....	43
Figure 22: Représentation histologique du GS.....	44
Figure 23: (a), (b), (c) marges chirurgicales positives .....	46
Figure 24: Biopsies échoguidées par voie transrectale .....	55
Figure 25: Image hypoechogène prostatique hypervascularisée au doppler .....	56
Figure 26: Orientation des biopsies prostatique .....	58
Figure 27: Extension extra-prostatique postéro-latérale droite.....	62
Figure 28: Etendue de la lymphadénectomie pelvienne comprend les régions suivantes .....	66
Figure 29: Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale .....	72
Figure 30: Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal .....	73
Figure 31 : Mise en place d'une sonde vésicale dans le champ opératoire enpréopératoire .....	74
Figure 32: Incision pubienne sous ombilicale .....	75
Figure 33: Exposition des vaisseaux iliaques externes et de l'aponévrose pelvienne profonde.....	76
Figure 34: Tissu celluloganglionnaire ilioobturateur .....	77

Figure 35: Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale .....	81
Figure 36: Principaux type d'architecture dans le GP 4 avec: (A) cribriforme, (B) fusionnante, (C) mal formée, and (D) glomérulaire. ....	110
Figure 37: Gleason pattern 5 morphologies including a single cells, b cords, c sheets, d small solid cylinders, e solid medium to large nests with rosette-like.....	111
Figure 38:Fig. 3 – (A) Nomogram predicting prostate cancer–specific mortality at 5, 10, and 15 yr after the time of biochemical recurrence of prostate cancer (BCR) among men treated by radical prostatectomy according to ten standard clinical parameters and prostate-specific antigen. ....	136

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I: Cancer de la prostate et critères de l’OMS [68].....</b>	<b>48</b>
<b>Tableau II: Tableau récapitulatif du taux de récurrence biologique chez les patients ayant des MCP dans différentes séries .....</b>	<b>123</b>

# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Rappels et généralités</b> .....	4
I. Rappels.....	5
A. Rappel anatomique.....	5
1. Situation et Morphologie externe.....	5
2. Rappports anatomiques intimes de la glande prostatique.....	6
3. Anatomie zonale de la glande prostatique.....	8
4. Vascularisation et innervation.....	10
4.1. Vascularisation artérielle.....	11
4.2. Vascularisation veineuse et drainage lymphatique.....	12
4.3. Innervation.....	14
B. Rappel embryologique.....	16
1. Au niveau de l'urètre distal.....	16
2. Au niveau de l'urètre proximal.....	17
C. Rappel histologique.....	19
1. La capsule prostatique.....	19
2. Les glandes prostatiques.....	19
3. Le stroma myo-élastique.....	19
4. La zone centrale.....	19
5. La zone périphérique.....	20
6. La zone de transition.....	20
D. Rappel physiologique.....	22
1. Antigène spécifique de la prostate PSA.....	22
1.1. Origine du PSA.....	22
1.2. Rôle physiologique du PSA.....	22
2. Phosphatase acide prostatique : PAP.....	22
3. Protéine de sécrétion prostatique (PSP 94).....	22
4. L'acide citrique, le zinc, la spermine, les prostaglandines, Albumine, alpha1acide glycoprotéine, alpha 2 glycoprotéine ; composés azotés.....	23

E.	Profil epidemiologique .....	24
1.	Incidence .....	25
2.	Variations avec l'âge :.....	27
3.	La mortalité .....	28
4.	Facteurs de risque .....	30
4.1.	Facteurs familiaux et hérédité.....	31
4.2.	Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance.....	32
4.3.	Facteurs environnementaux .....	33
II.	Marqueurs biologiques .....	36
1.	Protein specific antigen (PSA).....	36
1.1.	Introduction.....	36
1.2.	Découverte du PSA.....	36
1.3.	Origine.....	36
2.	Différentes formes.....	37
3.	Utilisation.....	37
4.	Les autres marqueurs biologiques .....	38
5.	Les formes dérivées du PSA.....	38
6.	PCA3 .....	38
7.	Humain Kallikrein 2.....	39
8.	Densité du PSA .....	39
III.	Anatomie pathologique.....	40
1.	Etats précancéreux.....	40
2.	L'adénocarcinome.....	41
2.1.	Les aspects moléculaires.....	41
2.2.	Les aspects anatomopathologiques.....	41
3.	La marge chirurgicale positive.....	46
3.1.	Définition .....	46
3.2.	Implications cliniques et thérapeutiques .....	46
	<b>Cancer de la prostate.....</b>	<b>47</b>
I.	Dépistage individuel ou diagnostic ultra précoce.....	48

1.	Introduction.....	48
2.	Situation actuelle du sujet.....	49
3.	Recommandations Association française d'urologie (2014).....	50
II.	Diagnostic positif.....	51
1.	Circonstances de découverte.....	51
2.	Le toucher rectal.....	52
3.	Les examens paracliniques.....	53
3.1.	Bilan à visée diagnostique.....	53
III.	Bilan d'extension.....	60
IV.	Stadification tumorale.....	67
V.	Arsenal thérapeutique.....	70
1.	Surveillance active.....	70
2.	Prostatectomie radicale (PR).....	71
VI.	Recommandations des sociétés savantes urologiques :.....	82
1.	Radiothérapie externe.....	82
2.	Curiethérapie.....	83
3.	Ultrasons focalisés (ou HIFU) et cryothérapie (en cours de validation).....	84
4.	Suivi thérapeutique.....	84
	<b>Matériels et Méthodes.....</b>	<b>85</b>
1.	Matériels.....	86
1.1.	Critères d'inclusion.....	89
1.2.	Critères d'exclusion.....	89
1.3.	Population retenue pour l'étude.....	89
2.	Méthodes.....	90
2.1.	Schéma de l'étude.....	90
2.2.	Données recueillies.....	90
2.3.	Critère de jugement de l'impact de la MCP.....	90
	<b>Résultats.....</b>	<b>92</b>
A.	Résultats selon le statut des marges chirurgicales.....	93
1.	Fréquence des MCP.....	93

2.	Nombre de MCP .....	94
3.	Localisation des MCP.....	95
4.	Age .....	96
5.	Origine ethnique.....	97
6.	Taux de PSAi .....	98
7.	Stade pathologique .....	99
8.	Score de Gleason (GS) .....	100
B.	Taux de récurrence biologique .....	101
1.	Taux de récurrence globale.....	101
2.	Selon l'âge et l'origine ethnique .....	101
3.	Selon le statut des marges chirurgicales .....	102
3.1.	Taux de récurrence en cas de MCN .....	102
3.2.	Taux de récurrence en cas de MCP.....	103
4.	Taux de récurrence moyen.....	104
C.	Traitement adjuvant reçu selon le statut des marges chirurgicales.....	105
1.	En cas de MCN .....	105
2.	En cas de MCP.....	106
<b>Discussion</b>	.....	107
1.	L'impact du score de Gleason et du grade histologique dans la prédiction de la récurrence biochimique : .....	109
2.	Impact des MCP sur la récurrence biologique du CaP localisé : .....	114
2.1.	Influence du PSA pré-opératoire (PSAi) sur la récurrence biologique en cas de MCP : .....	123
2.2.	Influence de la MCP selon le stade pathologique sur la récurrence biologique...	125
2.3.	Influence du GS sur la récurrence biologique en cas de MCP .....	126
2.4.	Impact du nombre et du siège des MCP sur la récurrence biologique du CaP localisé .....	127
2.5.	Impact de la localisation des MCP sur la récurrence biologique.....	128
2.6.	Valeur pronostique de la MCP en cas d'envahissement des VS .....	129
2.7.	Valeur pronostique de la MCP en cas d'EEP .....	131

3. L'impact du SG des MCP sur la RB : .....	132
4. L'impact de la cinétique du PSA : PSADT .....	134
<b>Conclusion</b> .....	138
<b>Résumés</b> .....	140
<b>Références bibliographique</b> .....	144



# ***Introduction***

De nos jours, beaucoup de pays connaissent, à des degrés plus ou moins avancés, le phénomène dit de « vieillissement de la population ». Il s'agit plus précisément de l'augmentation, en effectifs et en pourcentages, des personnes âgées dans la population totale du pays.

Le Maroc, n'échappe pas à ce phénomène puisque sa population âgée représente une proportion de plus en plus importante de sa population totale et s'accroît à un rythme sans précédent depuis 3 décennies.

Il s'agit d'un phénomène simple qui reflète les énormes succès de notre époque, représentés principalement par l'amélioration des conditions de vie et les progrès sans cesse croissants de la médecine.

Malgré ces efforts, certaines maladies du sujet âgé sont considérées jusqu'à présent comme étant de vrais problèmes de santé publique telles que ; les maladies cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque, HTA, coronaropathie, AVC...), l'Alzheimer et la pathologie cancéreuse.

Les tumeurs solides et les hémopathies malignes, sont classées comme étant la première cause d'hospitalisation avec un taux de 9.52% pour le cancer de la prostate (CaP) [1].

Ce dernier est défini comme étant une transformation maligne des cellules glandulaires prostatiques qui acquièrent progressivement la capacité de se multiplier. Il s'agit d'« un ADK dans 95 % des cas et est le plus souvent sporadique (80 % des cas), mais peut être héréditaire (10 % des cas) ou familial (10 % des cas) » [2]. C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. Il représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 65 ans. Avec plus de 670 000 nouveaux cas diagnostiqués annuellement dans le monde, le CaP est un enjeu de santé publique et une préoccupation majeure des cliniciens et des chercheurs impliqués dans la lutte contre cette maladie [3].

Le CaP est dit localisé lorsqu'il n'existe pas de franchissement capsulaire (stades T1 à T2c). A l'orée du 3ème millénaire, Il est devenu de la forme la plus fréquemment diagnostiquée.

Le traitement de référence dans cette forme de cancer, qui a prouvé son efficacité en matière de contrôle carcinologique et de réduction de la mortalité, reste la PR. Néanmoins, pour certaines équipes nordiques, la radiothérapie peut aboutir à des résultats carcinologiques presque similaires de ceux de la chirurgie. Après un traitement à visée curative, la surveillance du patient est indispensable afin d'évaluer l'efficacité du traitement et sa toxicité. Après une prostatectomie ou une irradiation, la récurrence tumorale (échec thérapeutique) peut se traduire par une élévation du PSA, une anomalie locale (au TR) ou une évolution métastatique.

La MCP après PR est définie par la présence de tissu tumoral arrivant au contact de la limite d'exérèse chirurgicale encrée. La récurrence biologique est définie par un taux de PSA  $\geq 0.2$ ng/ml au-delà de 8 semaines après PR, confirmée sur 2 dosages consécutifs [4].

Les autres facteurs de risque de récurrence biologique après PR sont : le GS  $>7$ , l'extension extra-capsulaire, l'invasion des VS et l'atteinte ganglionnaire. Ces facteurs sont pris en considération pour choisir le type de traitement adjuvant en cas de marges positives sur l'histologie de la glande.

A travers une étude portant sur 552 cas, nous allons essayer d'analyser et d'évaluer, à la lumière des données de la littérature, l'impact de la MCP, du GS, du PSA et du stade pTNM sur le succès et l'échec de la prostatectomie radicale dans le CaP localisé.



***Rappels et généralités***

## **I. Rappels**

### **A. Rappel anatomique**

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

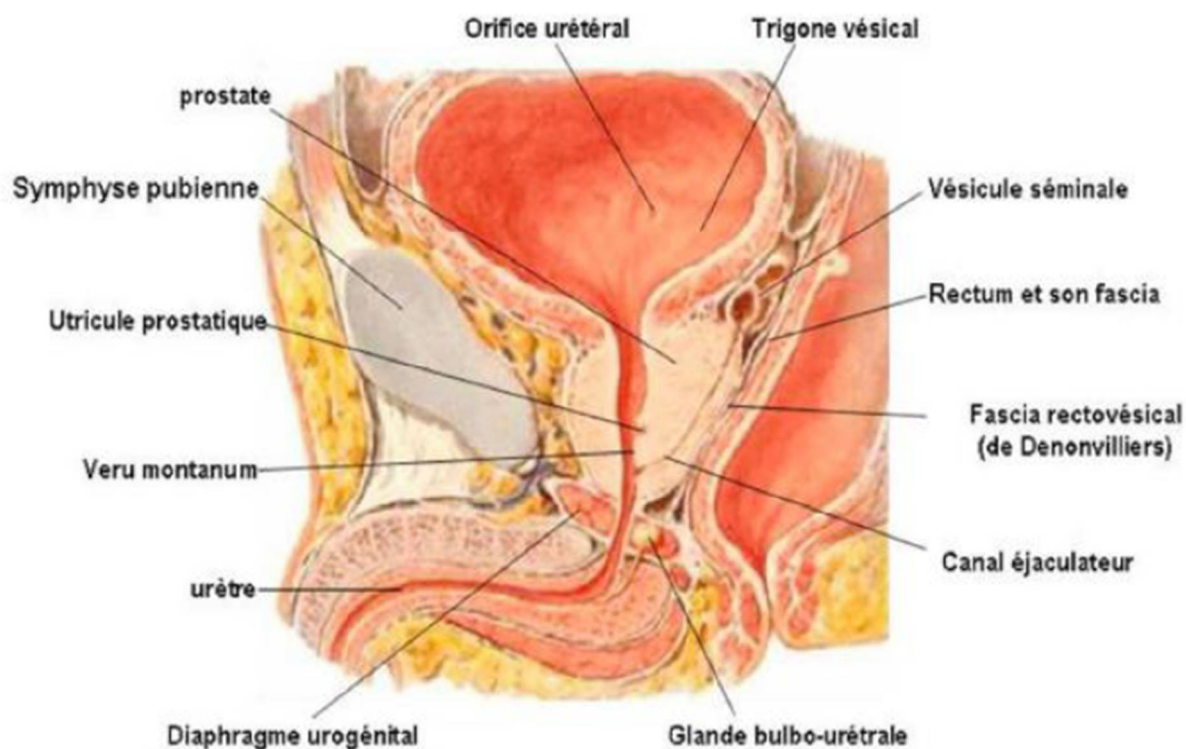
La prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artère honteuse interne, artères pudendales accessoires ainsi que le plexus veineux de Santorini) [5].

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

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

#### **1. Situation et Morphologie externe**

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



**Figure 1: Situation et morphologie de la prostate [6]**

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

Elle mesure en moyenne 4 centimètres de largeur, 2 à 3 centimètres d'épaisseur et de 3 à 4 centimètres de hauteur. Son poids est de 20 à 25 grammes chez un adulte de 45 ans [7].

## **2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique**

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

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun. [8]

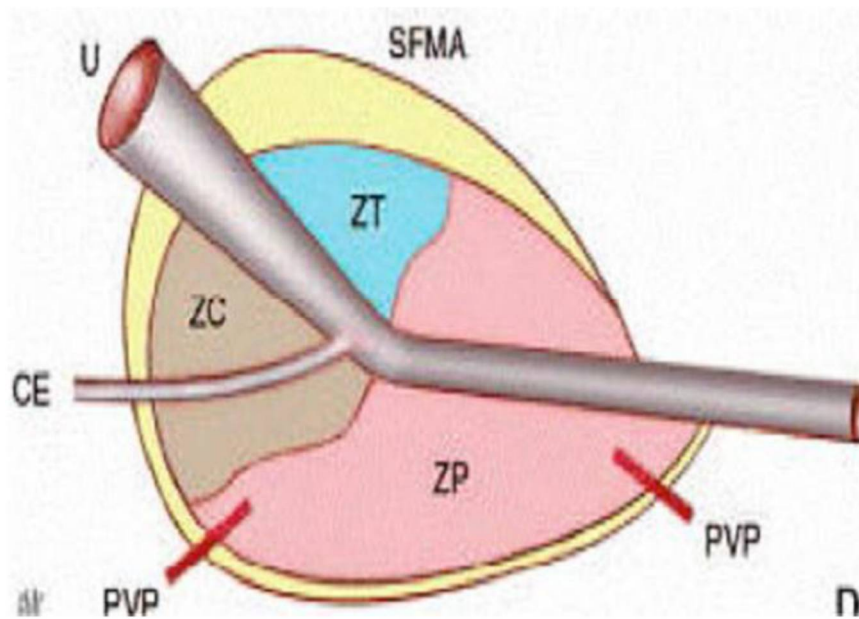


Figure 2: Schéma de l'anatomie zonale de la prostate [9]

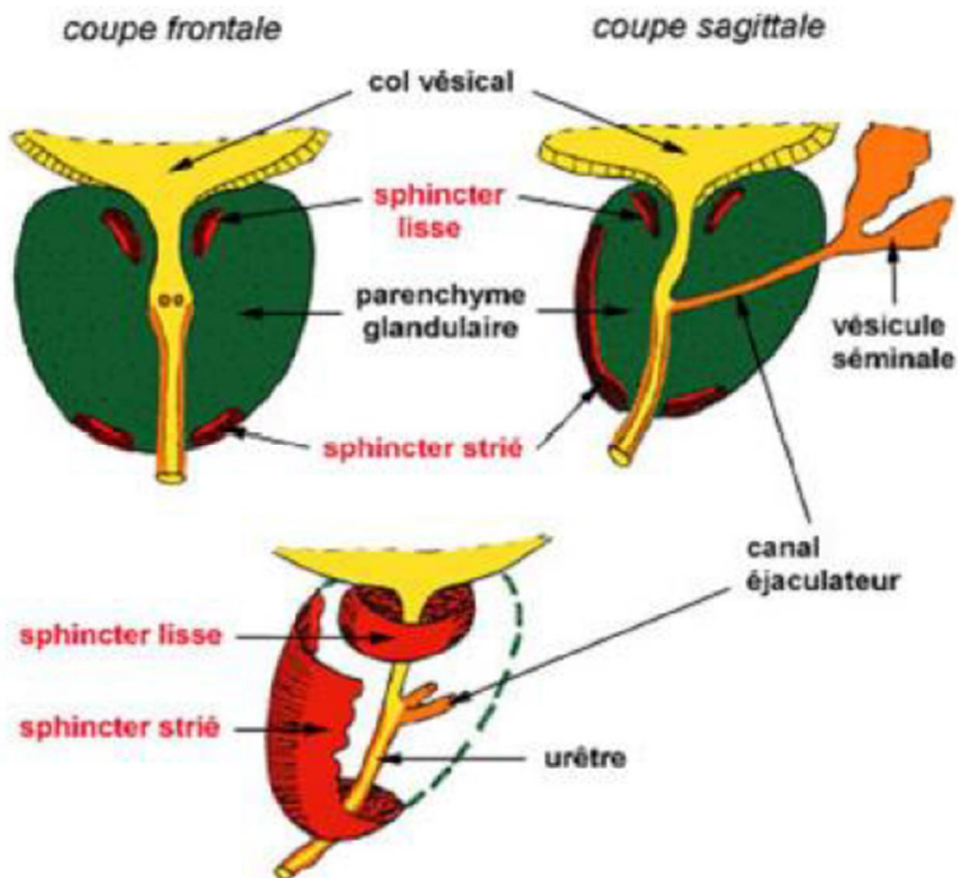


Figure 3: Rappports anatomiques de la prostate

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

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

### 3. Anatomie zonale de la glande prostatique

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. En 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. En 1968 [10,11]. L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [12].

La prostate est répartie en quatre zones :

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

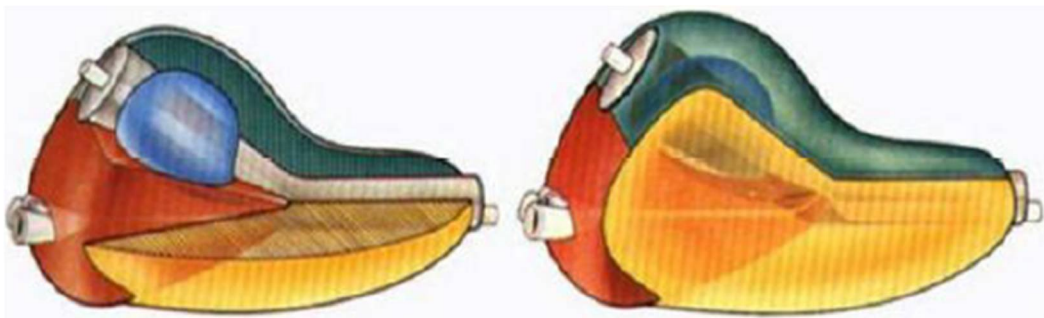
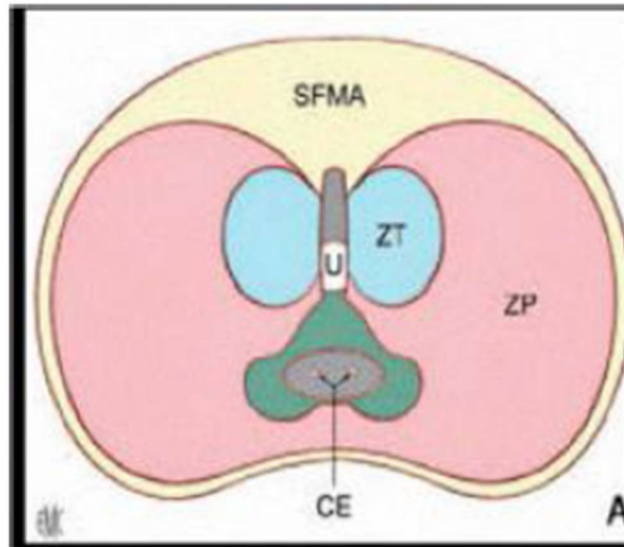


Figure 4: Disposition zonale de la glande prostatique [9]

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



**Figure 5: Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale [9]**

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

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

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

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

L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital, et que les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure [13].

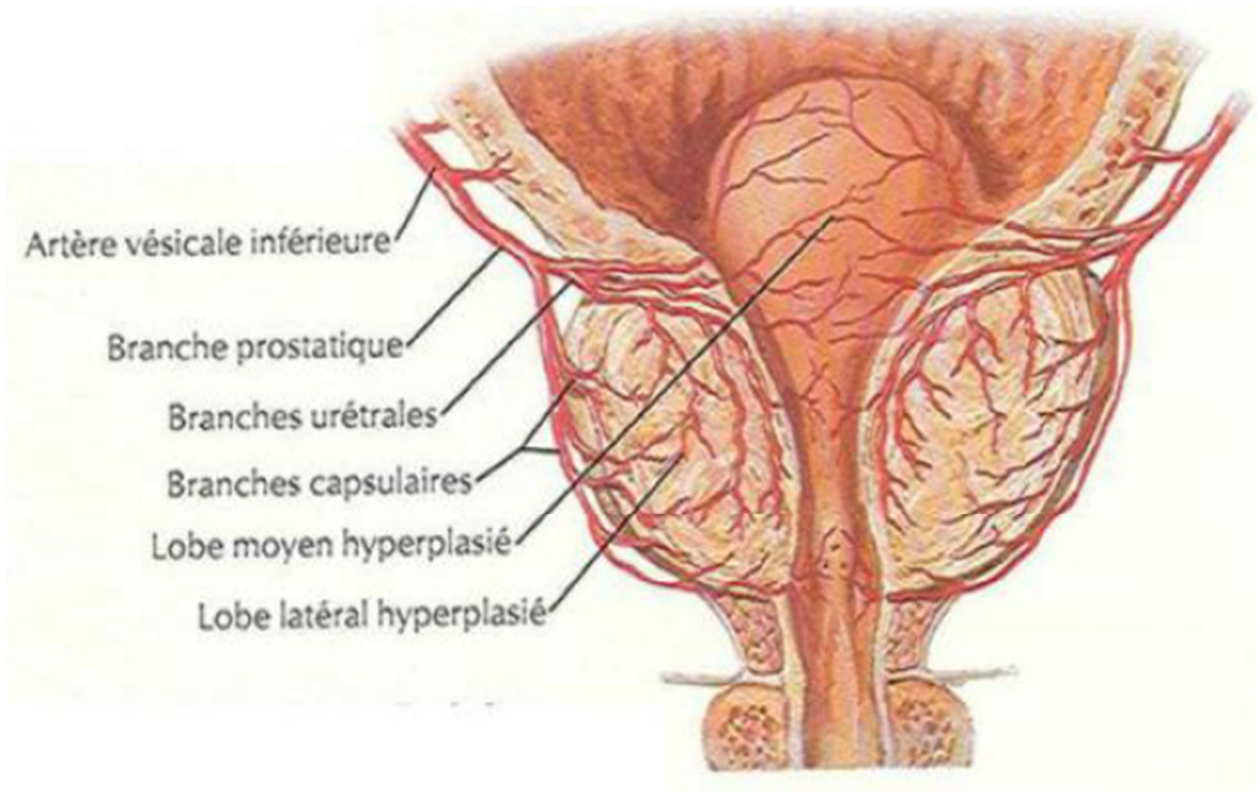
#### **4. Vascularisation et innervation**

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

Le fascia endopelvien recouvre la prostate et les structures vasculaires et nerveuses périprostatiques. Le fascia péri-prostatique recouvre la pseudo-capsule prostatique et se prolonge en arrière par l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers. Les éléments vasculo-nerveux cheminent donc dans ce plan interfascial sur les faces antéro-latérales de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers en arrière.

#### 4.1. Vascularisation artérielle

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales



vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis [11].

**Figure 6: Vascularisation artérielle de la prostate [6]**

## **4.2. Vascularisation veineuse et drainage lymphatique**

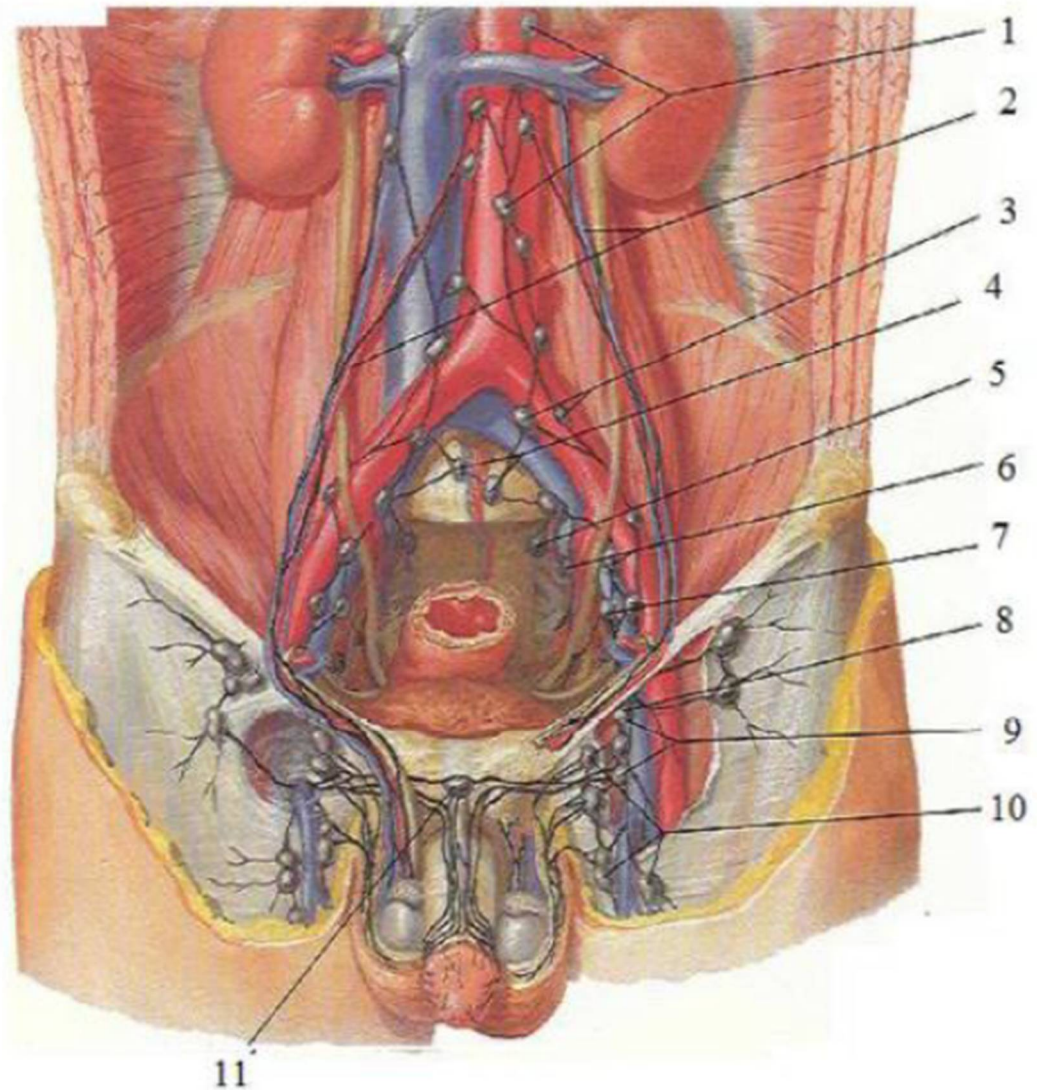
Le retour veineux prostatique se fait par des veines qui se jettent dans le plexus veineux périprostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI parcourant le fascia préprostatique pour rejoindre les veines iliaques internes) et en plexus latéraux.

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

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

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

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



**Figure 7: Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme [6]**

**Légende :**

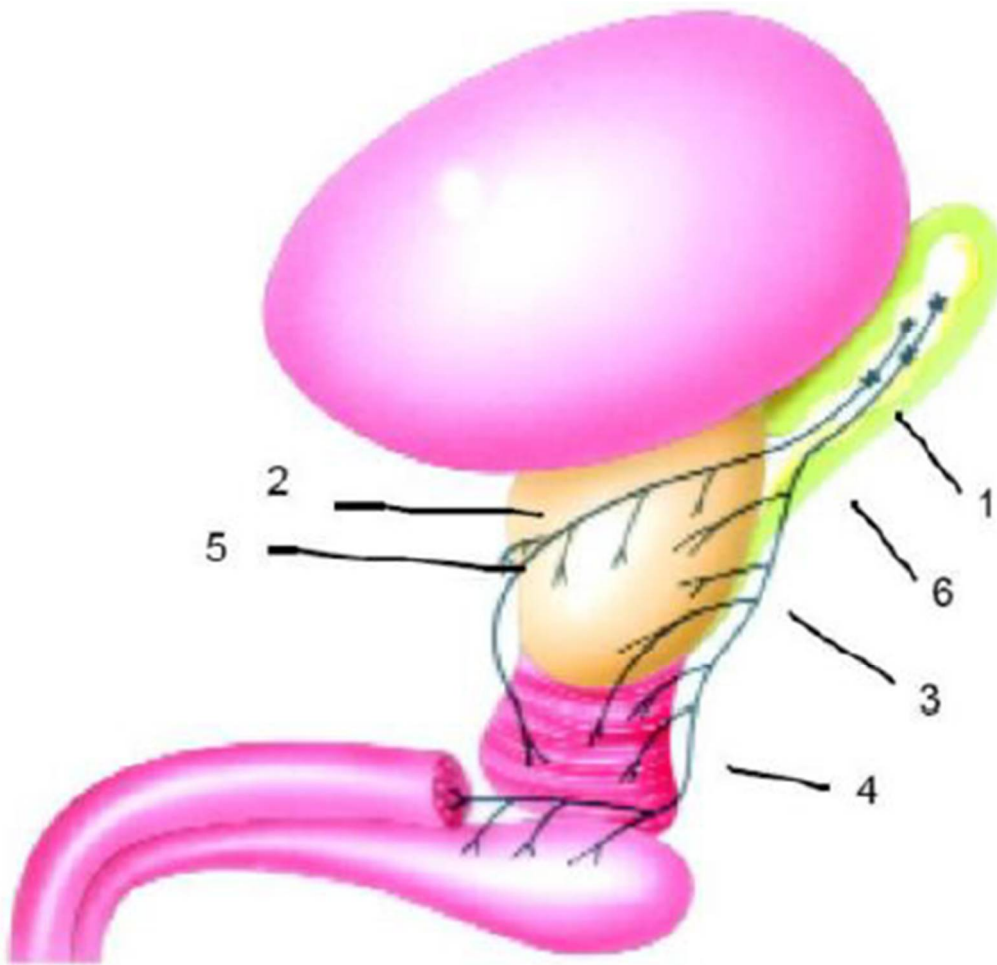
- |                                  |                                    |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Nœuds pré-aortiques           | 7. Nœuds iliaques externes         |
| 2. Trajets depuis les testicules | 8. Nœud inguinal profond suprême   |
| 3.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

### **4.3. Innervation**

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

Les nerfs destinés aux corps érectile du pénis issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs s'étalent sur les faces latérales de la prostate dans le plan interfascial et en arrière de la prostate dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers [14].

Les nerfs de l'érection rejoignent alors les corps caverneux en passant de part et d'autre du sphincter strié et de l'urètre membraneux. Aux confins des voies urinaires et séminales, en contact étroit avec les voies nerveuses de la réponse sexuelle masculine, la prostate, au cours de ses modifications pathologiques, est fortement impliquée dans la survenue de troubles de la miction, de la continence et de la sexualité. Au-delà de sa situation anatomique, la prostate partage avec les corps érectiles du pénis une vascularisation proche soumise aux mêmes modifications pathologiques et une innervation de même origine.



**Figure 8: Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET)**

## **B. Rappel embryologique**

Au 2<sup>e</sup> mois de la vie foetale, les canaux de Wolff progressent vers le bas et rencontrent le futur urètre prostatique au niveau de ce qui deviendra le *Verumontanum* et qui sépare le segment proximal du segment distal.

Chaque canal de Wolff émet un bourgeon qui devient la vésicule séminale. Puis de part et d'autre de ce bourgeon, il constitue le canal éjaculateur du côté médial, le déférent et l'ampoule différentielle du côté latéral.

Le mésenchyme entourant le canal de Wolff vient au contact du mésenchyme du sinus urogénital qui entoure le futur urètre prostatique et se différencie en tissus fibro-musculaires formant le relief antérieur de la prostate et les sphincters péri urétraux.

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

### **1. Au niveau de l'urètre distal**

Les bourgeons situés au niveau des canaux éjaculateurs prolifèrent et se différencient sous l'influence à la fois du mésenchyme Wolffien et du mésenchyme urogénital.

Cette partie supérieure et postérieure de la prostate, correspond à la zone centrale de McNeal.

Les bourgeons des faces postérieures et latérales de l'urètre distal, sous l'influence du seul mésenchyme urogénital, s'arborescent de façon considérable en arrière en bas et latéralement : cette zone postéro-inférieure est la zone périphérique de McNeal.

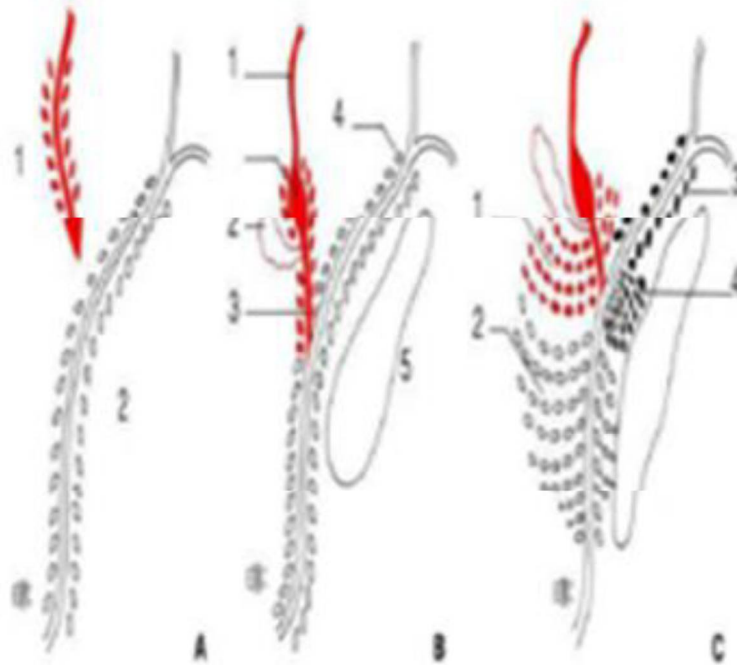
Les glandes de la face antérieure se développent peu et forment un petit lobe antérieur, le plus souvent atrophié.

## **2. Au niveau de l'urètre proximal**

Les bourgeons qui s'abouchent juste au-dessus du *Veru montanum* s'arborisent en deux petits lobes para sagittaux. C'est la zone de transition de McNeil.

Les bourgeons qui tapissent le reste de l'urètre proximal ne se développent pas et forment les glandes périurétrales d'Albarran.

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



**Figure 9: Embryologie de la prostate A : le carrefour urogénital**

1. Canal de Wolf ;

2. Sinus urogénital ; B. voies génitales, le stroma et le tissu fibromusculaire antérieur. 1. Déférent et ampoule déférentielle ; 2. Vésicule séminale ; 3. Canal éjaculateur ; 4. Bourgeon glandulaire ; C : prolifération des zones centrales, périphériques et de transition ; 1. Zone centrale ; 2. Zone périphérique ; 3. Glande périurétrales d'Albarran ; 4. Zone de transition.

## **C. Rappel histologique**

La prostate est constituée d'une capsule, de glandes ou acini et de tissu fibro-élastique [15].

### **1. La capsule prostatique**

Epaisse et blanchâtre, il s'agit du tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibroélastique. Cette couche est absente au niveau de l'apex.

### **2. Les glandes prostatiques**

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

### **3. Le stroma myo-élastique**

Caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif, le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est le plus élevé dans la zone périphérique et de transition et est faible dans la zone centrale.

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

### **4. La zone centrale**

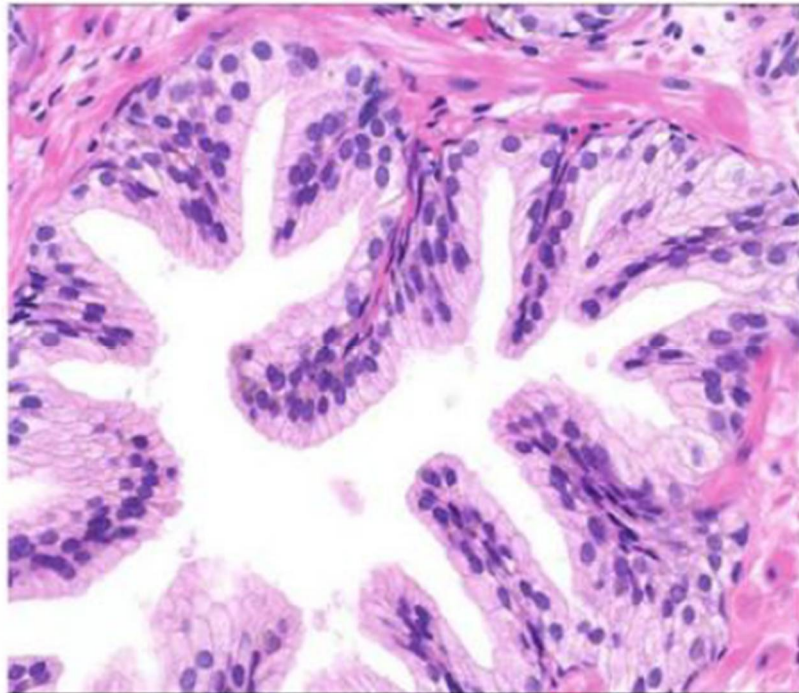
Les glandes sont grandes, tapissées d'un épithélium papillaire entouré d'un stroma peu dense, cette zone présente un stroma pauvre et n'est pas entourée de capsule, les fibres musculaires du stroma se continuent avec celle du fascia de Denonvilliers.

## **5. La zone périphérique**

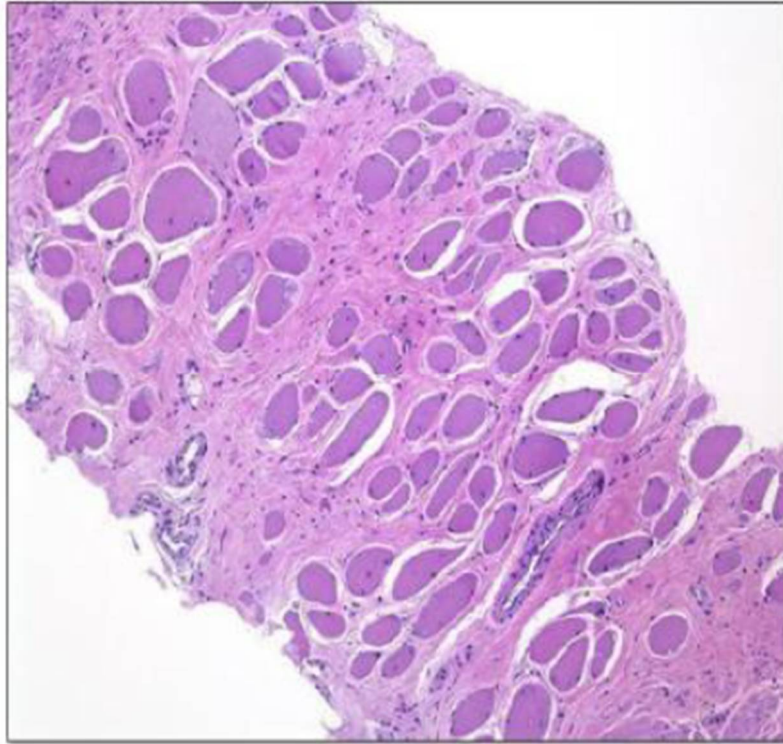
Ses glandes sont de petites tailles, sphériques, à épithélium lisse. Le stroma est plus dense et la capsule est d'une épaisseur de 0.5mm en moyenne.

## **6. La zone de transition**

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



**Figure 10: Coupe transversale de la glande prostatique [16]**



**Figure 11: Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure etapicale de la prostate [16]**

## **D. Rappel physiologique**

La prostate est un organe sexuel secondaire, la prostate est une glande exocrine qui secrète 60% du liquide séminal [17].

Les principaux composants sécrétés par la prostate sont :

### **1. Antigène spécifique de la prostate PSA**

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

#### **1.1. Origine du PSA**

Le PSA, protéine séminale mâle produite par la cellule épithéliale prostatique, de poids moléculaire 33 kD, appartenant au groupe des kallibréines.

Initialement retrouvées en 1930 par l'équipe du docteur Frey dans les urines humaines, les kallibréines sont des protéines ayant des propriétés hypotensives.

Le gène du PSA est sous la dépendance des androgènes [18].

#### **1.2. Rôle physiologique du PSA**

Produite par les glandes prostatiques, Le PSA est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal où il intervient dans la liquéfaction du sperme et facilite le déplacement des spermatozoïdes [19].

### **2. Phosphatase acide prostatique : PAP**

### **3. Protéine de sécrétion prostatique (PSP 94)**

#### **4. L'acide citrique, le zinc, la spermine, les prostaglandines, Albumine, alpha1acide glycoprotéine, alpha 2 glycoprotéine ; composés azotés**

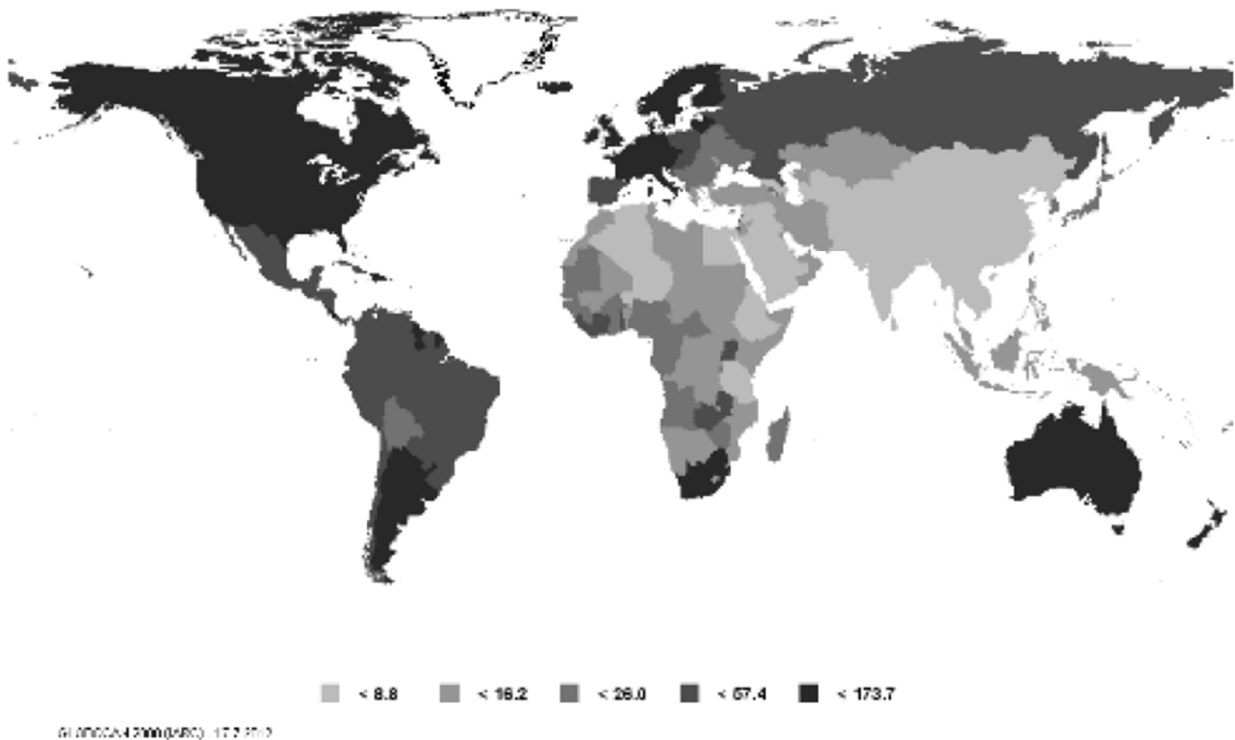
La prostate est également un lieu de prédilection pour la conversion de plusieurs hormones stéroïdiennes telle que la testostérone, le D4-androstenedione et les œstrogènes.

La croissance du tissu prostatique est hautement hormono-dépendante, sous contrôle des androgènes, et des œstrogènes à un moindre degré. Cette théorie de l'hormono-dépendance est ancienne, initialement suggérée par le fait qu'une castration entraînant une diminution des taux de testostérone permettait la régression des cancers [20].

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

## E. Profil épidémiologique

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

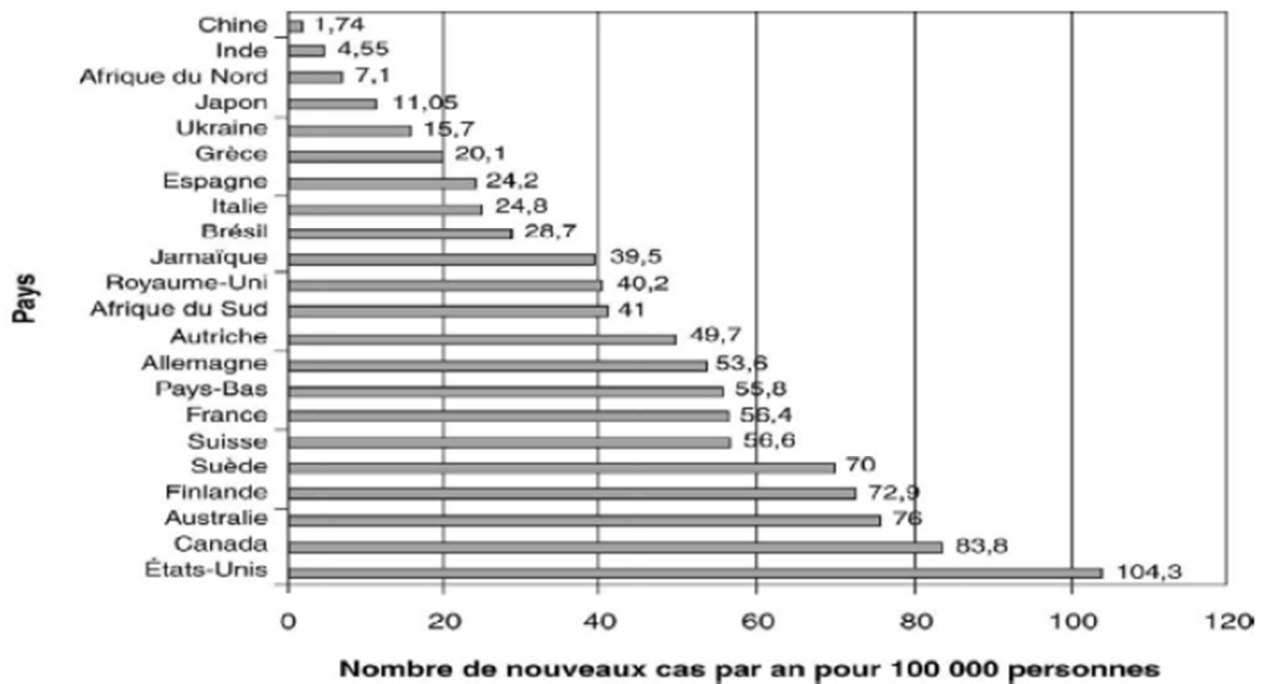


**Figure 12: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men). [Source:GLOBOCAN 2008]**

## 1. Incidence

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

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique (Figure 13).



**Figure 13: Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année 2000) [21]**

En 2012, selon les données statistiques Globocan 2012, le nombre de cas de cancer de prostate diagnostiqué dans le monde était d'environ 1,1 million avec un nombre de décès estimé à 307 000.

Ce qui le place au deuxième rang de cancer le plus fréquent chez l'homme. L'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis et au Canada.

Aux États-Unis, plus de 230 000 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués en 2004 (25). L'American Cancer Society a estimé l'augmentation de la population de plus de 65 ans de 12,4% à 19,6% entre 2004 et 2030. Le nombre de cancers de la prostate devrait être multiplié par 4 en 2030 [22,23].

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde. A l'échelle européenne, le cancer de la prostate représente 390 000 cas/an et 90 000 décès en 2004 [23,24].

En France métropolitaine, l'incidence du cancer de la prostate estimée à partir des données observées par l'INCa et l'InVS était de 53 465 nouveaux cas en 2009, avec 8 950 décès. Les taux d'incidence au-delà de 2009 ne sont pas fournis compte tenu de deux éléments : « l'un épidémiologique, qui est lié au fait qu'après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalents sont diagnostiqués, l'autre social, qui résulte de la prise de conscience d'un risque de 'sur-diagnostic' par les soignants et la population, ce qui incite à la prudence vis-à-vis du dépistage ».

Toutefois, une estimation de 56 841 nouveaux cas, basée sur l'hypothèse de la stabilité des taux d'incidence entre 2009 et 2012, a été avancée pour l'année 2012 et un nombre de décès estimé à 8 876 (mortalité réduite par rapport à 2009 donc) [25]. Enfin, selon des données de l'InVS en 2013, le taux d'incidence standardisé des cancers de la prostate s'élève en France à 99,4 pour 100 000 hommes [26].

Les données sur le cancer de la prostate dans les pays du Maghreb sont rares. Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique [27,28]. Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'HMIMV de Rabat. Elle avait comme objectif d'établir le profil épidémiologique des cancers de la prostate diagnostiqués dans le service. Cette série était la première à rapporter des caractéristiques locales de cette affection, sur un échantillon de 258 cas [29]. Sur une période de 6 ans, 258 patients sur 1070 avaient un ADK prostatique ce qui correspond à un taux d'incidence de 24,11%.

## 2. Variations avec l'âge :

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Figure 14) [30, 31].

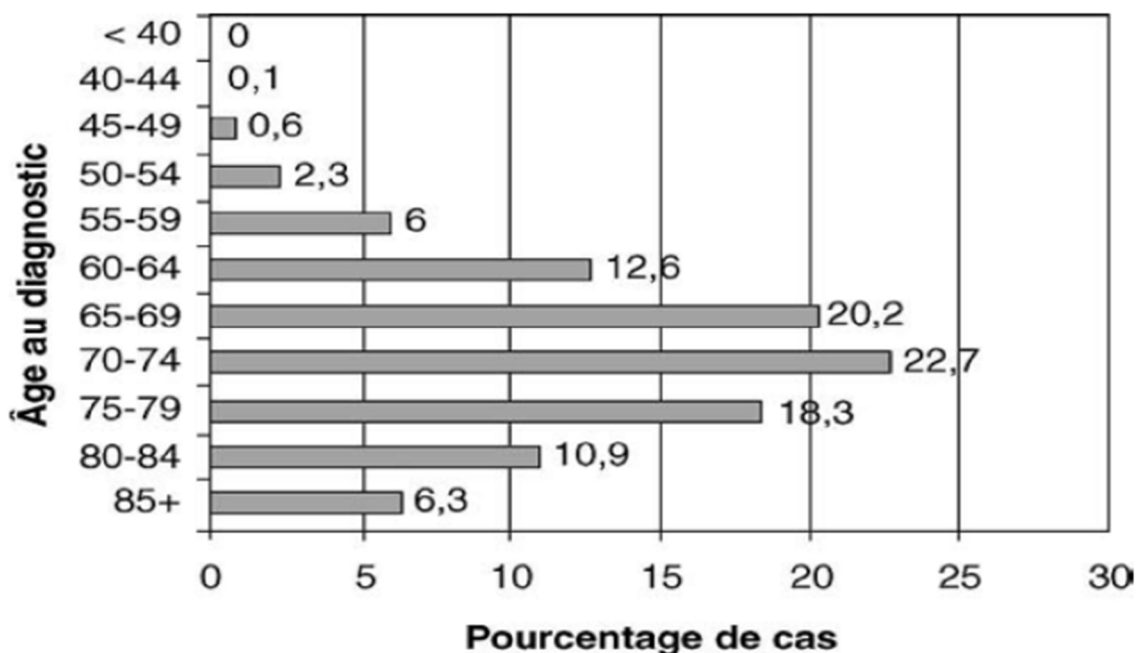


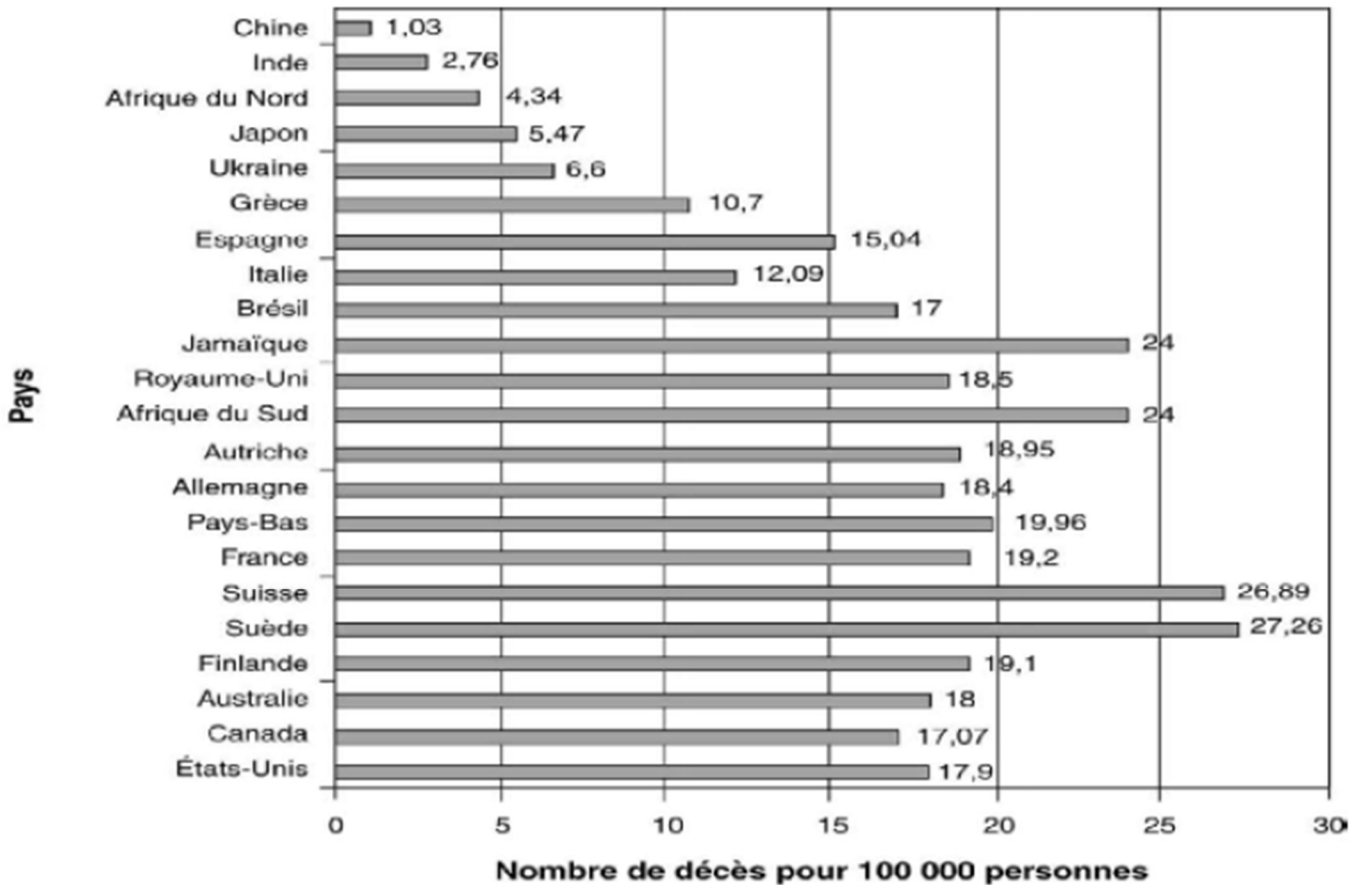
Figure 14: Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge [32]

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans et la probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans [22].

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 [30].

### **3. La mortalité**

La mortalité induite par le cancer de la prostate est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Figure 15) [33,34].

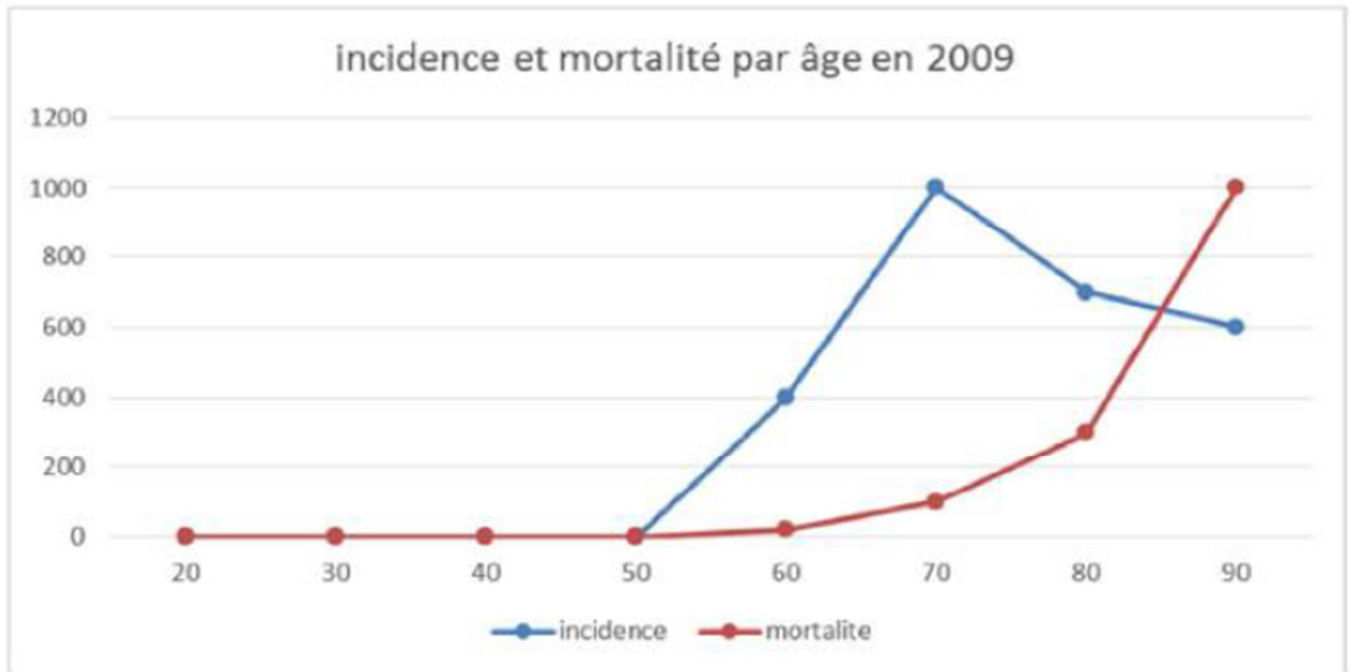


**Figure 15: Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge)  
(statistiques année 2000)**

Aux États-Unis, 3 % des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du cancer de la prostate.

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

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans (Figure 16).



**Figure 16: Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009.**

#### **4. Facteurs de risque**

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

La biologie moléculaire a permis une nouvelle approche de ces facteurs de risques, en montrant que les individus avaient un risque différent selon leur profil génétique. Ainsi la constitution génétique particulière d'un individu (selon les polymorphismes dont il est porteur) l'expose ou au contraire le protège de l'effet des carcinogènes [35].

## **4.1. Facteurs familiaux et hérédité**

### **a. Formes familiales et risque pour les apparentés**

Dès les années 1950, les travaux de Morganti avaient relevé l'existence d'agrégation familiale pour le cancer de la prostate. Ultérieurement, des études cas-témoins [36] et des analyses de ségrégation [37,38], ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie [34,39].

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1er degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer [40].

### **b. Gènes de prédisposition**

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate (HPC1) [39].

En Europe, ils ont identifié en 1998 un locus de prédisposition nommé PCaP (pour gène prédisposant au cancer de la prostate/predisposing for cancer of the prostate) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43) [24,37].

Depuis, plusieurs autres pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23) [41,42].

### **c. Cancer de la prostate et cancer du sein**

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au 1er et au 2e degré à une femme présentant un cancer du sein.

La comparaison, dans différents pays, des taux de mortalité par cancer de la prostate et cancer du sein a montré une corrélation : il existe un rapport de 0,6 entre le taux de mortalité du cancer de la prostate et celui du cancer du sein, ce chiffre étant assez constant d'un pays à l'autre [43,44].

### **4.2. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance**

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

Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux. Le cancer de la prostate a la particularité d'être hormono-dépendant.

#### **a. Androgènes**

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940.

Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de cancer de la prostate.

Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale [45].

### **b. Vitamine D**

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique.

Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement [46,47].

Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

### **4.3. Facteurs environnementaux**

Le cancer de la prostate répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux.

Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié. Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type oestrogénique.

Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de cancer de la prostate chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone élevée [48].

### **a. Aliments à risque**

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température [49]. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linoléique) [50].

### **b. Aliments protecteurs**

Certains aliments ont été promus au rang de facteurs protecteurs, voire de véritables alicaments pour la prévention du cancer de la prostate, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de cancer de la prostate [51].

#### ➤ **Polyphénols du thé vert**

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (epigallocatechin-3-gallate – EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement [51] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [52].

Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

#### ➤ **Phyto-estrogènes**

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique.

La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (EGFR) impliqués dans la carcinogenèse prostatique.

Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [53].

➤ **Lycopène**

Il est présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur.

La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur.

La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à 36 % selon les études [54,55].

➤ **Sélénium**

Ce micro-élément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase anti-oxydante.

Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur.

Une prévention aux doses étudiées (200 lg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer [56].

➤ **Vitamine E**

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme proapoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [57].

## **II. Marqueurs biologiques**

### **1. Protein specific antigen (PSA)**

#### **1.1. Introduction**

Le PSA n'est sécrété théoriquement que par la prostate, il existe en principe dans le sperme où il joue son rôle de liquéfaction du coagulum séminal.

Sa fraction circulante dans le sang est un million de fois plus faible. C'est un marqueur d'organe mais il est largement utilisé dans la prise en charge du CaP en matière de dépistage, de diagnostic, de surveillance et de pronostic.

#### **1.2. Découverte du PSA**

La protéine a été décrite pour la première fois par Flocks en 1960 et a été utilisée pour la recherche de marqueur de sperme chez les femmes violées. Ce n'est qu'en 1970, que Ablin a isolé la protéine telle que connue jusqu'à nos jours.

En 1980, Papsidero a détecté le PSA à des taux très élevés au cours des CaP métastatiques. Mais ce n'est qu'en 1987 que l'utilisation du PSA a été standardisée en tant que marqueur tumoral.

#### **1.3. Origine**

Le PSA est sécrété principalement par la prostate, et à des taux non significatifs par les glandes salivaires et mammaires.

Une élévation du taux de PSA peut être observée parfois au cours des cancers du sein ou encore dans les hépatites. Il s'agit d'une glycoprotéine de la famille des kallicreines, son poids moléculaire est de l'ordre de 33KD, et sa demi-vie de 2,2 à 2,3 jours.

Le gène de PSA est sous dépendance androgénique. Le PSA est sécrété par le tissu prostatique pour liquéfier le sperme, faciliter la mobilité des spermatozoïdes ainsi que la dissolution de la glaire cervicale.

## **2. Différentes formes**

Dans le sang, 30% du PSA circule sous forme libre alors que 70% est lié aux protéines sanguines. Toutes les formes sont dosables.

La forme libre est augmentée en cas d'HBP alors que l'augmentation de la forme liée est souvent en rapport avec un cancer.

En effet, il existe une corrélation inverse entre le rapport PSA libre/PSA totale et le risque du cancer. Plus ce rapport est augmenté, plus il est lié à une HBP alors que le risque du cancer est élevé si le rapport est diminué [58]. Cette corrélation est d'autant plus forte que l'âge est inférieur à 64 ans et le taux de PSA est compris entre 4 et 10 ng/dl.

## **3. Utilisation**

Le PSA est un marqueur d'organe et non de pathologie. Ses concentrations peuvent être augmentées au cours de plusieurs situations, notamment les infections urinaires, les prostatites et les biopsies prostatiques. Alors que le toucher rectal, l'éjaculation et l'activité physique sont responsables d'une élévation modérée.

Une valeur seuil est attribuée au PSA pour recommander des biopsies prostatiques. Cependant, la valeur prédictive positive est très faible, et plus on diminue la valeur seuil, plus on augmente la probabilité de diagnostiquer des cancers à pronostic favorable voire indolent.

Valeurs du PSA (ng ml <sup>-1</sup> )	Valeur prédictive positive (%)
1,00 à 1,9	0,75
2,00 à 2,9	1,20
3,00 à 3,9	12,55
4,00 à 10	23,53

**Figure 17: Valeur prédictive positive du PSA pour le cancer de la prostate [59]**

#### **4. Les autres marqueurs biologiques**

##### **5. Les formes dérivées du PSA**

- ProPSA :

C'est une pré-protéine de 261 acides aminés, précurseur direct du PSA , pourrait aussi être disponible a l'avenir afin de mieux indiquer les biopsies prostatiques.

- BPSA :

Isoforme du PSA associé fréquemment à l'HBP et donc utile pour le diagnostic différentiel parfois difficile à faire.

- PSA libre intact :

Forme libre du PSA, son taux est bas en cas de cancer <15%.

##### **6. PCA3**

Gène non codant surexprimé dans 95% des cancers de prostate. Son ARNm, retrouvé dans les urines après massage prostatique endorectal, est 66 fois plus important en cas de cancer que dans le tissu prostatique normal.

Le test diagnostique consiste soit à une détection directe des cellules cancéreuses porteuses du gène PCA3, soit le signal tumoral est rapporté au signal épithélial (ARNm urinaire du PCA3/ ARNm urinaire du PSA).ce qui détermine le score PCA3.

Un score >35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate, avec une meilleure spécificité et sensibilité que le PSA total seul.

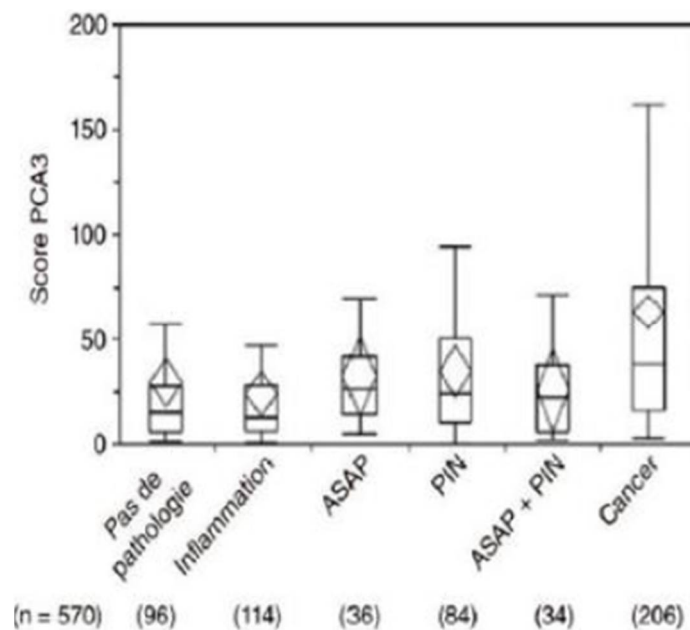


Figure 18: Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés

## 7. Humain Kallikrein 2

De la même famille que le PSA, sa surexpression a été rapportée au cours des cancers prostatiques.

## 8. Densité du PSA

Utilisée en cas de volume prostatique augmenté : il s'agit du rapport de la concentration du PSA par le volume prostatique retrouvé à l'échographie endorectal. Un résultat supérieur à 0.15ng/ml/cm<sup>3</sup> est évocateur du cancer.

### III. Anatomie pathologique

#### 1. Etats précancéreux

Il s'agit de lésions de néoplasie intra-épithéliales de haut grade présentant un risque potentiel de transformation en adénocarcinome. Ces lésions sont caractérisées par une prolifération des cellules épithéliales bordant les canaux et les acini, ces cellules ayant des anomalies cyto-nucléaires. À noter que la prolifération, quoiqu'anormale, respecte la lame basale et l'architecture canalaire.

Les néoplasies intra-épithéliales sont classées en 2 groupes : lésions de bas grade (grade 1) et les lésions de haut grade (grade 2 et 3).

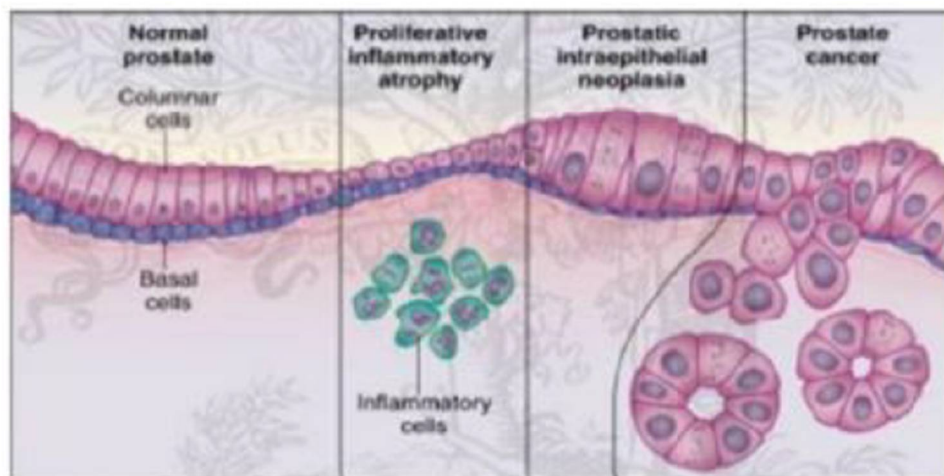


Figure 19: Grading histologique [60]

## **2. L'adénocarcinome**

### **2.1. Les aspects moléculaires**

La carcinogenèse prostatique est un phénomène complexe et multiétape, où les altérations génétiques successives sont associées aux différentes phases de l'histoire naturelle du cancer. Elle implique plusieurs catégories de gènes : notamment les oncogènes, les suppresseurs de tumeurs, les réparateurs d'ADN, ceux de l'apoptose et ceux codant pour les protéines d'adhésion, les facteurs angiogéniques, les métalloprotéases impliqués dans l'invasion tumorale et les métastases.

Ces modifications génétiques se traduisent par l'immortalisation cellulaire et la dysrégulation du cycle cellulaire.

### **2.2. Les aspects anatomopathologiques**

#### **a. Introduction**

C'est le type histologique le plus fréquent, il s'agit d'une tumeur épithéliale qui se développe à partir des acini. Il se localise préférentiellement au niveau de la zone périphérique dans 70% des cas, 10% dans la zone centrale et 20% dans la zone de transition. Mais il est admis que le cancer est multifocal dans 85% des cas. Le diagnostic du cancer est porté devant des anomalies architecturales et cytonucléaires établies [61], dont le critère le plus important est l'absence des cellules basales.

#### **b. Le grading histologique**

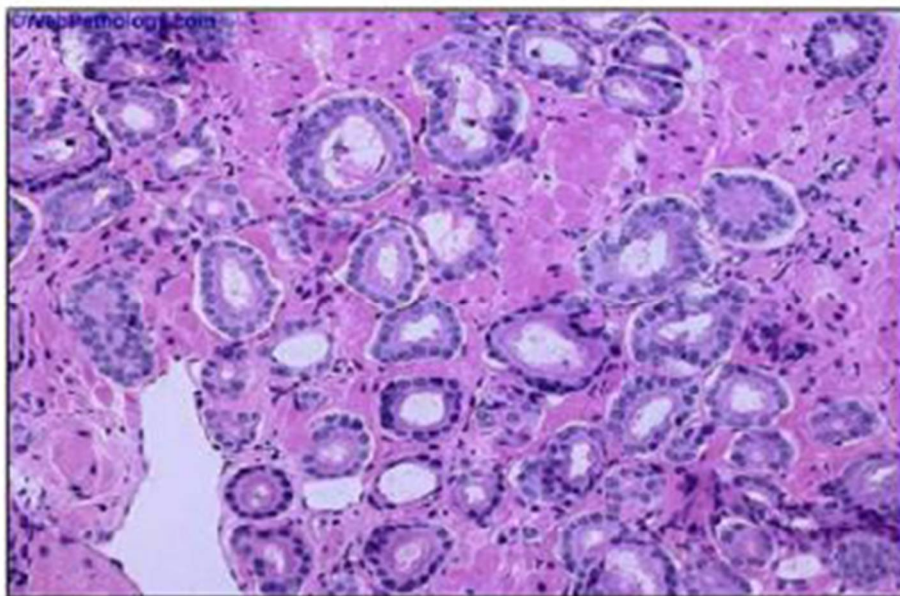
Les tumeurs sont classées en 5 grades histologiques à malignité croissante selon le stade de la dédifférenciation tissulaire. Le grade 1 est défini par une prolifération monotone de glandes simples arrondies et étroitement regroupées.

Dans le grade 2, les glandes sont aussi rondes, régulières, dispersées mais régulièrement réparties. Les grades 1 et 2 sont dits bien différenciés.

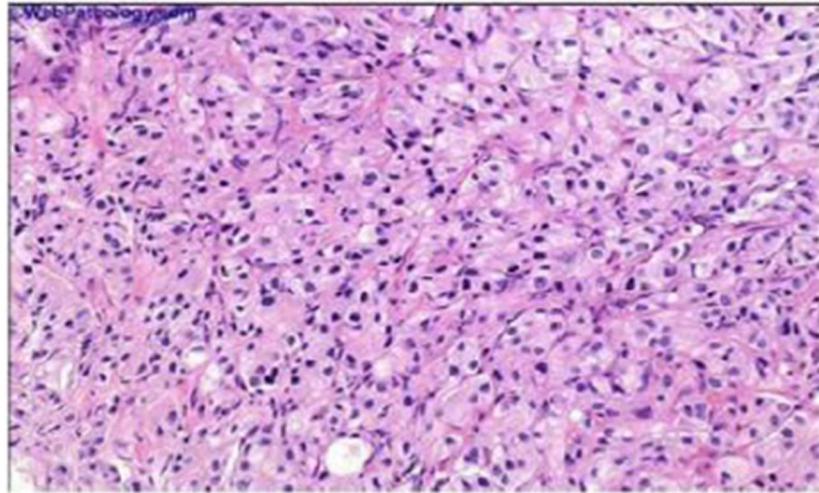
Le grade 3 correspond à une prolifération de glandes simples de forme variable ; rondes, tortueuses, bifurquantes ; de diamètre variable et dispersées dans les glandes normales. Ce stade est moyennement différencié.

Dans le grade 4, les glandes sont désorganisées, fusionnantes et infiltrantes. Elles sont réparties en massif, en cordons.... Alors que dans le grade 5, on note la perte de toute forme de glandes ou de lumières glandulaires, il s'agit d'une plage de cellules tumorales avec nécrose centrale. Les grades 4 et 5 sont considérés comme peu différenciés.

Dans les formes inhabituelles où le diagnostic est incertain, une étude immunohistochimique s'impose avec utilisation comme marqueur le p63 et l'alpha cométhyl-racémase.



**Figure 20: Foyer carcinomateux grade 2 [60]**



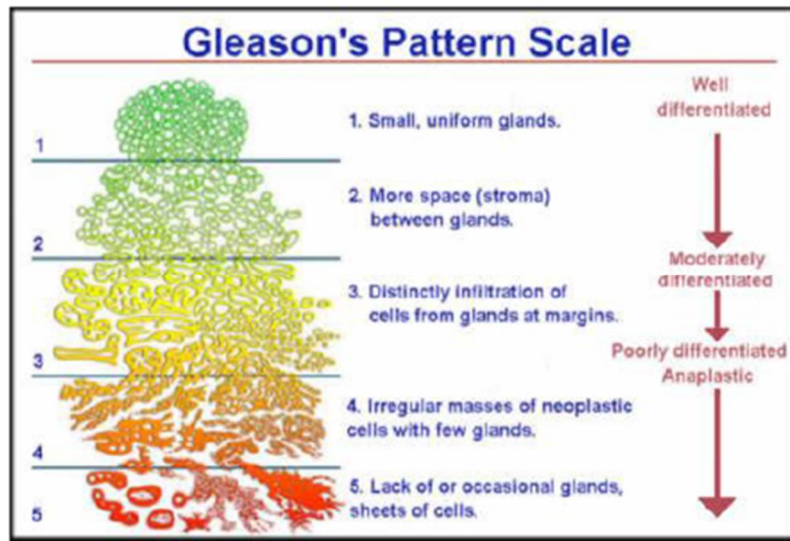
**Figure 21: Foyer carcinomateux grade 5 [60]**

### **c. Le score de Gleason (GS)**

La classification de Gleason « est fondée sur le degré de différenciation (degré d'agressivité) de la tumeur. C'est le résultat d'une étude au microscope des cellules cancéreuses, obtenues par des biopsies ou une ablation de la prostate, qui constitue un score, appelé score de Gleason » [61].

Cette classification est basée sur une classification architecturale gradée de 1 à 5: « le grade 1 est pratiquement identique à la glande normale, et ne se distingue que par des modifications cellulaires, le grade 3 voit apparaître des petites glandes presque jointives, le grade 5 une destruction complète des glandes et la présence uniquement d'amas cellulaires tumoraux » [62].

Au sein d'une même prostate, il peut exister plusieurs populations tumorales différentes. Le GS est « la somme des grades des deux populations tumorales les plus fréquentes dans la tumeur analysée. Il varie de 2 à 10. Le score de 2 correspond à une tumeur très proche d'un tissu bénin. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive » [61].



**Figure 22: Représentation histologique du GS**

#### **d. L'extension**

La tumeur franchit la capsule puis la graisse périprostatique, dans la majorité des cas par la partie postéro-latérale à travers les espaces péri nerveux [63].

Puis vers les vésicules séminales par contiguïté ou rarement par métastase. L'atteinte du col vésical, du trigone et des uretères n'est observée que dans les tumeurs localement avancées.

L'extension ganglionnaire est d'abord pelvienne (ganglions obturateurs, iliaques internes puis iliaques primitifs) puis rétro péritonéale lombo-aortique.

Les métastases se font en général au niveau du squelette axial suivant les plexus veineux pré-vertébraux. Les autres métastases sont beaucoup plus rares [64].

#### **e. Les aspects cliniques**

Le CaP peut rester latent pendant 11 à 12 ans voir plus, on parle de 75% des cancers qui peuvent rester latent et ne jamais passer à l'état pathologique. Les premiers symptômes apparaissent sous forme de signes obstructifs ou irritatifs similaires à ceux retrouvés au cours de l'HBP, mais avec une évolution beaucoup plus rapide.

La progression locale de la tumeur peut faire apparaître une hémospémie ou une diminution du volume de l'éjaculat par extension aux canaux éjaculateurs. La dysérection peut s'annoncer plus tard au cours de l'évolution après envahissement extra-capsulaire et mise en jeu des bandelettes neurovasculaires.

Aux stades avancés, l'envahissement loco-régional peut se traduire par des douleurs lombaires uni ou bilatérales voire l'insuffisance rénale obstructive. Les métastases à distance se traduisent cliniquement par des douleurs osseuses, une anémie par envahissement médullaire, oedème génitale par compression du courant lymphatique ou de la veine iliaque, douleur rachidienne par compression radiculaire, ces métastases peuvent être le mode de découverte du cancer [65].

Les stades terminaux sont caractérisés par une altération de l'état général, asthénie, amaigrissement voire syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.

### 3. La marge chirurgicale positive

#### 3.1. Définition

La MCP est définie par la présence de cellules tumorales au contact de la limite d'encre de la pièce de prostatectomie [66].

#### 3.2. Implications cliniques et thérapeutiques

La recherche de marges négatives est l'objectif du chirurgien, mais cela ne garantit pas le succès de la prostatectomie. Cependant, de nombreuses études suggèrent que la présence de marges positives augmente le risque de récurrence. Des études avec de très larges cohortes ont identifié les marges positives comme un facteur pronostique indépendant de récurrence biologique.

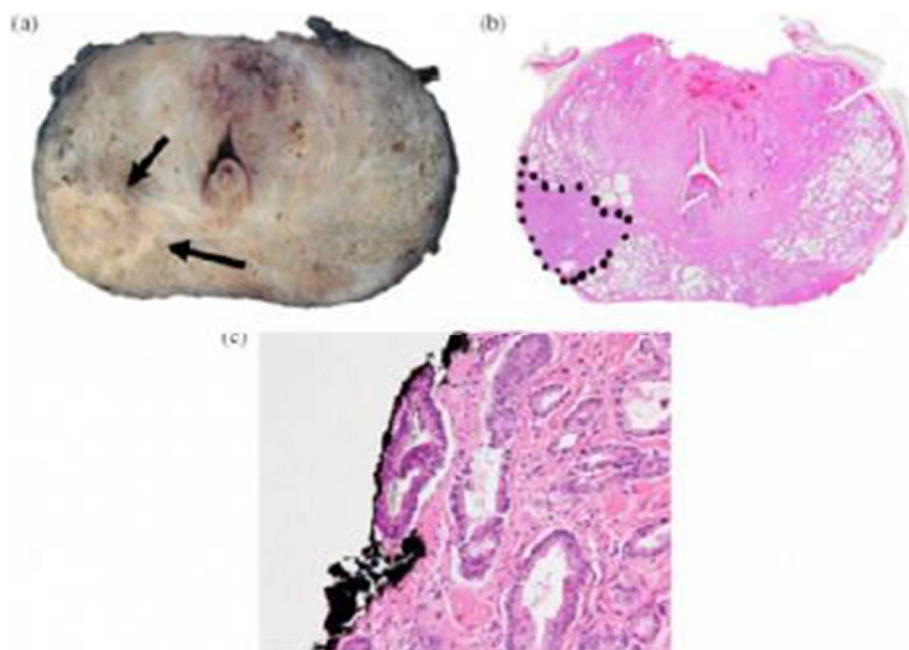


Figure 23: (a), (b), (c) marges chirurgicales positives



***Cancer de la prostate***



# I. Dépistage individuel ou diagnostic ultra précoce

## 1. Introduction

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 [67].

**Tableau I: Cancer de la prostate et critères de l'OMS [68]**

Critère	Dépistage du cancer de la prostate
1. La maladie doit représenter un problème important de santé publique.	Oui
2. Elle doit exister à un stade latent reconnaissable	Oui
3. L'histoire naturelle de la maladie incluant le développement du stade latent au stade déclaré doit être correctement comprise.	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, surdiagnostic ++
6. Le test doit être acceptable pour la population.	Oui
7. Les bénéfices doivent être analysés en intégrant des facteurs économiques.	À faire
8. Le dépistage doit diminuer la mortalité due à la maladie dépistée.	Attente de résultats : essais en cours

## 2. Situation actuelle du sujet

Ce cancer représente la cinquième cause de tumeur masculine tous âges confondus dans le monde, et la 2<sup>ème</sup> dans les pays industrialisés.

L'incidence est passée en France de 8/100000 en 1950 à 480/100000 en 2000. Mais il est important de garder dans l'esprit que la prévalence du cancer clinique est largement inférieur à celle des cancers autopsiques. En effet, les séries autopsiques parlent de la présence du cancer chez 55% des hommes dans leur 5<sup>ème</sup> décennie et chez 64% dans leur 7<sup>ème</sup> décennie [69].

L'histoire naturelle des cancers dépistés précocement n'est pas bien connue et peut nettement différer de celle des cancers cliniquement prononcés. Albertson [63] 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 [70] et européenne [70] respectivement, contre une baisse non significative dans l'étude américaine [72].

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 considérable 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.

### **3. Recommandations Association française d'urologie (2014)**

- ✓ Pas de dépistage systématique du cancer de la prostate.
- ✓ Dépistage individuel après information objective pour ne pas laisser méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate.
- ✓ Le dépistage repose sur le toucher rectal et sur le dosage du PSA.
- ✓ 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).
- ✓ Le dépistage peut sinon être recommandé chez les hommes âgés de 50 ans à 74 ans, si l'espérance de vie est > 10 ans.
- ✓ 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 écho-guidée (12 prélèvements).

## II. Diagnostic positif

Le diagnostic du CaP est anatomopathologique.

### 1. 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 hémospérmié.

❖ 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).

## **2. Le toucher rectal**

Le diagnostic est évoqué généralement à partir des données du TR fait systématiquement, dans le cadre du dépistage ou bien du bilan d'une affection de voisinage (affection digestive, hernie inguinale) et/ou, de plus en plus souvent, devant une élévation du PSA ou, plus rarement, à l'occasion de signes locaux urinaires (pollakiurie, dysurie), sexuels (dysfonction érectile), devant une hémospérmié ou une hématurie, ou lors d'un bilan de métastases osseuses.

Le TR peut être normal ou évocateur. La prostate est suspecte lorsqu'elle est de consistance ferme, voire dure (nodule ou lobe pierreux) déformée et asymétrique, ou simplement augmentée de volume.

En cas de CaP localement avancé, la glande peut être dure et fixée dans le petit bassin (blindage pelvien). Dans tous les cas, des biopsies prostatiques sont nécessaires car la spécificité du toucher rectal seul est moyenne.

En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de TR suspect.

Néanmoins, le PSA peut être normal, ce qui n'élimine pas le diagnostic. Un toucher rectal suspect conduit par conséquent à des biopsies prostatiques systématiquement quelle que soit la valeur du PSA.

### **3. Les examens paracliniques**

#### **3.1. Bilan à visée diagnostique**

##### **a. Bilan biologique (PSA, ProPSA et PCA3)**

###### **· Dosage du PSA total sérique :**

Le PSA est une protéine de la famille des kallikreines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate puisque d'autres pathologies comme l'HBP, l'inflammation ou l'infection vont modifier le taux sérique.

La valeur normale du taux sérique du PSA est inférieure à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population tout âge confondu. Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate et donc de l'âge il convient d'adapter le taux : < 3 ng/mL pour les hommes de 50 à 60 ans, < 4 ng/mL de 60 à 70 ans et de 5 ng/mL au-delà de 70 ans.

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

### **• Rapport PSA libre/PSA total :**

Le PSA peut dans le sang doit 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**

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 coûteux 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.

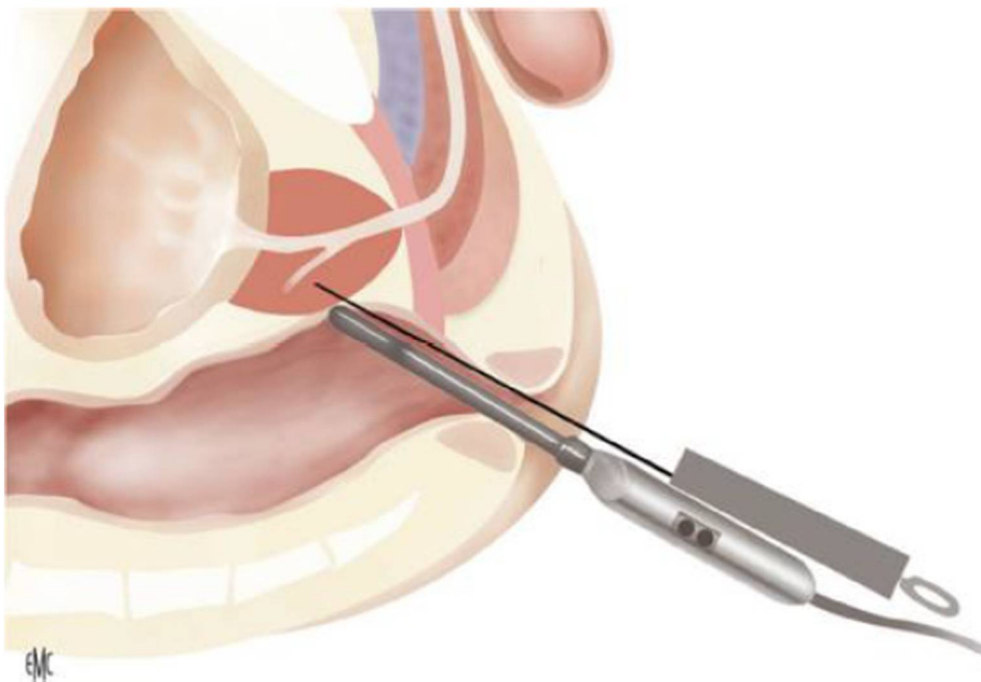
### **b. Etude anatomopathologique des biopsies prostatiques**

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 24).

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 [67].



**Figure 24: Biopsies échoguidées par voie transrectale [9]**

### **• Préparation du malade :**

Il est convenable d'informer le patient sur le geste et les complications possibles. Un lavement rectal et une antibioprofylaxie sont nécessaires. Les anticoagulants ou les antiagrégants doivent être arrêtés, et une prophylaxie antioslerienne doit être instaurée chez les patients à risque.

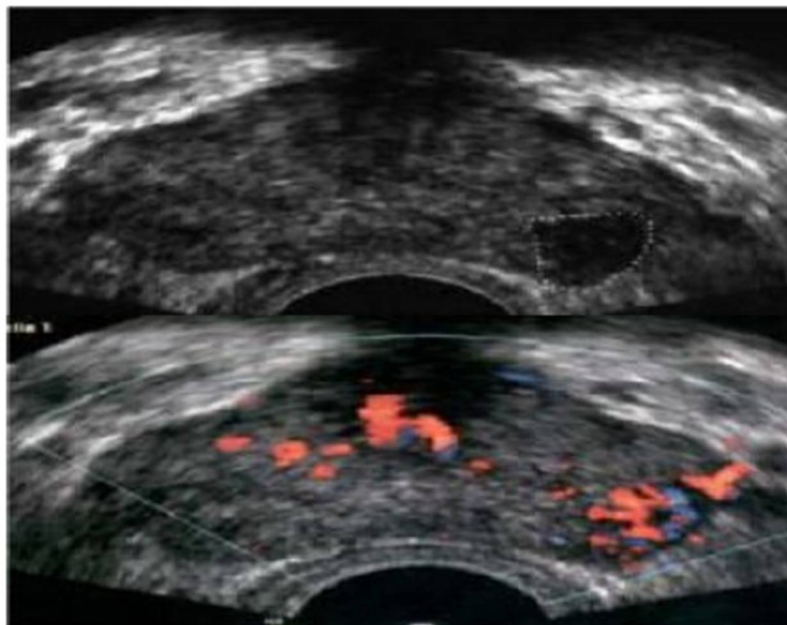
### **• Equipement :**

#### **➤ Echographie :**

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

L'image typique 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 [74].



**Figure 25: Image hypoéchogène 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 > 4ng/ml.

L'échographie n'est plus un moyen de diagnostic, son rôle essentiel étant l'orientation des biopsies systématisés 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 :**

Une anesthésie locale par la lidocaine 1% injectée en périprostatique est nécessaire.

Le patient est en décubitus latéral gauche ou en position gynécologique, l'examen commence par un toucher rectal suivi d'un contrôle échographique afin de repérer la prostate en coupe sagittale et frontale et analyser son échostructure. Ensuite le pistolet automatique est introduit, mais le déclenchement ne doit se faire qu'après optimisation de l'angle de prélèvement.

En l'absence d'anomalie au toucher rectal, une cartographie prostatique en sextant avec 12 biopsies est suffisante, les biopsies de saturation (20 prélèvements en moyenne) n'ont prouvées aucun bénéfice en matière de dépistage [75].

Les carottes seront ensuite confectionnées dans 6 flacons, à raison de deux biopsies par flacon et par sextants dument étiquetées [67]. En cas de prélèvement dirigé sur une zone suspecte, les carottes biopsiques seront placées dans un flacon à part.

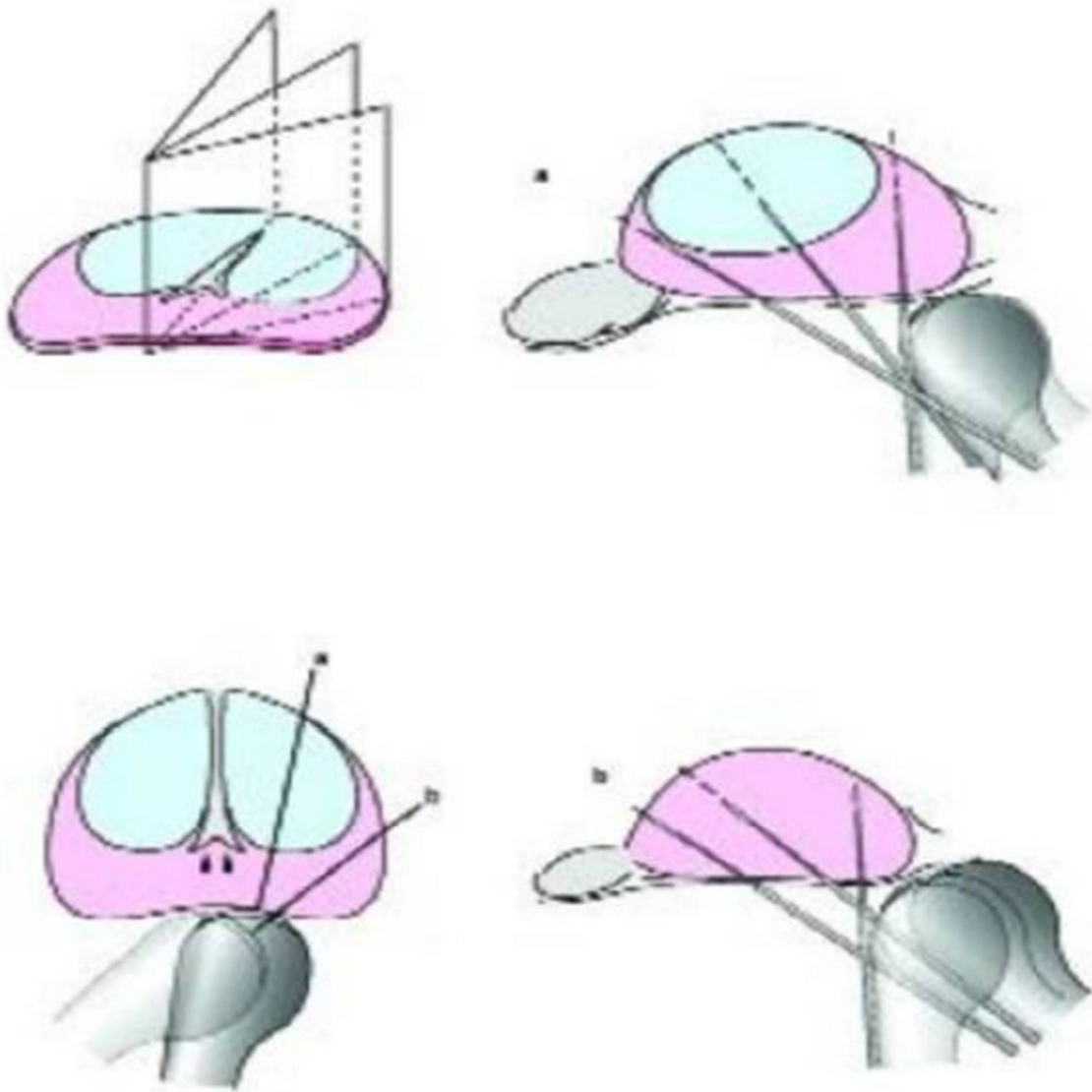


Figure 26: Orientation des biopsies prostatique [74]

**•Complications :**

Les complications les plus graves sont infectieuses, il peut s'agir d'une prostatite aigue 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 [76] et antibioprophylaxie [77].

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 :**

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

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

Aussi, l'existence d'une extension extra capsulaire ou engainement péri nerveux sont des facteurs prédictifs de cancer localement avancé et doivent être mentionnés [75].

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

Selon les recommandations de l'AFU 2010, la présence d'atypie cellulaire sans foyer carcinomateux décelable doit faire pratiquer une deuxième série de biopsie, comportant 4 à 6 prélèvements additionnels au niveau de l'apex antérieur et de la zone transitionnelle en plus du schéma standard à 12 biopsies [75].

## **• Résection trans-urethrale de la prostate :**

Parfois le diagnostic de cancer est posé fortuitement sur des copeaux de résection à l'occasion d'une résection endoscopique trans-urétrale d'un adénome prostatique ou encore sur pièce d'adénomectomie, le risque atteint 11% [78]. Dans ce cas, l'anatomopathologiste doit préciser le score de Gleason et le pourcentage de tissu tumoral.

### **III. 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 [79].

#### **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 < 4ng/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 >10ng/ml, et 20% auront des métastases ganglionnaires au-delà de 20ng/ml [64].

### **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 [79].

### **d. Imagerie**

#### **• 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.

#### **• IRM :**

##### **❖ IRM pelvienne :**

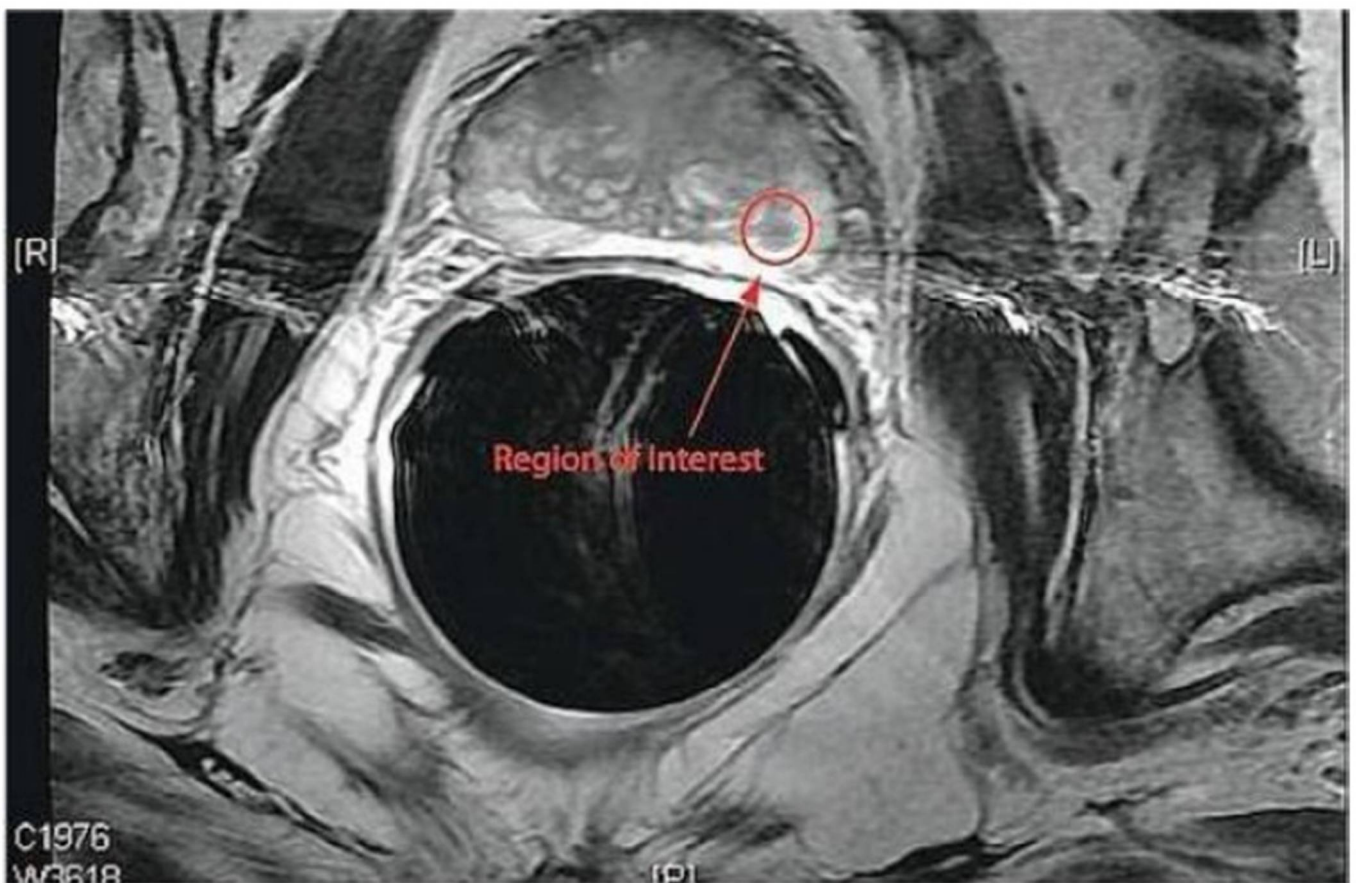
Son rôle essentiel est de diagnostiquer une extension extra capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries. L'inflammation, l'hémorragie post biopsie et l'expérience de l'opérateur affectent négativement cette fiabilité.

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.



**Figure 27: Extension extra-prostatique postéro-latérale droite [80]**

#### ❖ 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.

#### ❖ 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 repérage des lésions retrouvées sur scintigraphie.

#### ❖ Scintigraphie osseuse :

C'est l'examen de référence pour rechercher des métastases 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.

❖ Curage ganglionnaire :

C'est une étape très importante pour apprécier l'extension du cancer et prédire un stade tumoral. 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.

Cependant, les patients avec un score de Gleason < 7 et un taux de PSA < 10 ng/ml ont un très faible risque de développer des métastases ganglionnaires.

En plus, un ganglion positif est considéré comme facteur de mauvais pronostic, et signe la présence de maladie tumorale concomitante.

Ceci montre que le curage étendue n'a aucun bénéfice thérapeutique ou pronostique supplémentaire, et qu'un curage standard ; conservant la chaîne iliaque interne ; est largement suffisant (figure 24).

❖ PET-scan à la choline :

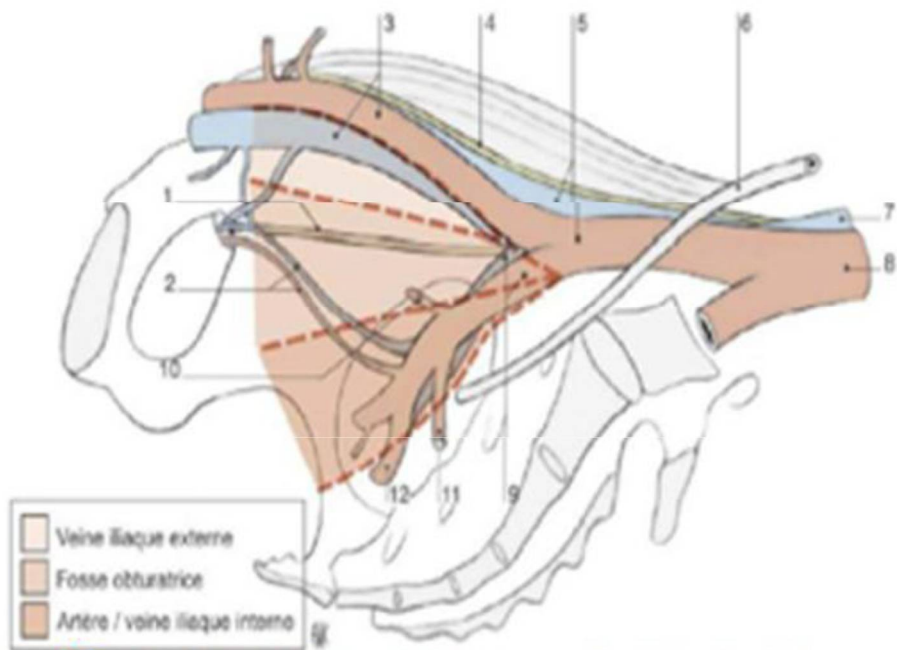
En cours de développement, cette technique semble être un examen prometteur notamment dans la détection précoce de récurrence de cancer de prostate sous la forme de métastases ganglionnaires ou viscérales.

Elle reste inférieure à la scintigraphie osseuse pour le diagnostic ou le suivi des métastases osseuses.

La technique est d'autant plus sensible et spécifique que le taux de PSA est supérieur à 2 ng/mL en cas de progression biologique après un traitement local. Le PET-Scan n'est pas recommandé actuellement.

➤ Autres examens :

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



**Figure 28: Etendue de la lymphadénectomie pelvienne comprend les régions suivantes**

long de la veine iliaque externe, de la fosse obturatrice et des deux cotés de l'artère iliaque interne. 1. Nerf obturateur ; 2. artère/veine obturatrice ; 3. Artère/veine iliaque externe ; 4. Nerf génito-fémoral ; 5. Artère/veine iliaque commune ; 6. urètre ; 7. Veine cave ; 8. Aorte ; 9. Artère/veine iliaque interne ; 10. Artère latérale supérieure ; 11. Artère vésicale supérieure ; 12. Artère vésicale inférieure.

## **IV. Stadification tumorale**

Le cancer de la prostate peut être :

- Localisé ou intra-capsulaire : au stade initial, les lésions intra-glandulaires cancéreuses ou néoplasies intra-épithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique;
- Non localisé ou extra-capsulaire : les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares) » [2].
- 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) [61].

### **❖ Classification TNM 2010 (non modifiée en 2015) [81]**

- 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 réséqué<sup>1</sup> 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 :

- Risque faible : PSA < 10 ng/mL et score de Gleason  $\leq$  6 et stade clinique T1c ou T2a ;
- Risque intermédiaire : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b ;
- Risque élevé : PSA >20 ng/mL ou score de Gleason  $\geq$  8 ou stade clinique T2c.

## **V. Arsenal thérapeutique**

La décision d'un traitement ou d'une prise en charge du CaP passe obligatoirement par une discussion au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire réunissant urologues, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes et onco-géiatries, les options thérapeutiques sont les suivantes :

### **1. Surveillance active**

Le principe est basé sur le fait que beaucoup de cancers de la prostate de score de Gleason 6 ou de faible risque de progression selon D'Amico ne vont pas progresser ou évoluer lentement sans avoir un impact sur la survie du patient.

L'indication de la surveillance active est donc un cancer de prostate cliniquement localisé et à faible risque de progression pour des patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

Bien que les définitions ne soient pas consensuelles dans la littérature, il semble que les meilleurs candidats à cette approche soient :

- Les patients du groupe à faible risque D'Amico (PSA < 10 ng/mL et Gleason  $\leq$  6 et cT2a) ;
- 1 à 2 carottes biopsiques positives sur au moins 10 prélèvements ;
- longueur tumorale < 3 mm au total sur le prélèvement.

Il s'agit d'une surveillance active nécessitant un suivi par PSA tous les 6 mois et des re-biopsies régulières.

Le critère d'arrêt de la surveillance est un temps rapide de doublement du PSA ou l'apparition de cancer de grade de Gleason 4 ou 5 sur les biopsies répétées. Il peut être souhaité par le patient à tout moment, ce qui représente 20 % d'arrêt, dans la première année, de la surveillance active.

## **2. Prostatectomie radicale (PR)**

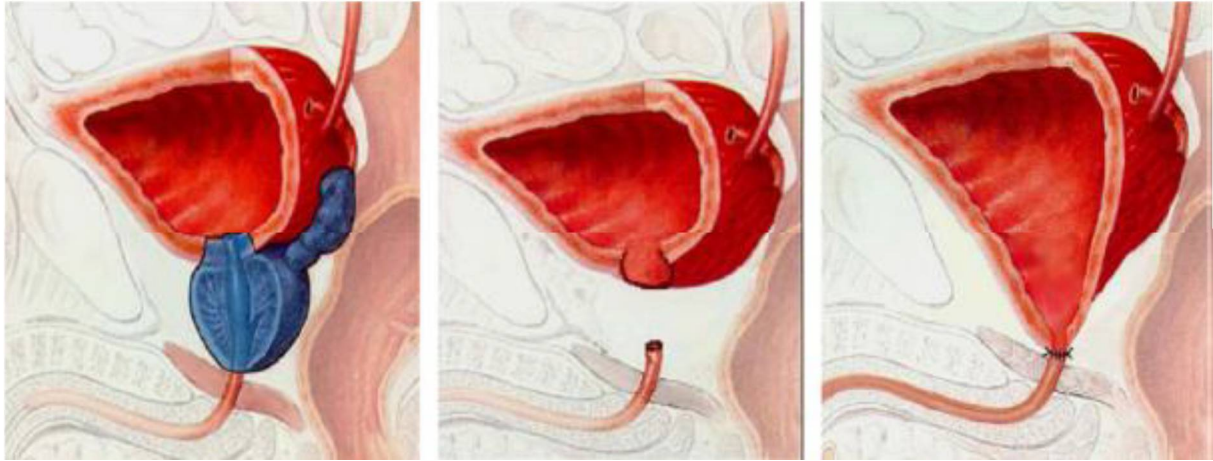
Ce traitement curatif doit être proposé aux patients ayant un CaP localisé ou localement avancé dans le cadre d'une prise en charge multimodale chez les patients dont l'espérance de vie est de plus de 10 ans et classiquement âgés de moins de 75 ans.

Elle comporte :

- l'exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales ;
- l'anastomose vésico-urétrale.

Elle peut s'associer d'un curage ilio-obturateur bilatéral, voire d'un curage extensif du pelvis pour les cancers de prostate localisés à risque intermédiaire ou à haut risque.

Il existe plusieurs voies d'abord chirurgicales : voie ouverte retro pubienne, périnéale, la paroscopique ou la paroscopique assistée par robot. Aucune voie d'abord n'a fait preuve d'une supériorité par rapport à une autre en termes de contrôle carcinologique.



**Figure 29: Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale**

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

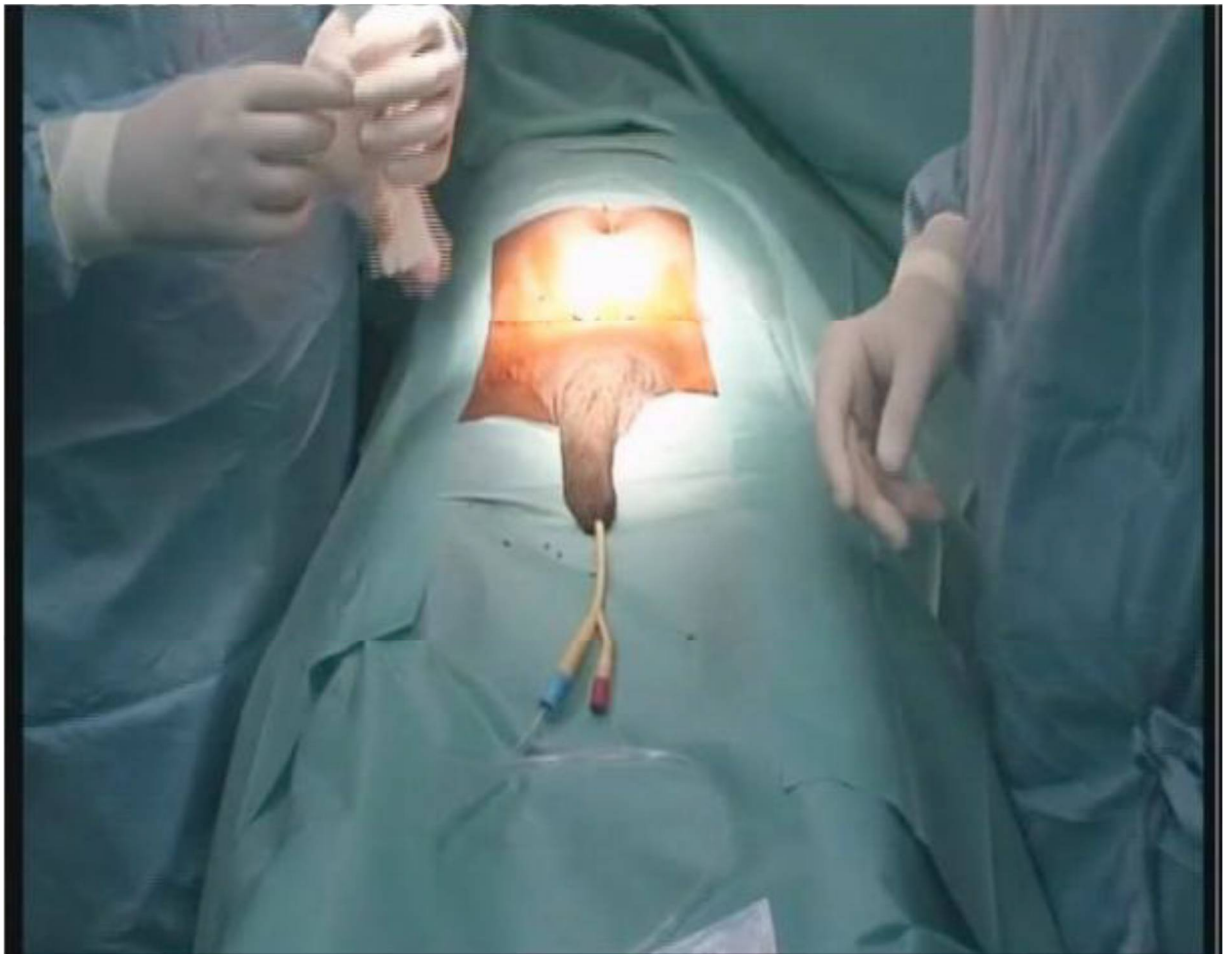
Après une évaluation pré-anesthésique et une discussion collégiale du dossier par le staff du service, le patient est programmé.

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

Une fois dans la salle opératoire, le patients est pris en charge par les anesthésistes qui procèdent généralement à la mise en place d'une péridurale avant l'anesthésie générale. Le patient est alors installé en position d'hyperlordose légère grâce un billot externe, qui est placé sous les fesses du patient afin d'ouvrir la région pelvienne et d'agrandir le champ opératoire (Figure 29). Après un badigeonnage large à la Bétadine concentrée sur la région pubienne et étendu aux organes génitaux externes (OGE), les champs stériles de protection sont mis en place, permettant ainsi de placer une sonde vésicale à demeure de 16 ou 18 Ch (Figure 30).



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

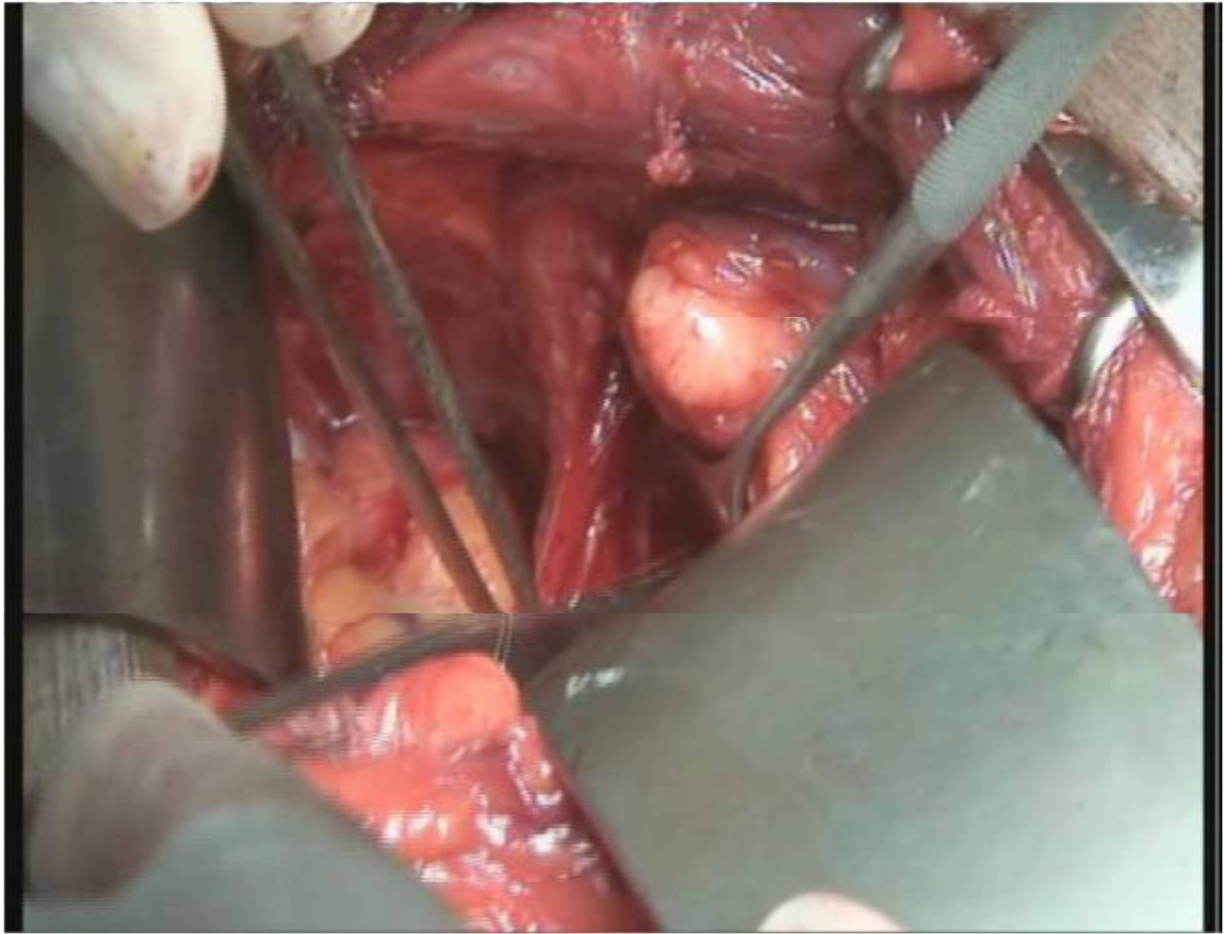


**Figure 31 : Mise en place d'une sonde vésicale dans le champ opératoire enpréopératoire**

Une incision médiane sus-pubienne et sous ombilicale (Figure 31) permet d'exposer les deux muscles grands droits de l'abdomen et repérer la ligne blanche qui permet d'accéder à la loge vésicale et à l'espace sous péritonéal de Retzius, grâce à un décollement doux à la main et éventuellement à l'aide d'un tampon monté. L'exposition des veines iliaques externes latéralement à l'aide d'un écarteur autostatique et des valves de Leriche, permet d'aborder le premier temps opératoire qui consiste à réaliser une lymphadenectomie ilio-obturatrice des deux côtés (figure32).



**Figure 32: Incision pubienne sous ombilicale**



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

La lymphadenectomie ilioobturatrice est réalisée systématiquement chez tous les patients avant PRR.

Les dissections des lymphatiques pelviennes sont amorcées au ciseau par une moucheture du feuillet recouvrant la veine iliaque externe. On procède après au refoulement du feuillet épais cellulo-ganglionnaire situé au-dessous de la veine iliaque externe, au-dessus du nerf obturateur et en avant de l'artère hypogastrique (Figure 33). La lymphostase est réalisée au fur et à mesure soit par des clips métalliques soit par du fil résorbable 3.0.

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

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



**Figure 34: Tissu celluloganglionnaire ilioobturateur**

Les muscles releveurs de l'anus sont alors décollés et refoulés latéralement par un petit tampon monté pour libérer les faces latérales de la prostate et l'urètre.

La dissection se fait au ciseau de Metzenbaum en évitant toute coagulation afin de préserver les bandelettes vasulo-nerveuses de la prostate qui sont très proches.

La section du plexus veineux de Santorini commence par la réalisation d'un point en « X » large avec du fil résorbable 0 sur la face antérieure de la prostate pour contrôler le retour veineux. Une coagulation section des ligaments puboprostatiques latéraux permet de mieux exposer le plexus veineux dorsal de Santorini. A l'aide d'un dissecteur à extrémité mousse, on passe un fil résorbable 0 pour prendre toute l'épaisseur du fascia pré-prostatique qui contient les branches constitutives du plexus veineux dorsal. La section du plexus de Santorini est réalisée au bistouri électrique le plus près du point d'hémostase afin d'éviter d'éventuelles marges chirurgicales positives surtout au niveau de l'apex de la prostate.

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

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

La section de l'hémi-circonférence postérieure de l'urètre est alors faite au bistouri froid. Lorsque le sphincter strié est sectionné, il se rétracte vers le plancher pelvien et laisse apparaître une lame fibreuse sur laquelle il s'insère, c'est le fascia de Denonvilliers. Une incision médiale transversale au bistouri électrique permet de passer entre les deux feuillets du fascia de Denonvilliers, entre prostate et rectum, pour aborder la face postérieure et les vésicules séminales. La dissection au ciseau de Metzenbaum dans cet espace est généralement facile quand on est dans le bon plan, par contre elle devient très difficile dans le cas contraire.

Le temps opératoire suivant est très important pour les cas où une préservation des bandelettes neuro-vasculaire est envisagée. Les lames nerveuses longent les parois antérolatérales du rectum dans les lames sacro-recto-genitopubiennes.

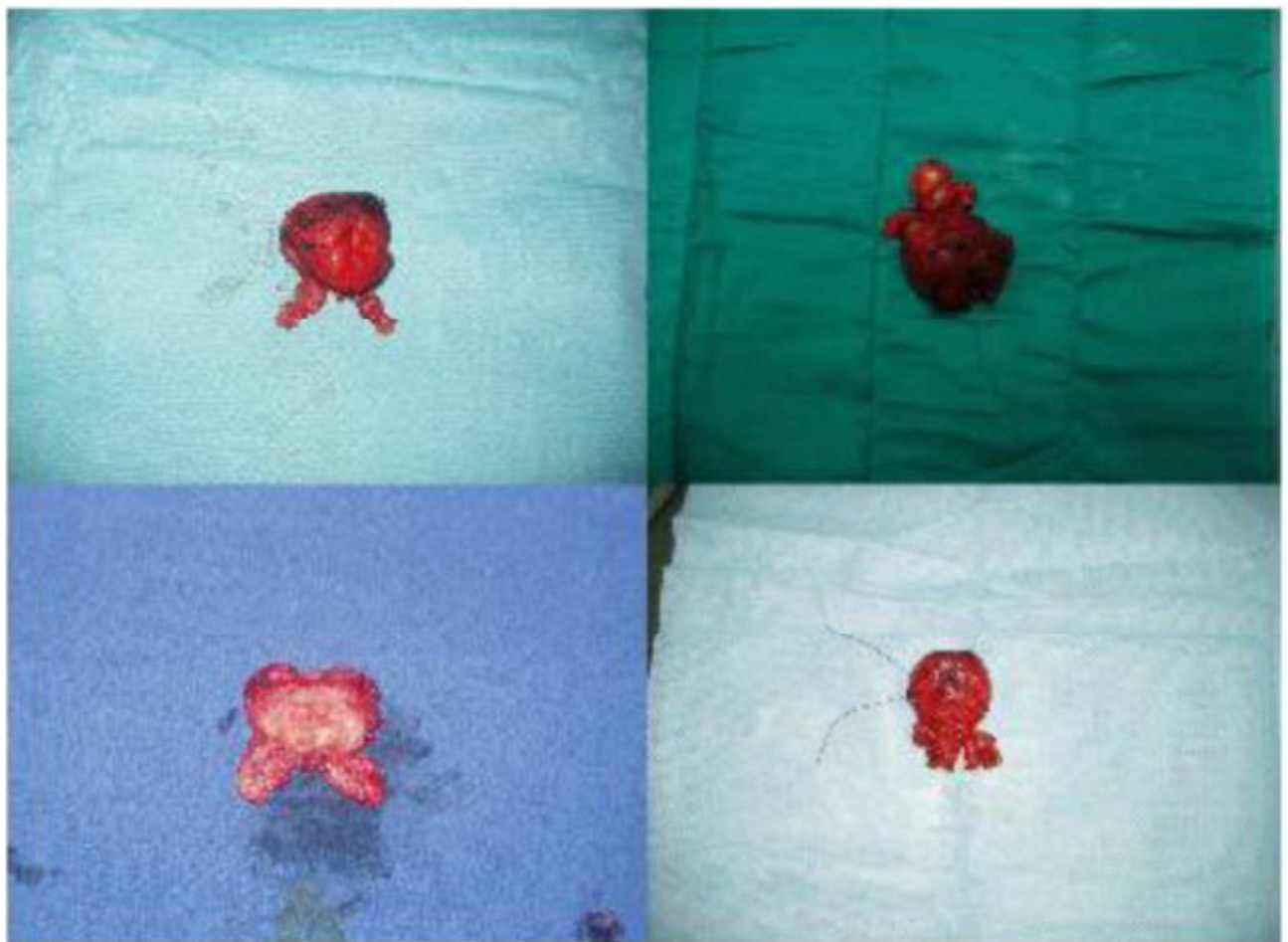
Ce fascia latéro-prostatique, d'abord accolé au fascia prostatique sur toute la face latérale de la prostate, se sépare de ce dernier au niveau de l'angle postérolatéral, pour recouvrir la lame nerveuse. On évite donc d'exercer une traction importante sur la sonde pour exposer l'apex, et pour éviter le déchirement de la lame nerveuse qui est très fragile.

On procède d'abord par soulever ce fascia avec un dissecteur à pointe ultrafine, en commençant à quelques millimètres de l'apex, là où il s'individualise. Il est incisé secondairement aux ciseaux. Cette manoeuvre est

répétée plusieurs fois jusqu'à la base de la prostate, là où le fascia est beaucoup plus épais et presque toujours dédoublé. La libération de la face latérale de la prostate et de la vésicule séminale est réalisée de façon identique du côté controlatéral. Une pince à disséquer saisit la vésicule séminale recouverte du feuillet antérieur du Denonvilliers, et les ciseaux de Metzenbaum décollent progressivement cet espace intervésicoséminale en restant toujours au contact du plan séminal. De la même manière on procède à la dissection de la vésicule séminale controlatérale. Un dissecteur est ensuite introduit dans ce plan intervésicoséminale, permettant de laisser un lacs en repère qui va guider la section au niveau du col de la vessie surtout quand une préservation de celui-ci est envisagée. Le ballonnet de la sonde de Foley est refoulé vers le fond de la vessie et la dissection est amorcée par la face latérale droite du col. La zone de section étant exposée par une légère traction sur les deux bouts du lacs et une reclinaison de la prostate d'un côté et de la vessie de l'autre par deux pinces de De Bakey, permet d'effectuer une section vésicoprostatique latérale à la pointe du bistouri électrique sur le lacs-guide tendu par l'opérateur. La muqueuse urétrale postérieure est incisée, et le lac tendu va guider la section en conservant ad integrum les fibres musculaires postérieures du col vésical. La traction de la prostate par la sonde de Foley permet d'exposer le bloc séminodéférentiel, recouvert du feuillet préséminale du fascia de Denonvilliers, qu'il faut conserver au contact des vésicules Séminales.

L'examen de la pièce opératoire (Figure 34) enlevée est réalisé à ce temps, afin de vérifier la qualité macroscopique de l'exérèse, en portant une attention toute particulière à l'apex. La section doit être à distance du tissu glandulaire, et l'on doit pouvoir identifier l'extrémité du fascia de Denonvilliers.

En cas de préservation nerveuse, on vérifie systématiquement l'absence d'effraction capsulaire postéro-latérale



**Figure 35: Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale**

Les effets secondaires de la chirurgie sont :

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

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

## **VI. Recommandations des sociétés savantes urologiques :**

Le curage ganglionnaire étendu doit être effectué en cas de risque intermédiaire ou élevé si le choix du traitement est la prostatectomie totale.

### **1. Radiothérapie externe**

La radiothérapie consiste en l'irradiation guidée par l'image de la loge prostatique par une dose de 76–78 Gy.

Il s'agit aussi d'un traitement curateur. Elle est aujourd'hui utilisée selon une technique conformationnelle tridimensionnelle, et a pour but de diminuer les effets secondaires liés à l'irradiation des organes adjacents.

Les patients peuvent cependant se plaindre de :

- Cystite radique ;
- Rectite radique ;
- Sténose urétrale ;
- Dysfonction érectile ;
- Tumeur radio-induite avec un risque relatif de 1,5 pour le cancer du rectum ou de la vessie.

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

La radiothérapie peut être associée une hormonothérapie de courte durée de 6 mois pour les cancers à risque intermédiaire ou de longue durée de 3 ans pour les cancers à haut risque de progression.

## **2. Curiethérapie**

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en la mise en place de radioéléments par voie transpérinéale sous contrôle échographique, par endorectale et sous anesthésie générale. Le plus souvent, il s'agit de l'implantation de grains d'iode I125.

L'indication à ce jour de la curiethérapie est essentiellement pour les patients atteints d'un cancer de prostate localisé et de faible risque D'Amico ayant une espérance de vie de plus de 10 ans.

Elle n'est pas indiquée pour les patients dont le volume de prostate est volumineux (> 50 mL), ou ayant un lobe médian, ou ayant un antécédent de résection endoscopique de prostate, ou ayant des troubles urinaires du bas appareil.

Les risques sont les mêmes que ceux de l'irradiation externe.

### **3. Ultrasons focalisés (ou HIFU) et cryothérapie (en cours de validation)**

Ce traitement a pour finalité de détruire par ultrasons focalisés le tissu prostatique réalisé sous anesthésie générale et associé à une résection prostatique. L'indication idéale est le traitement des cancers récidivants localement après radiothérapie.

Les risques sont les risques liés à l'anesthésie, de transfusion, d'infection, de sténose, de fistule uretrorectale ou prostatorectale, d'incontinence et de troubles de l'érection.

La cryothérapie a pour seule indication la récurrence locale après radiothérapie. Peu de centres en France l'utilisent. Les risques propres sont les sténoses, l'incontinence, les troubles de l'érection et la récurrence.

### **4. Suivi thérapeutique**

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

Le TR sera bi-annuel à la recherche d'une anomalie pelvienne, péricatricielle ou d'une modification de volume et de consistance de la prostate après irradiation. Le dosage du PSA sera systématique selon le calendrier suivant. Après une prostatectomie le PSA doit être indétectable (<0,1ng/ml). Le premier dosage sera effectué 6 à 8 semaines après la prostatectomie, il sera trimestriel pendant les 2 premières années, ensuite semestriel pendant les 5 années suivantes puis annuel si le taux reste indétectable.



***Matériels  
et  
Méthodes***



## **1. Matériels**

Notre étude comporte un effectif de 552 patients qui avaient subi une PR associée à un curage ganglionnaire, au service d'urologie de l'HMIMV de Rabat entre janvier 2001 et janvier 2017. Tous les CaP localisés avaient été diagnostiqués suite à la découverte d'une anomalie au TR et/ou un PSA jugé élevé soit par rapport à l'âge du malade soit par rapport au volume de la glande prostatique. Nous avons exploité les dossiers des malades via la fiche d'exploitation suivante :

## **FICHE D'EXPLOITATION**

Identité :

Nom :

Prénom :

Age :

Origine ethnique :

Maghrébine

Africaine noire

Antécédents :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Taux de PSA au moment du diagnostic :

<4ng/ml

entre 4- 10ng/ml

entre 10-20ng/ml

entre 20-25ng/ml

Stade pathologique (pTNM) à l'analyse définitive de la pièce :

pT2a

pT2b

pT2c

pT3a

pT3b

Score de Gleason définitif :

< 7

≥ 7

Marges chirurgicales :

- Statut des marges chirurgicales :

MCP

MCN

- Nombres de MCP :

1MCP

≥2MCP

- Localisations des MCP :

Apex seul apex + autres sites base + autres sites

Récidive Biologique :

Oui

Non

Nature de la récidive :

Locale à distance

Traitement adjuvant ou de rattrapage :

Oui

Non

Nature du traitement adjuvant :

Radiothérapie

Hormonothérapie

### **1.1. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient :

- La présence d'un CaP localisé sur la biopsie, suite à une anomalie au TR et/ou du PSA.
- L'absence d'un traitement néo-adjuvant.
- L'absence de résection antérieure de la prostate.

### **1.2. Critères d'exclusion**

- La présence d'un CaP localement avancé ou métastatique sur le bilan d'extension.
- Les malades qui avaient refusé la chirurgie, préférant un traitement physique.
- L'âge >75ans, la morbidité répétitive altérant les grandes fonctions physiologiques de l'organisme.

### **1.3. Population retenue pour l'étude**

Nous avons diagnostiqué et traité 552 hommes entre janvier 2001 et janvier 2017. Le diagnostic de CaP localisé était retenu sur des données cliniques, biologiques et morphologiques (IRM pelvienne, scintigraphie osseuse).

## **2. Méthodes**

### **2.1. Schéma de l'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective (cas-témoins) réalisée au service d'urologie de l'HMIMV de Rabat.

### **2.2. Données recueillies**

Le recueil des données a été effectué d'une manière standardisée, adaptée à notre conjoncture sanitaire, à partir des dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologique.

#### **a. Données préopératoires**

Les données cliniques et paracliniques recueillies étaient les suivantes : l'âge, les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'origine ethnique, le taux du PSA au moment du diagnostic, le Stade pathologique et le GS biopsique.

#### **b. Données postopératoires**

Les données recueillies étaient les suivantes : le taux du PSA post-PR, le statut des marges chirurgicales, leurs nombres et leurs localisations et l'analyse minutieuse des données histologiques de la pièce opératoire (état de la capsule et des VS et l'histologie du curage ganglionnaire) ainsi que la nécessité d'un traitement adjuvant ou de rattrapage.

### **2.3. Critère de jugement de l'impact de la MCP**

- Le critère de jugement principal était la survenue d'une récurrence biologique ;
- La récurrence biologique était définie par un taux de PSA  $\geq 0.2$ ng/ml ;
- à 8 semaines après prostatectomie radicale, confirmée sur 2 dosages consécutifs [4] ;

- La récurrence locale était retenue sur les critères suivants : élévation tardive du PSA (délai >1an), PSADT >6mois, vélocité <0.75ng/ml/an, atteinte capsulaire ou MCP, GS <7 ;
- La récurrence à distance était retenue sur les critères suivants : élévation précoce du PSA (délai <1an), PSADT <6mois, vélocité >0.75ng/ml/an, invasion des VS et/ou des ganglions, GS >7 ;
- Les tableaux et les graphiques ont été obtenus à l'aide du Tableur ;
- Excel ; et les statistiques ont été réalisées à l'aide du programme SPSS.



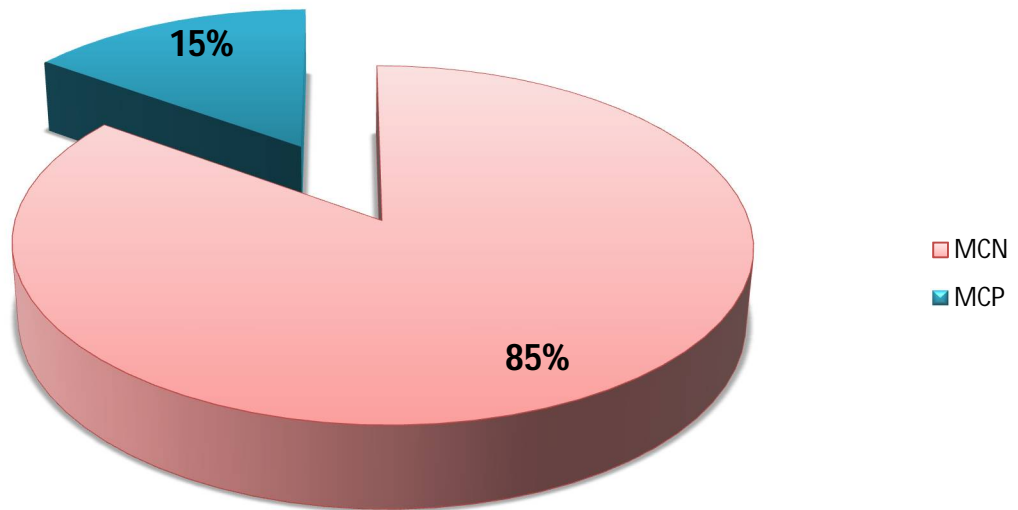
# ***Résultats***

## A. Résultats selon le statut des marges chirurgicales

### 1. Fréquence des MCP

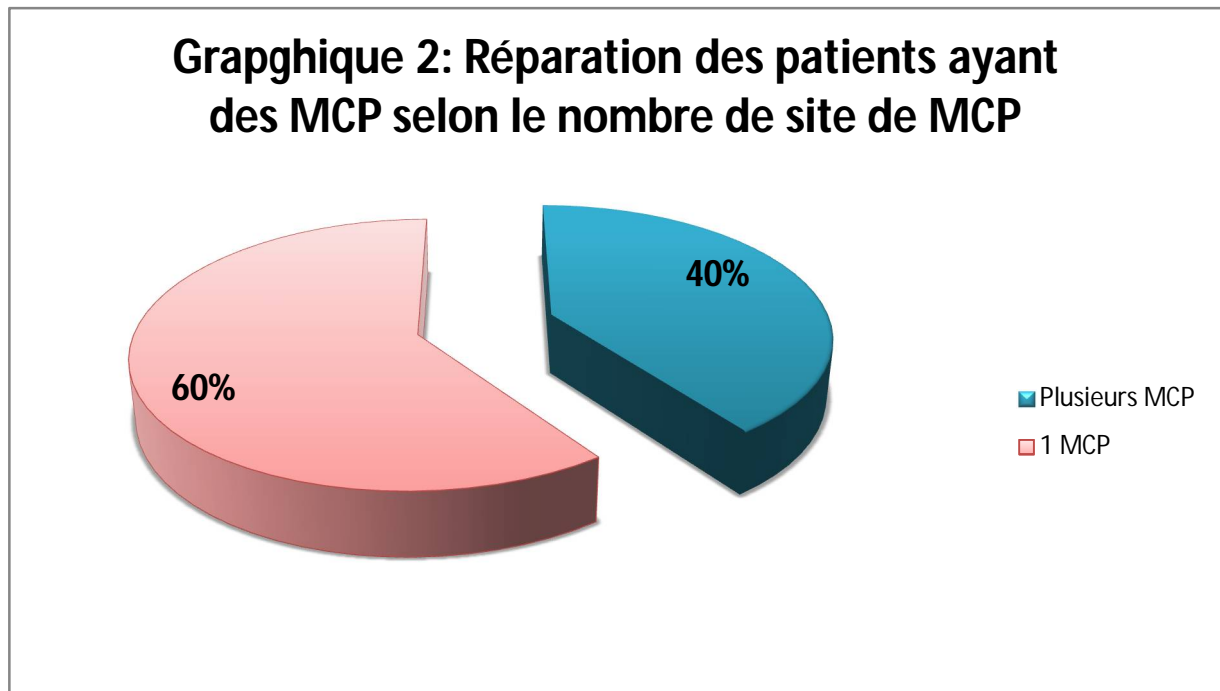
Cette étude a inclus 552 patients ayant subi une PR pour un CaP localisé. Parmi ces malades, 469 hommes avaient des MCN (soit 85%), alors que 83 patients avaient des MCP (soit 15%).

**Graphique 1: Fréquence des MCP**



## 2. Nombre de MCP

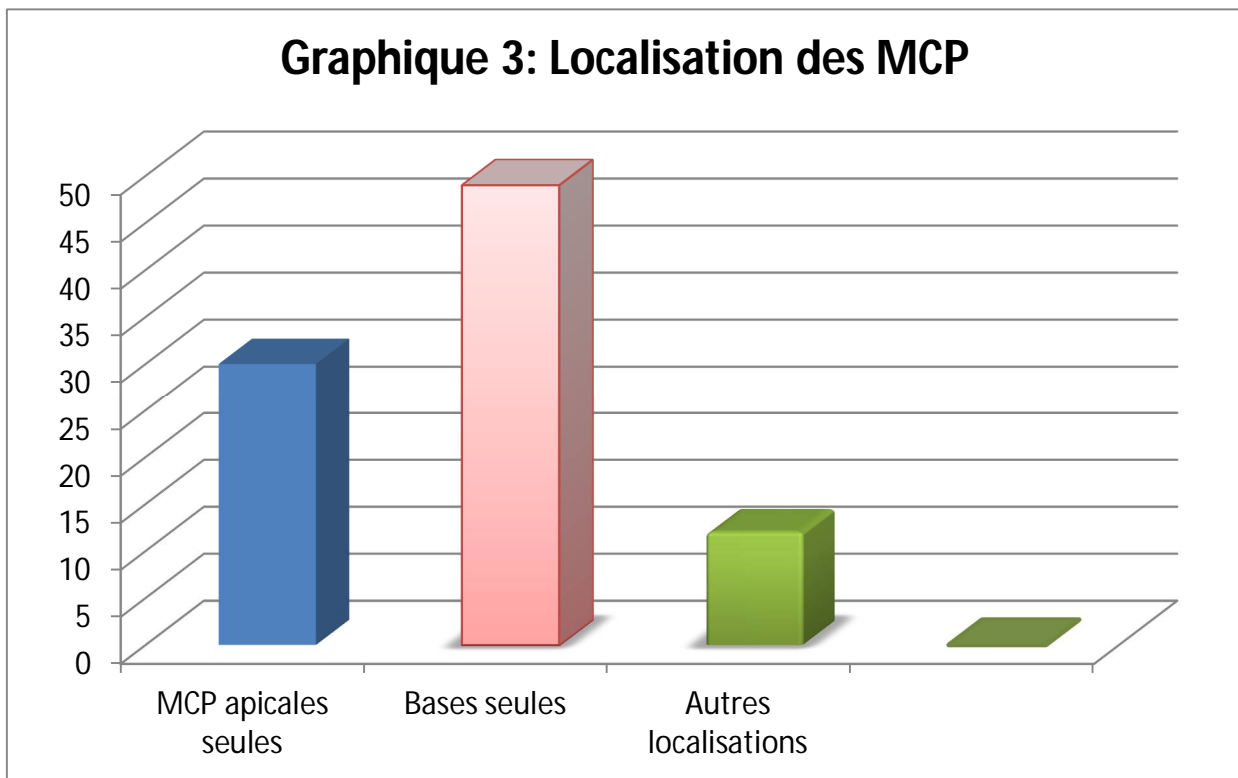
Parmi les patients ayant des MCP, 50 hommes (soit 60%) avaient une seule MCP alors que 33 malades (soit 40%) avaient 2 MCP ou plus.



### 3. Localisation des MCP

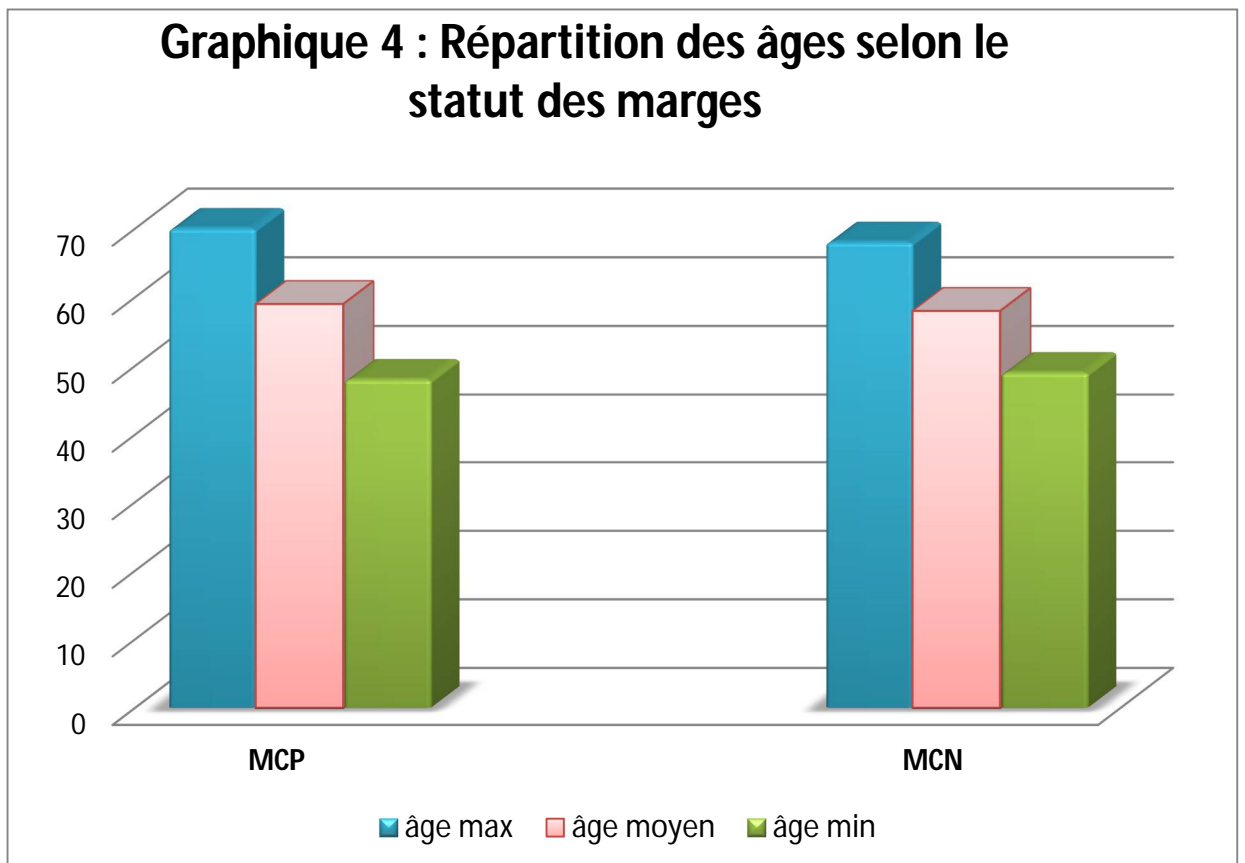
Les patients ayant des MCP ont été divisés en 3 groupes selon la localisation des marges :

- Localisation au niveau de l'apex uniquement : 24 patients (soit 28.57% des MCP) ;
- Localisation au niveau de la base uniquement : 48 malades (soit 57.17% des MCP) ;
- Autres localisations y compris ceux combinant une localisation apicale et/ou basale avec un autre site : 11 hommes (soit 14.28% des MCP).

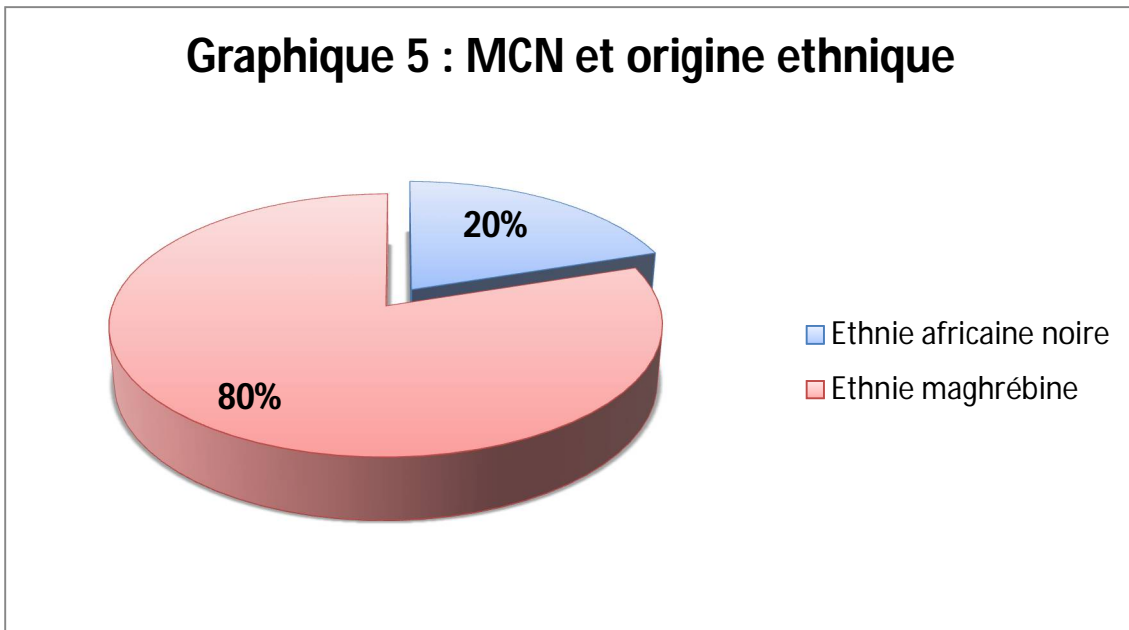


#### 4. Age

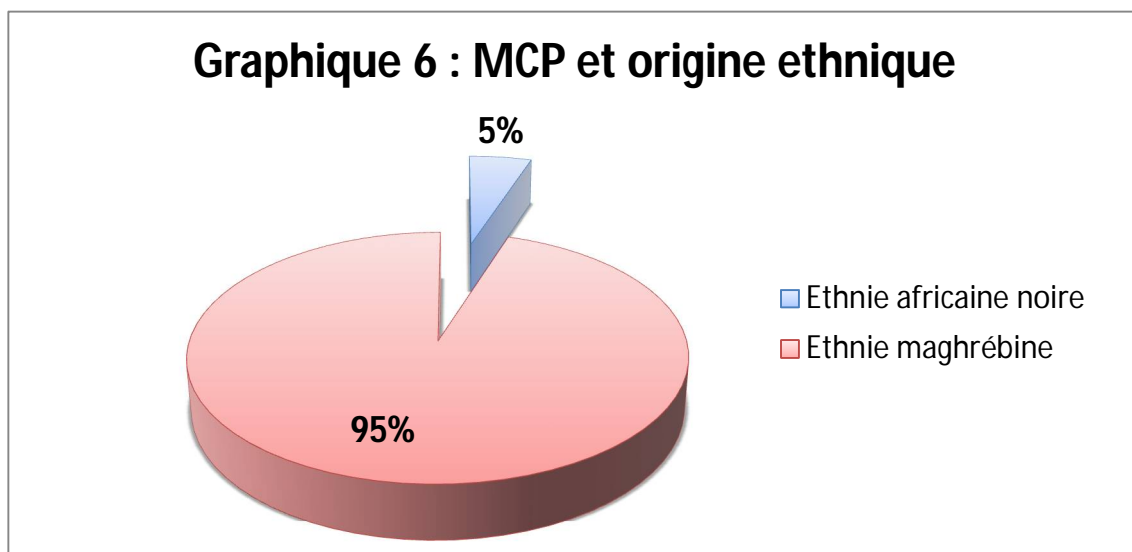
L'âge moyen était de 61.5 ans (de 52 à 71 ans) pour les patients ayant des MCN, et de 62 ans (entre 51 et 73 ans) pour les patients ayant des MCP.



## 5. Origine ethnique



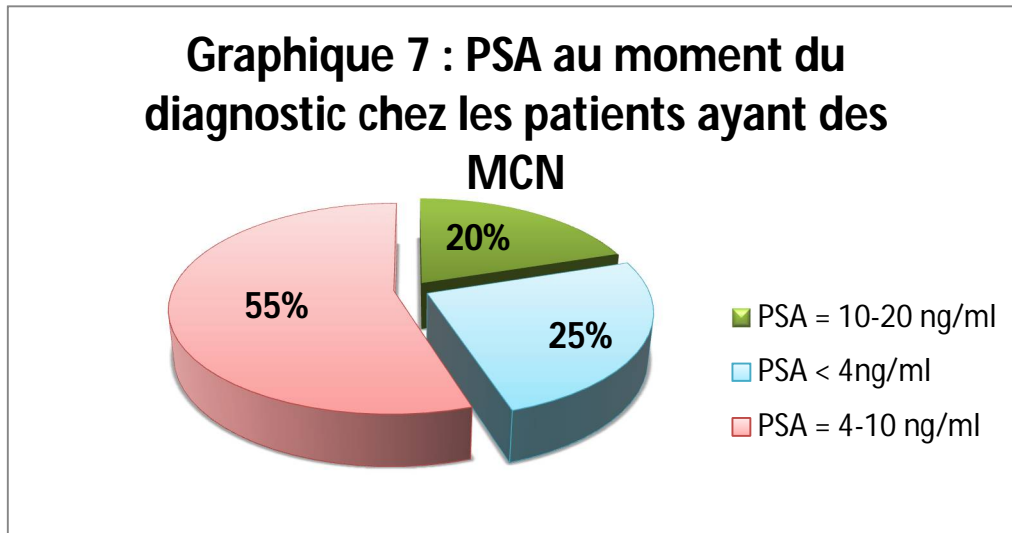
- Parmi les patients ayant des MCN, 375 étaient d'ethnie maghrébine (soit 80%) alors que 94 étaient d'ethnie africaine noire (20%).



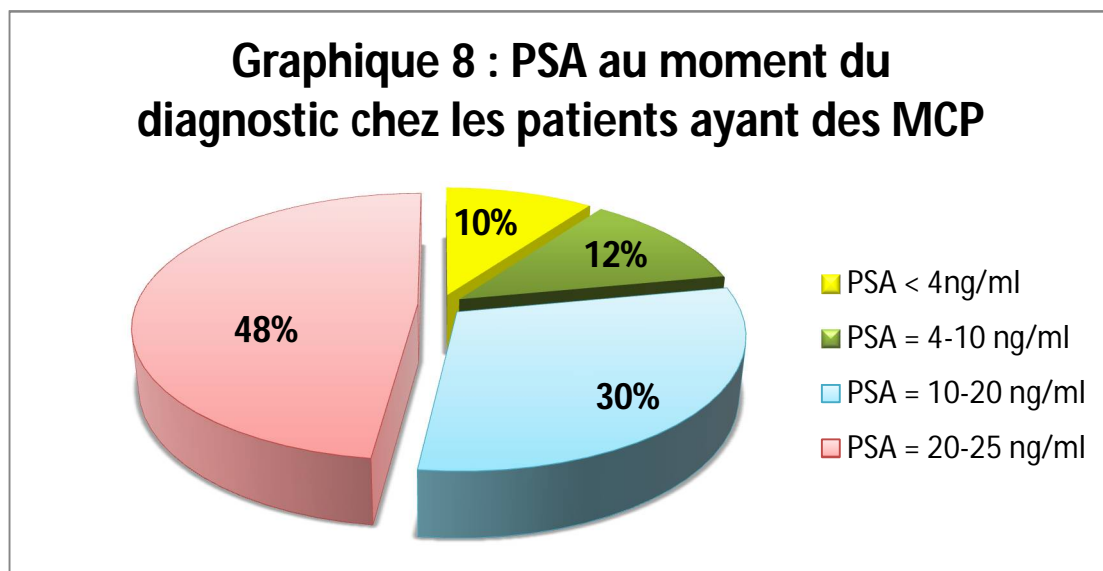
- Chez les patients ayant des MCP, 79 étaient d'ethnie maghrébine (95%) alors que 4 étaient d'ethnie africaine noire (5%).

## 6. Taux de PSAi

- Chez les patients ayant des MCN, 118 patients avaient un PSAi < 4ng/ml, 257 avaient un PSAi entre 4ng/ml et 10ng/ml, 94 avaient un PSAi entre 10ng/ml et 20ng/ml, enfin aucun patient n'avait un PSAi entre 20 et 25ng/ml.

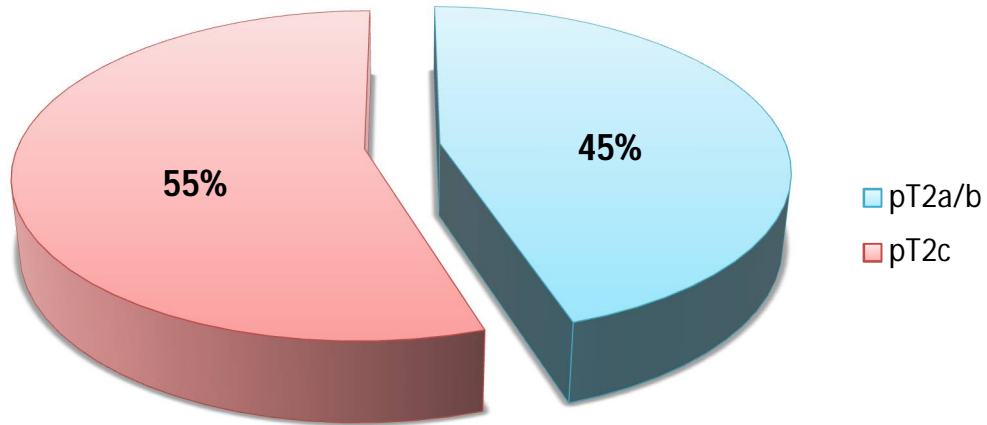


- Chez les patients ayant des MCP, 8 avaient un PSAi < 4ng/ml, 10 avaient un PSAi entre 4ng/ml et 10ng/ml, 25 avaient un PSAi entre 10ng/ml et 20ng/ml et 40 avaient un PSAi entre 20 et 25 ng/ml.

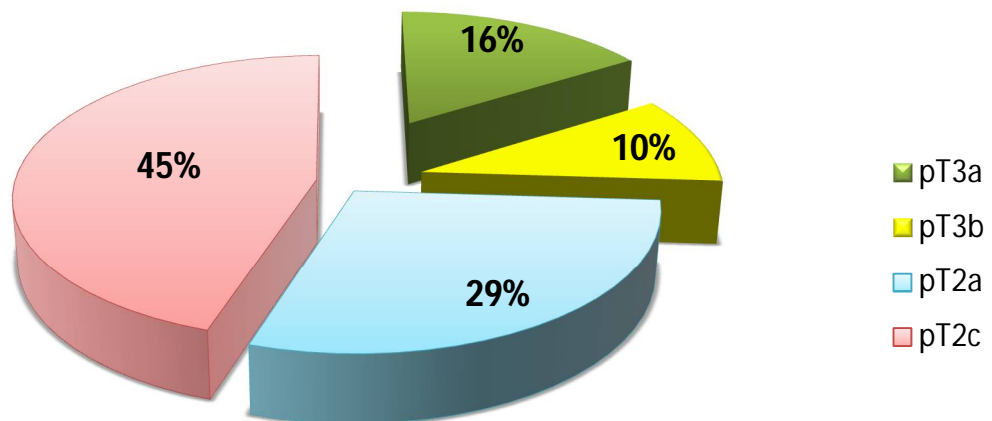


## 7. Stade pathologique

**Graphique 9 : Stade pathologique chez les patients ayant des MCN**

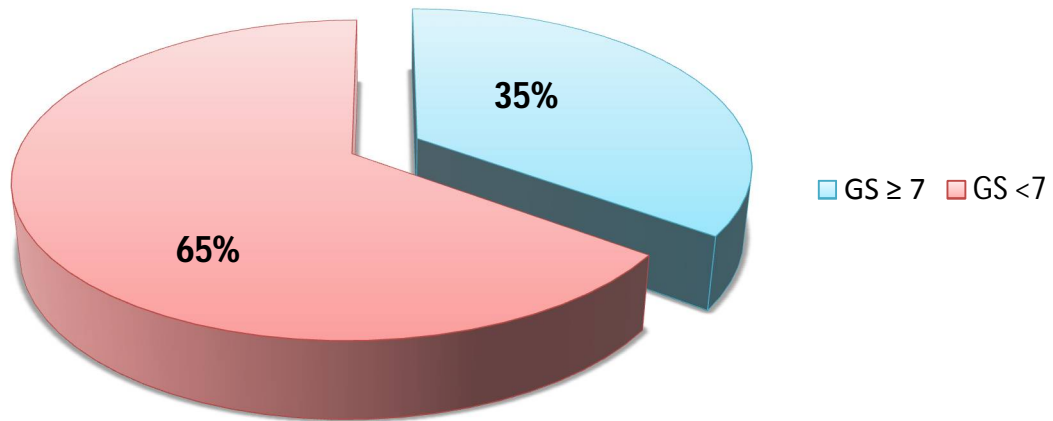


**Graphique 10 : Stades pathologiques en cas de MCP**

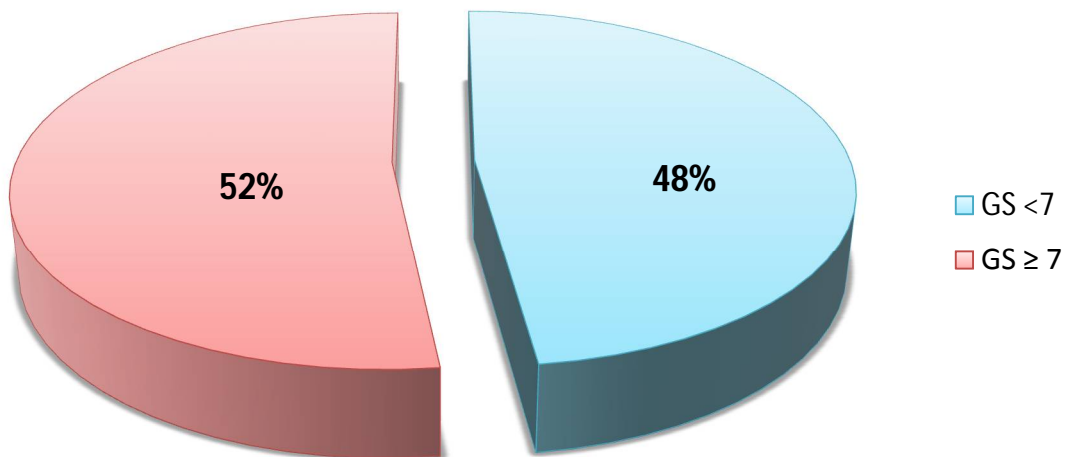


## 8. Score de Gleason (GS)

**Graphique 11 : Score de Gleason chez les patients ayant des MCN**

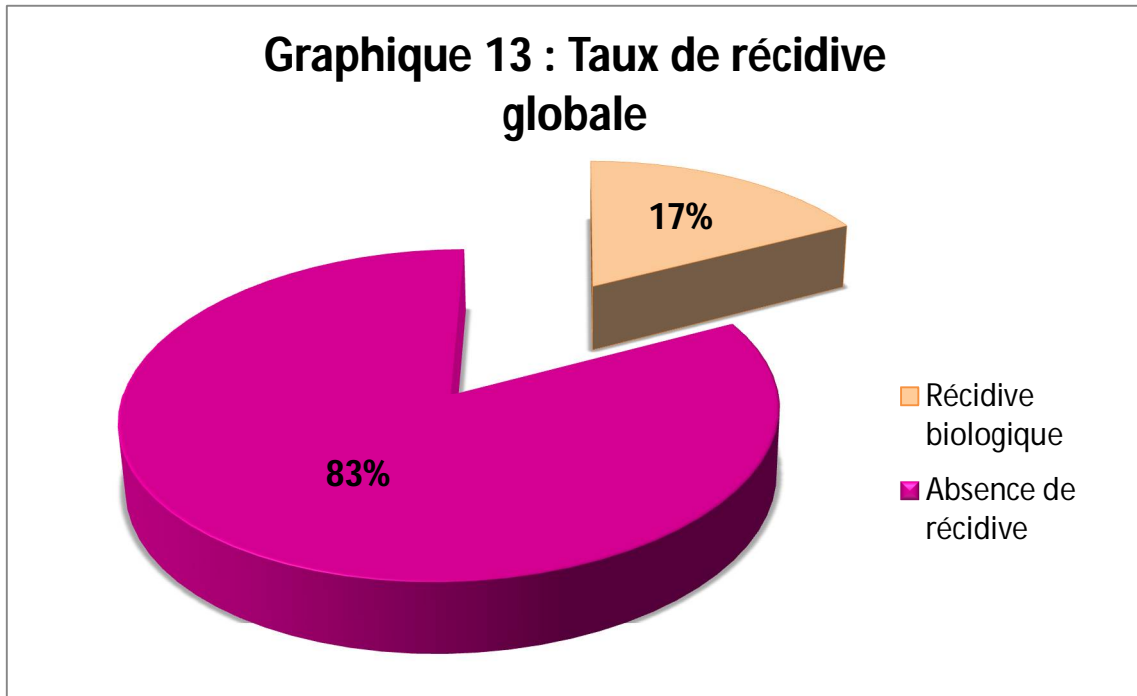


**Graphique 12 : Score de Gleason chez les patients ayant des MCP**



## B. Taux de récurrence biologique

### 1. Taux de récurrence globale

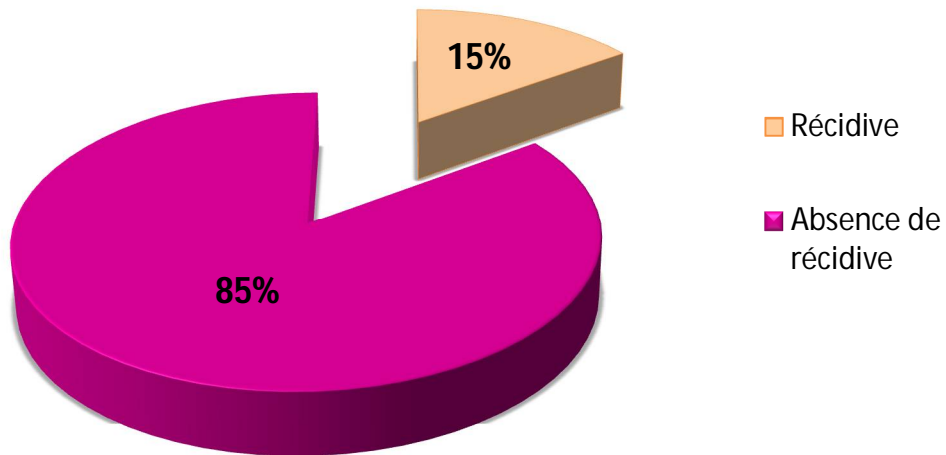


### 2. Selon l'âge et l'origine ethnique

L'âge et l'origine ethnique n'avaient pas d'influence sur le taux de récurrence.

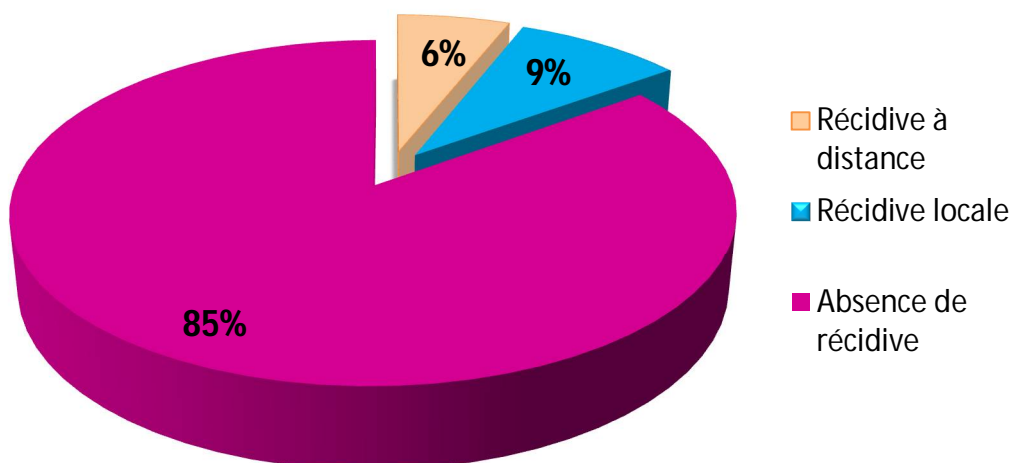
### 3. Selon le statut des marges chirurgicales

**Graphique 14 : Taux de récurrence chez les patients ayant des MCN**



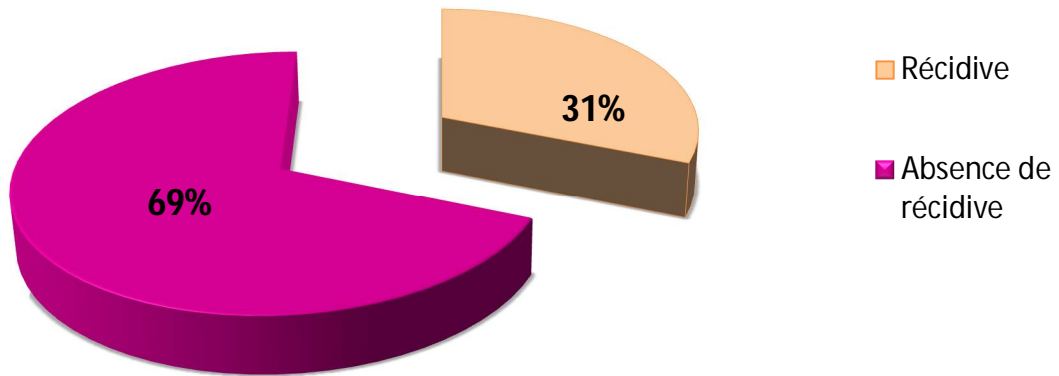
#### 3.1. Taux de récurrence en cas de MCN

**Graphique 15 : Récurrence locale ou à distance en cas de MCN**

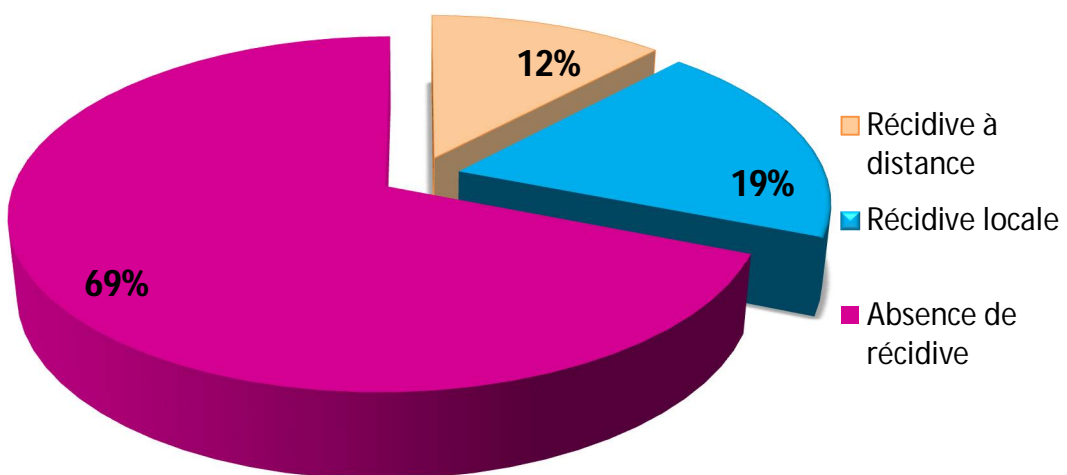


### 3.2. Taux de récurrence en cas de MCP

**Graphique 16 : Taux de récurrence chez les patients ayant des MCP**

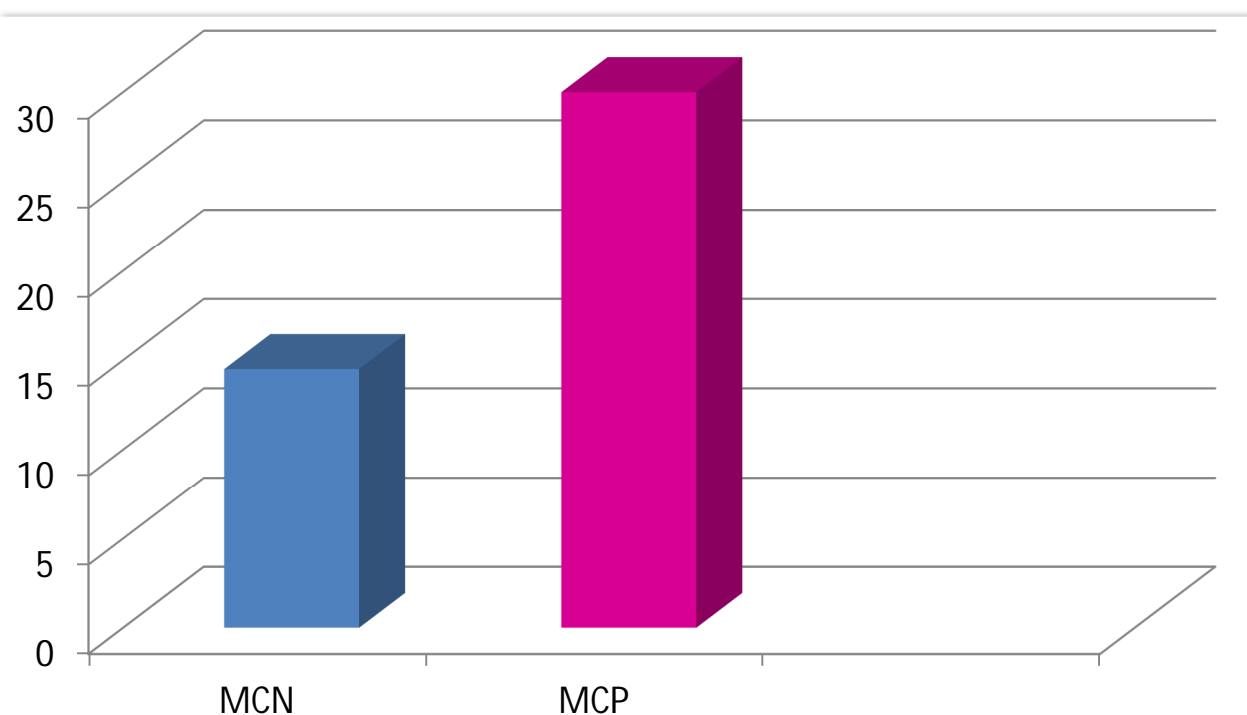


**Graphique 17 : Récurrence locale ou à distance en cas de MCP**



#### 4. Taux de récurrence moyen

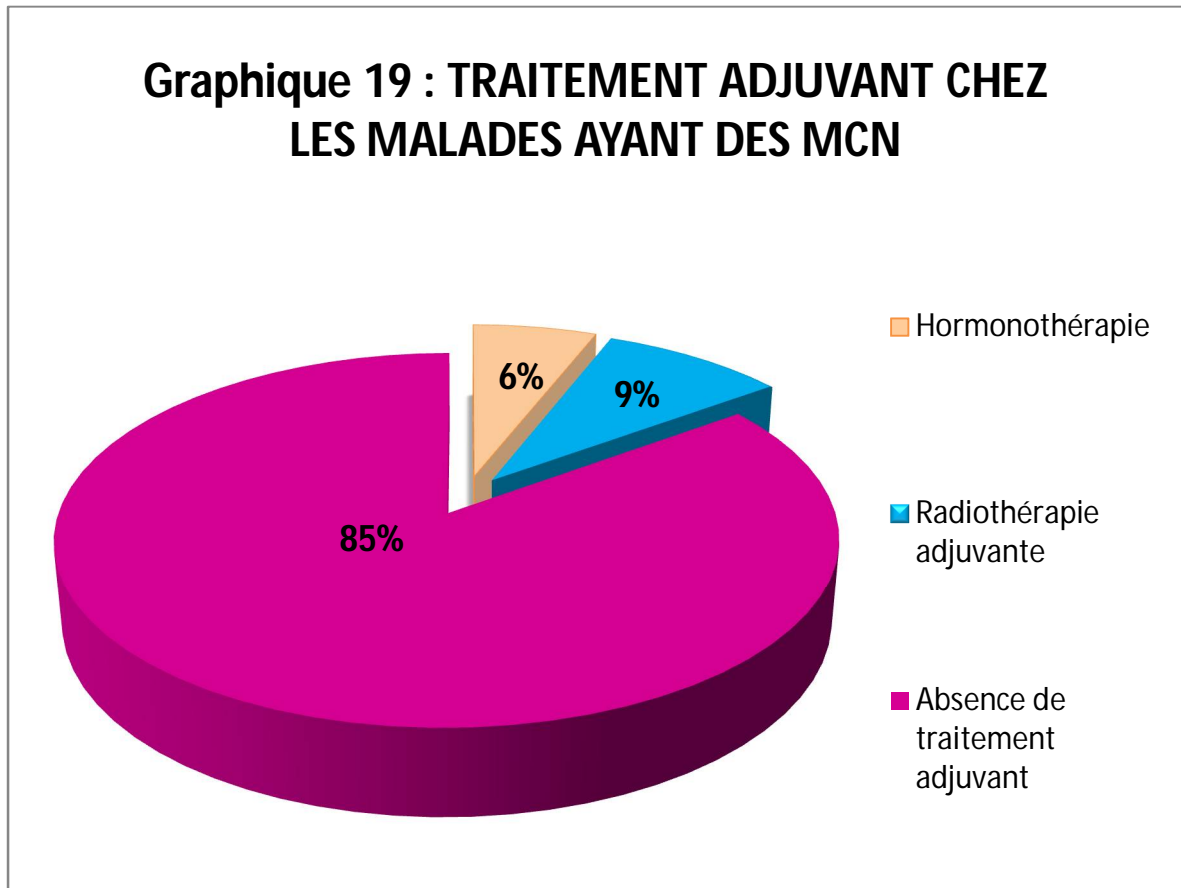
**Graphique 18 : Taux de récurrence biologique selon le statut des marges chirurgicales**



Le taux de récurrence moyen était de 22.8%.

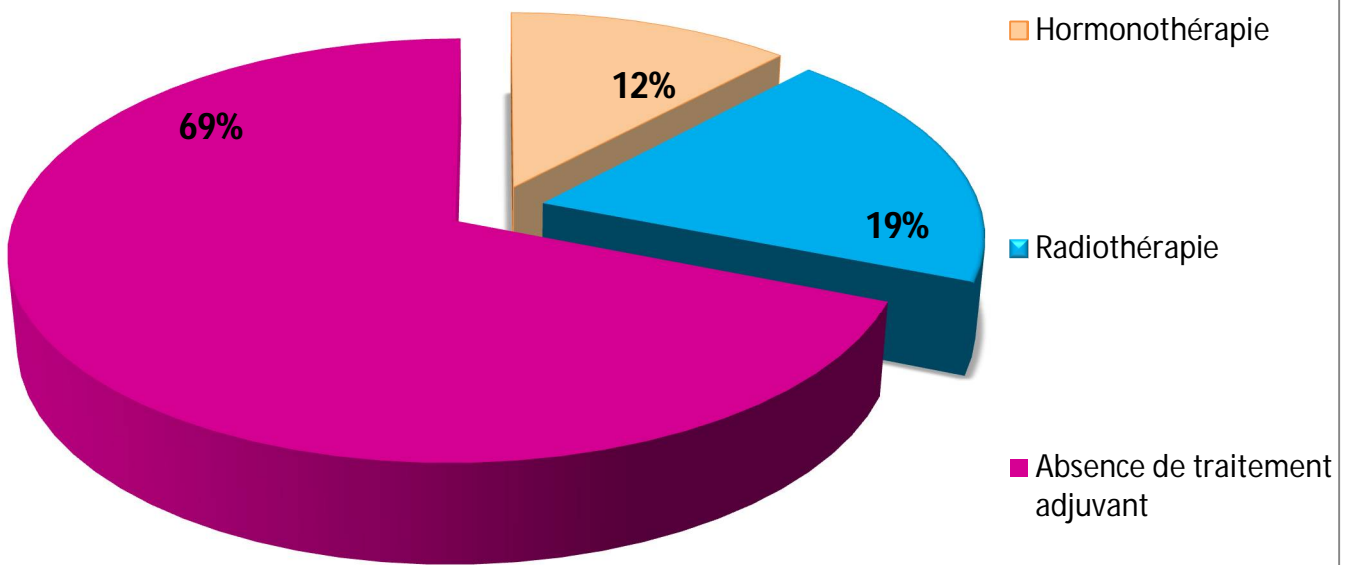
## C. Traitement adjuvant reçu selon le statut des marges chirurgicales

### 1. En cas de MCN



## 2. En cas de MCP

**Graphique 20 : TRAITEMENT ADJUVANT CHEZ LES PATIENTS AYANT DES MCP**





# *Discussion*

Le CaP localisé est défini par les stades anatomopathologique T1 à T2c se caractérisant par une absence du franchissement capsulaire.

- T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
  - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un GS < 7 ou absence de grade 4 ou 5
  - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un GS > 7 ou présence de grade 4 ou 5
  - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
  - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
  - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes.
  - T2c : tumeur atteignant les 2 lobes.

Le traitement de référence dans cette forme reste la prostatectomie radicale (radiothérapie dans les pays nordique peut avoir les mêmes résultats que la chirurgie) selon les recommandations de l'EAU [82].

Une récurrence tumorale, locale ou à distance, peut se voir mais avec une fréquence réduite après la PR, témoignant ainsi d'un échec thérapeutique. Elle se traduit par une élévation du PSA en post opératoire, une anomalie locale révélée au toucher rectal, ou par une évolution métastatique.

Après PT, la récurrence biologique (RB) peut survenir dans 15 % des cas après 15 ans et est associée à un moins bon pronostic [83]. Selon Pound et al., le temps entre la RB et l'apparition de la première métastase est d'environ 8 ans, le temps entre la première métastase et le décès de 5 ans [84]. Il est essentiel de pouvoir prédire la RB pour effectuer un traitement adjuvant.

De nombreux facteurs de risque de RB ont été identifiés : le PSA initial, le (SG) de la tumeur primitive et l'invasion des vésicules séminales (pT3b) sont les principaux. L'absence de marges chirurgicales positives (MP) est également un paramètre important. La littérature montre un taux de RB dans le cas de MP, de 14-36 % à 5 ans, de 46-60 % à 10 ans et de 42-67 % à 15 ans [85—86]. Les recommandations de l'EAU préconisent une radiothérapie adjuvante systématique dans le cas de pT3 associé aux MP [87]. Environ 50 % des patients avec MP ne récidiveront jamais, la radiothérapie adjuvante systématique de ces patients entraînerait donc un risque de sur traitement [88].

A travers notre étude observationnelle rétrospective , et à la lumière des données de la littérature nous essayerons d'analyser et d'évaluer l'impact de ces facteurs de risque (le GS ; la marge chirurgicale ; le PSA et le stade pTNM) sur le succès et l'échec de la prostatectomie radicale dans le CaP localisé.

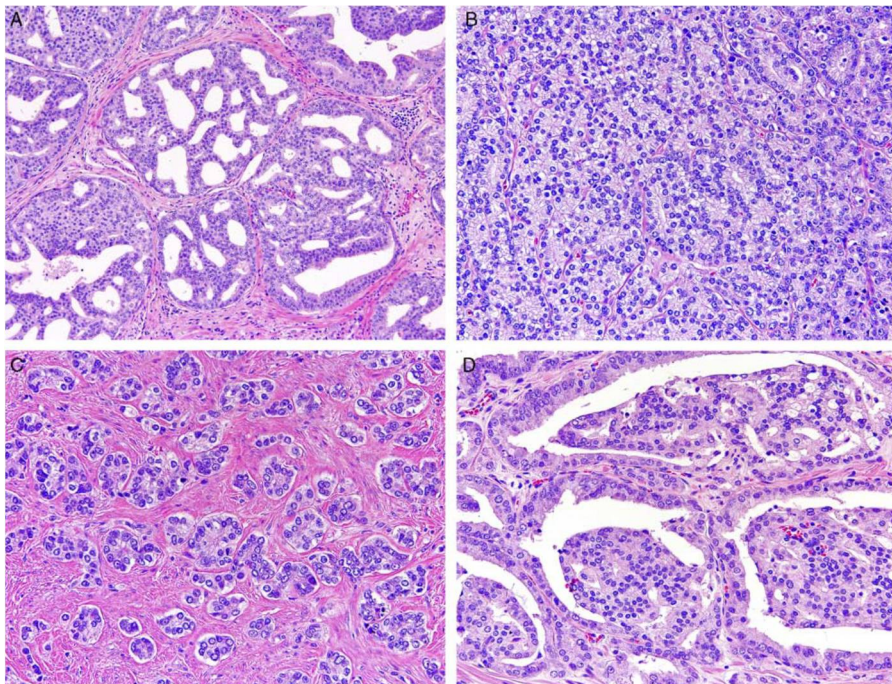
### **1. L'impact du score de Gleason et du grade histologique dans la prédiction de la récurrence biochimique :**

Le score de Gleason est un système de classification histopathologique largement utilisé et permet de prédire le comportement de la tumeur guidant ainsi les décisions de prise en charge thérapeutique.

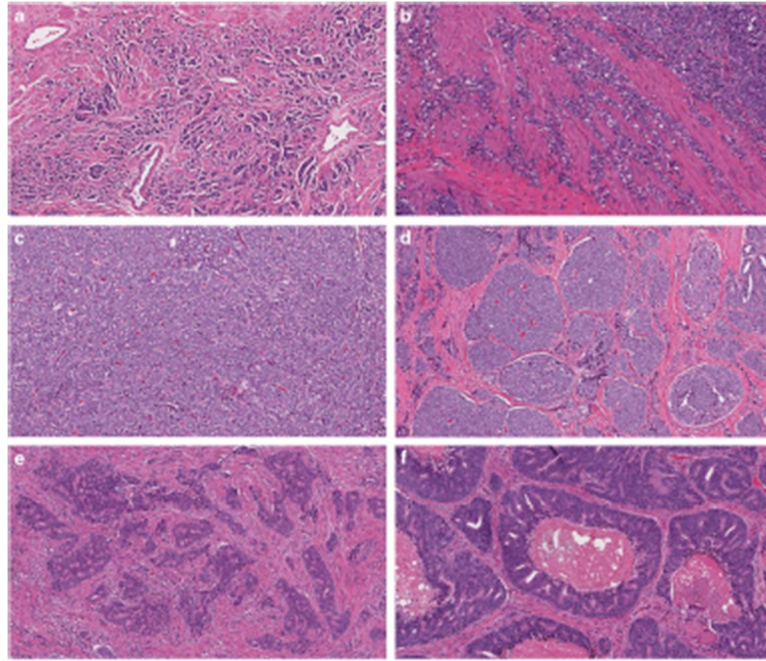
La société internationale de la pathologie urologique ISUP a proposé en 2014 un nouveau modèle de classification histologique dans le cancer de la prostate .Des modification concernant le score de Gleason ont été réalisé, déterminant cinq groupe échelonnés : groupe de grade 1 (GG1)(GS 3+3=6) ; groupe de grade 2 (GG2) (GS3+4=7) ; groupe de grade 3(GG3) (GS4+3=7) groupe de grade 4 (GG4) (GS8) et le groupe grade 5 (GG5) (GS9-10)[89,90 ]

le GS7 a été divisé 2 groupes. Cette division est essentiellement basée sur le pourcentage du type 4(GP4) (<50% ; plus que 50%).

Dans le GS4 ou GP4 quatre principales formes d'architecture ont été décrites : cribriforme, glomérulaire, mal formée et glandes fusionnantes. [90]. le diagnostic de GP5 est resté réservé aux cellules malignes ne présentant aucun signe de forme glandulaire. [89 ]



**Figure 36: Principaux type d'architecture dans le GP 4 avec: (A) cribriforme, (B) fusionnante, (C) mal formée, and (D) glomérulaire. [90].**



**Figure 37: Gleason pattern 5 morphologies including a single cells, b cords, c sheets, d small solid cylinders, e solid medium to large nests with rosette-like**

De nombreuses études ont démontré qu'il y a une corrélation entre un pourcentage élevé du type histologique Gleason score 4 et le risque élevé de la récurrence biochimique (rehausse de PSA) .

Une large étude menée par Sauter et AL utilisant une classification tumorale presque similaire à la classification contemporaine modifiée par ISUP a démontré une augmentation du taux de récurrence biologique contrastant avec une augmentation de la fraction du type 4 gleason dans le cancer de la prostate après prostatectomie radicale [90].

Certains auteurs ont analysé la valeur estimée du pourcentage du GP4 dans le GS7 (groupe 2 et 3) selon la nouvelle classification de ISUP et ils ont conclu à le fait de subdiviser le pourcentage du GP4 en des quartiles indépendants permet de prédire la récurrence avec la valeur Hazard ratio (HR) la plus élevée pour les cancers où le taux du GP4 est plus de 70% [89].

D'autres études se sont basées sur des caractéristiques quantitatives telles que le poids de la prostate, poids, la taille et le pourcentage de la tumeur et l'index lésion; Pour analyser le taux ou le pourcentage du GP4. Leurs résultats étaient également en faveur d'une corrélation entre le pourcentage du GP4 et la RB [89].

Il a également été démontré que le type d'architecture des glandes peut également avoir un impact sur le pronostic, en effet parmi les 4 types d'architectures histologiques reconnues dans le GP4, seulement la forme cribriforme peut prédire une augmentation du taux de récurrence du PSA dans le type GS7 [89].

Une étude cas témoin récente menée par Kweldam et Al, ayant analysé les 4 principales formes d'architectures dans le GP4 ; démontre que la forme cribriforme a une grande valeur pronostique et de prédiction des métastases à distance et de survie dans le type GS7 après prostatectomie radicale. [92].

Dans une étude cohorte faite au centre médical de l'université de Chicago portant sur 585 cas avec comme grade histologique sélectionné : GS6 et GS7, tous ayant subi une PR ; la forme cribriforme était la plus prévalente et était plus fréquente dans le groupe Gleason 4+3 que dans GS3+4 (66.7% vs 38.7%) [90].

Contrairement à l'architecture cribriforme , l'architecture glomérulaire des glandes confère de manière indépendante une amélioration de la récurrence biochimique au-delà de 5 ans ainsi sur la survie dans le CaP GS7. La forme glomérulaire peut être considérée comme un stade précoce de l'architecture cribriforme ; malgré cela il est important de faire la distinction entre les deux en raison de la différence de leur impact sur le pronostic dans le cancer type GS7.la

forme cribriforme et la forme glomérulaire sont ainsi respectivement des prédicteurs positif et négatif de la récurrence biochimique dans le cancer de la prostate GP4 [90].

Certains auteurs ont démontré que la récurrence biologique peut être également liée au Gleason grade 5.

Dans une étude rétrospective réalisée entre janvier 2010 et décembre 2016 sur un nombre de patients diagnostiqués d'un CaP avec Gleason grade 5 après prostatectomie radicale, un pourcentage augmenté de GP5 et un nombre accru de morphologies ont été associés à la RCB [89].

Tout comme le GP4, GP5 peut également inclure un groupe hétérogène de morphologies avec un comportement biologique unique. Les patients ayant 5 morphologies différentes ou plus, ont un risque augmenté de 23% de développer une RB [89].

Fujimura T et Al, dans une étude toute récente, ont voulu démontrer la signification clinique du Gleason (GP) 5 latent retrouvé parfois dans les échantillons de prostatectomie. En effet 605 patients ayant subi une prostatectomie radicale ont été classés en trois groupes en fonction de la présence du GP5 dans la biopsie ou dans les échantillons de prostatectomie:

GP5 négatif : absence de GP5 dans les deux échantillons

GP5 latent : absence de GP5 dans la biopsie, mais présence de GP5 dans la pièce de prostatectomie,

GP5 positive : présence de GP5 dans les deux échantillons. Les caractéristiques de ces trois groupes ont été analysées.

Il y avait 381 hommes dans le groupe GP5 négatif, 155 dans le groupe GP5 latent et 69 dans le groupe GP5 positif. Le risque faible ou intermédiaire du cancer de la prostate, la GP5 latent et la positivité de la marge chirurgicale étaient des prédicteurs indépendants de la récurrence biochimique (rapport de risque (HR): 3,1, 5,8, respectivement,  $p = 0,001, 0,0002$ ). [93]

Le GP5 latent est un facteur pronostique important qui doit être évalué chez les patients présentant un risque faible ou intermédiaire de cancer de la prostate avant le début du traitement.

## **2. Impact des MCP sur la récurrence biologique du CaP localisé :**

La MCP est définie par la présence de cellules tumorales au contact de la limite d'encre de la pièce de prostatectomie [66].

La constatation anatomopathologique de MCP après PR est une situation complexe dont la fréquence varie de moins de 10% à plus de 40%, selon le stade pathologique et les opérateurs [94-95]. La conduite à tenir thérapeutique dans cette situation, pourtant routinière, demeure controversée.

Certains auteurs considèrent que les MCP sont un facteur de risque de récurrence surtout locale et proposent donc une radiothérapie adjuvante systématique [96-97].

En tenant compte de tous les autres paramètres (PSAi, GS et stade pathologique), le risque théorique de récurrence biologique est 2 à 3 fois plus fréquent chez les patients ayant des MCP que chez les patients ayant des MCN [98]. Cependant, 46 à 50% des patients présentant des MCP ne récidiveront jamais [99, 100].

La recherche de MCN est l'objectif du chirurgien, mais ce facteur à lui seul n'est pas suffisant pour garantir le succès de la PR et l'obtention de PSA indétectable et durable.

Avant de détailler l'impacte des MCP à travers notre étude et à la lumière de la littérature il est important de répondre à la question suivante : comment expliquer la présence et la fréquence des MCP ?

La présence de la MCP serait due à 2 principaux facteurs: la technique chirurgicale et la sous-stadification induite par l'IRM.

### **L'influence des techniques chirurgicales et des voies d'abord :**

Le rapport de l'AUA 2013 sur 5380 PR réalisées dans des centres américains par trois voies d'abord (open, laparoscopie, robot-assistée) (1840 VO, 1190 VL, 2350 VR), concernant des tumeurs intra-prostatiques (pT2), où la marge d'exérèse dépend avant tout du geste chirurgical et où l'influence de la tumeur est de moindre importance, les taux des MCP étaient respectivement de 13,9% ; 16,7% et 19,2%. Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives [101].

Les derniers résultats du MSKCC avaient confirmé ces données sur 1000 patients opérés (681 VO, 319 VL). L'analyse des résultats n'a pas mis en évidence de différence significative sur le taux de MCP (16% vs 19.2% ; p= 0,53). Les deux groupes de patients étaient comparables et presque similaires concernant le stade pathologique, le GS de pièce et l'appartenance au groupe de D'Amico [102].

En 2012, BOCCON-GIBBOD rapporte un travail rétrospectif mono centrique sur 94 patients. Quarante-huit patients opérés par voie périnéale et 46 malades par voie rétropubienne. Le taux de MCP et d'incision capsulaire était significativement plus élevé ( $p < 0,05$ ) pour les patients pT2 opérés par voie périnéale (43%) par rapport à ceux opérés par voie rétropubienne (29%) [103]. La majorité des malades ayant eu des MCP par voie périnéale avaient des tumeurs arrivant à l'apex

Le rapport de l'AFU 2010 stipule que l'immense majorité des séries de PR par voie rétropubienne rapportent une localisation des MCP majoritairement à l'apex avec des taux oscillants entre 30 et 48% [104, 105, 101, 106].

L'AFU évoque des explications anatomiques et techniques pour expliquer cette localisation préférentielle [101]. L'évolution naturelle du CaP se fait le long des gaines périnerveuses qui sont très denses à l'apex. Il existe souvent un débord de la lèvre postérieure prostatique au niveau de l'apex ce qui facilite l'expansion du néoplasme à ce niveau. Il n'existe jamais de capsule individualisable au niveau de l'apex.

Le chirurgien a la hantise et l'obsession de préserver au maximum le sphincter strié et une longueur d'urètre suffisante, pour pouvoir réaliser une anastomose entre la vessie et un manchon uréthro-sphinctérien correct.

Concernant la voie laparoscopique, une 2ème localisation préférentielle des MCP au niveau postéro-latérale a été constatée.

GUILLONNEAU et VALLANCIEN rapportent sur 3000 PR par voie laparoscopique 54% de MCP à l'apex, 33% en postéro-latérale et 13% à la base [106].

Le rapport de l'AUA 2014 rapporte un taux comparable de MCP à l'apex (52,4% ; 16.9% à la base et 30.7% en postéro-latéral) sur une série de 8206 PR.

Dans le rapport de l'AFU 2014, comparant les caractéristiques de la MCP au 2ème et au 3ème millénaire; l'apex est le premier site de MCP dans la PR par voie laparoscopique et rétropubienne. Dans la voie périnéale, la base semble être le premier site de marges positives (pratiquée pendant le 2ème millénaire)

### **Le coût de la préservation des bandelettes neuro-vasculaires :**

Dans les années 90, CATALONA avait montré (sur l'analyse des résultats de son centre) que tous les patients avec une EEC dans la région des bandelettes neuro-vasculaires avaient des MCP en cas de préservation de celles-ci [108].

De même, SMITH a rapporté une diminution de 10 à 18% % du taux de MCP après excision large des bandelettes neuro-vasculaires surtout chez les malades à haut risque ou risque intermédiaire de D'Amico [109].

Pour Walsh, le développement de la chirurgie conservatrice des nerfs érecteurs et la PNV favoriseraient la survenue des MCP dans 8 à 17% selon le siège de la tumeur, son EEC et selon le groupe à risque de D'Amico.

En l'absence de malfaçon technique, la pertinence carcinologique de l'intervention ne peut pas être compromise si la tumeur est intra capsulaire, Chez des patients sélectionnés, naquit la notion de préservation d'une ou des deux bandelettes neuro-vasculaires surtout dans le groupe à bas risque de D'Amico.

BARRE et CHAUVEAU ont rapporté une réduction du risque de MCP postéro-latérales de 15 à 4% dans les pT2 et de 43 à 9,6 % dans les pT3 en

modifiant la technique de dissection de façon à emporter les bandelettes dans le groupe intermédiaire et haut risque de D'Amico [110].

Stamey et Briganti, dans un travail multicentrique sur la PNV, avaient comparé les résultats des MCP chez 2409 patients opérés avec PNV (1456 bilatérale et 953 unilatérale) versus 4948 patients sans PNV. Le taux de MCP était de : 31% en cas de PNV contre 22% en cas de non PNV ( $p = 0,12$ ).

Dans cette étude, il y avait un bémol flagrant pouvant influencer le taux de MCP : Le groupe sans PNV avait un PSA pré-thérapeutique, un stade clinique, un GS pathologique et un taux envahissement de la capsule statistiquement plus élevés[111].

PALISAAR a également comparé les résultats de deux séries historiques. La première comportait 723 patients avec PNV (unilatérale : 364, bilatérale : 359). La deuxième comptait 620 patients sans PNV. Les taux de MCP étaient équivalents chez les 2 groupes avec ou sans PNV.

L'explication de la majoration du taux de MCP, chez les malades avec PNV, était la suivante : le PSA pré thérapeutique, le stade clinique, le GS et le pourcentage de stade pT3 étaient significativement plus favorables dans le groupe avec PNV [112].

### **La sous-stadification imagerie :**

L'imagerie classique de la prostate (échographie, TDM) n'a jamais fait la preuve de son intérêt dans le bilan d'extension locale du cancer localisé de la prostate. L'IRM avec antenne endo-rectale et/ou pelvienne de surface(3Tesla) permet d'améliorer la stadification préopératoire notamment sur l'EEC et les VS[113].

Les travaux scientifiques soutiennent l'utilisation croissante de l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (MP-IRM) en tant qu'outil d'imagerie le plus sensible et spécifique pour la détection, la caractérisation des lésions et la stadification du PCa.

Selon une étude récente La MP-IRM réalisée avant les biopsies répétées peut améliorer le taux significatif de détection des CaP sur le plan clinique et permettre une classification histologique GS plus précise en combinant les biopsies transrécitales échoguidées avec des biopsies ciblées par le MP-IRM sous guidage visuel. La mp-IRM peut fournir des informations précieuses sur l'agressivité histopathologique d'une lésion de PCa et le stade tumoral fournissant des informations supplémentaires importantes pour une planification de traitement optimale adaptée au patient [114].

Dans une autre étude plus récente, des images morphologiques pondérées en T2 (T2w), des cartes de coefficient de diffusion apparent (ADC) à partir des images pondérées en diffusion, des cartes T2 quantitatives et des images calculées en T2w de 75 hommes (âge médian: 66,3 ans; PSA médian) , 8,2 ng / mL) ont été acquises à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) 3 T. Les données ont été évaluées rétrospectivement dans le but de déterminer les valeurs T2 quantitatives dans les tissus de la prostate et de les évaluer pour la détection et le classement du cancer de la prostate.

Les valeurs T2 quantitatives semblent être appropriées pour distinguer le cancer de la prostate du tissu ganglionnaire normal ou des ganglions HBP. Semblables aux valeurs de l'ADC, elles offrent une indication de l'agressivité du cancer de la prostate [115].

Pour l'atteinte capsulaire la probabilité de MCP, la sensibilité de l'IRM rapportée dans le rapport de l'association française de radiologie a été de 67 % et la spécificité de 79% [116]. Il reste néanmoins un taux élevé de faux positifs et une grande variabilité inter-opérateurs surtout que l'IRM est faite en post biopsique[117].

La place de l'IRM endo-rectale dans le bilan pré-opératoire est encore limitée pour la gestion spécifique du risque de MCP et d'EEC.

L'adjonction de la spectroscopie aux séquences dynamiques est en cours de validation pour prédire avec exactitude le risque de MCP en cas de PNV.

D'autres facteurs sont évoqués dans le rapport de l'EAU (2006-2014) pour expliquer la raison de survenue de la MCP :

#### **La technique de lecture anatomo-pathologique :**

Si l'inclusion de la pièce opératoire n'est pas faite en totalité (recommandations anatomo-pathologiques de 2006 jusqu'en 2014), la mise en évidence des MCP ne peut être réalisée de manière objective et exhaustive [113]. Il s'agit là d'une des principales causes à la grande disparité des taux de MCP rapportés dans les séries mondiales [118]. Il est estimé que 12% des MCP passeront inaperçus si les sections sont pratiquées tous les 5 mm par rapport aux sections de 2-3 mm, selon la technique de Stanford [119].

Au niveau de l'apex, les difficultés de lecture sont liées à l'axe de section.

EPSTEIN préconise une étude longitudinale sur les 5 derniers mm pour éviter les fausses MCP induites sur des coupes perpendiculaires par phénomène de rétraction de l'urètre [120].

### **La technique et la dextérité chirurgicale :**

Dans la série du Baylor Hospital, l'amélioration de la technicité des séniors urologues a permis une diminution de la fréquence des MCP de 24 à 16% puis à 8% au bout de chaque 24 PR réalisées [121].

Dans cet hôpital l'augmentation de la fréquence des MCP au milieu des années 90 était expliquée par la plus grande fréquence de la PNV et par l'évolution de la courbe d'apprentissage [108].

La présence de MCP est indirectement le reflet de la dextérité du chirurgien comme de l'équipe anatomo-pathologique.

Une grande variabilité inter-opérateurs sur la fréquence des MCP a été observée au MSKCC [100] : la fréquence de MCP variait de 10 à 48% selon l'expertise des chirurgiens pratiquant un nombre de PR/an allant de 5 à plus de 100.

### **Le stade pathologique en cas de MCP :**

La fréquence des MCP est d'autant plus élevée que le volume tumoral est important et que le stade pathologique est extra-capsulaire (pT3) sur l'analyse de la pièce opératoire [105]. La présence de MCP pour des tumeurs intra-capsulaires (pT2) demeure une réalité avec des taux variant de moins de 7% à 19% [122, 121,105,123]. Cette situation est imputable à la technique chirurgicale donc au chirurgien.

La migration des stades, au moment du diagnostic depuis le milieu des années 90 à l'année 2015, a fait apparaître une plus grande fréquence de stades intra-capsulaire, ce qui explique la diminution du taux de MCP dans les séries récentes : stade pT2 : 6-18%, stade pT3 : 19-38% [122, 124, 125,126].

Le rapport des sociétés savantes (2006-2014) offre un consensus sur l'influence des MCP sur la récurrence biologique. En effet, les différentes analyses effectuées montrent qu'elles sont systématiquement un facteur indépendant de récurrence biologique non seulement en analyse uni variée mais également en analyse multi variée.

D'AMICO a montré qu'en l'absence d'atteinte des VS ou d'un GS supérieur ou égale à 7, le statut des marges était un facteur prédictif indépendant de récurrence[121]. EPSTEIN a retrouvé la même information dans le cas du GS à 7 [127].

Pour la plupart des auteurs, la présence de MCP est un facteur indépendant de récurrence avec un risque de récurrence biologique multiplié par 2 à 3 [128, 129, 130, 131]. Cette constatation se confirme dans notre série.

Dans l'étude longitudinale CaPSURE , Grossfeld et al rapportent que les patients avec MCP avaient plus de récurrence biologique ( $p < 0,0001$ ). Cela se retrouvait en analyse multivariée en prenant en compte d'autres facteurs comme le GS, le PSAi [128]. Le risque de récurrence biologique était 2.6 fois comparant la MCP à la MCN.

Blute et al ont rapporté que le taux de survie sans récurrence biologique était moins important pour les patients avec MCP que pour ceux avec MCN pour un risque intermédiaire de D'Amico (67% versus 84%,  $p < 0.001$ ). En analyse multivariée, les MCP étaient un facteur indépendant de récurrence biologique avec un HR = 1.72 ( $p < 0.001$ ) [116].

Hull et al montrait sur 1000 patients que les MCP en analyse univariée étaient un facteur de récurrence biologique par rapport aux MCN (42% vs 26.4%)

de haut risque de D'Amico ( $p < 0,0001$ ). Dans cette étude les principaux facteurs de risque indépendant de récurrence biologique en analyse multivariée étaient un PSA  $>20\text{ng/ml}$ , ( $p < 0,0001$ ) comme le GS $>7$  ( $p < 0,0001$ ), l'invasion des VS ( $p < 0,0001$ ) et l'invasion ganglionnaire ( $p < 0,0001$ ) [125].

**Dans notre série, le taux de récurrence biologique en cas de MCP était de 30.95%( $p=0.011$ ).**

**Tableau II: Tableau récapitulatif du taux de récurrence biologique chez les patients ayant des MCP dans différentes séries**

	<b>Année</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Recul</b>	<b>Taux de récurrence</b>
<b>Grossfed et Al</b>	2000	1338 cas	2 ans	22%
<b>Hall et Al</b>	2002	1000 cas	15 ans	42%
<b>Notre série</b>	2017	552 cas	11ans	30.95%

### **2.1. Influence du PSA préopératoire (PSAi) sur la récurrence biologique en cas de MCP :**

En effet, les données de la littérature montraient un consensus quant à son influence sur la récurrence biologique, locale et à distance. Il apparaissait comme un puissant facteur indépendant de récurrence dans toutes les analyses multivariées.

L'étude rétrospective de D'Amico et al a permis le suivi de 3470 patients de haut risque de D'Amico opérés d'une PR entre 1999 et 2006 pour un stade clinique localisé. Certains patients avaient reçu une hormonothérapie adjuvante

pour une récurrence biologique avec un PSADT < 3 mois. Entre 2 et 5 ans, la récurrence biologique était de 28%. Un PSAi de 20 ng/mL ou plus était le principal facteur pronostique de récurrence biologique ( $p < 0,0001$ ) en analyse multivariée [121].

Catalona et al ont étudié une large cohorte de 1778 patients à haut risque (PSA > 20 ng/ml) opérés d'une PR entre mai 2000 et août 2014. Cette étude évaluait les facteurs de récurrence biologique avec un recul de 7 ans. Trente et un pour cent des patients (338 patients) ont eu une récurrence biologique à 7 ans. Le rapport de l'EAU 2014 précise que la récurrence biologique à 7 ans était répartie respectivement ainsi :

- 93% pour un PSAi entre 0 et 2,5 ;
- 89% pour un PSAi entre 2,6 et 4 ;
- 82% pour un PSAi entre 4,1 et 9,9
- et 69% pour un PSAi entre 10 et 3ng/ml.

En analyse multivariée, le PSAi était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique avec un risque relatif de 3.7 (3.1-4.3) pour un PSAi  $\geq 10$  ng/ml [126].

En 2013 l'étude Mayo-clinic chez les prostatectomisés avec PSA < 10 ng/ml tout GS confondu : l'analyse de Kaplan-Meier montrait à 5 ans, 10 ans et 15 ans, une absence de récurrence biologique de respectivement 92%, 85% et 79%. Le PSAi était un facteur de risque de récurrence biologique [101].

## **2.2. Influence de la MCP selon le stade pathologique sur la récurrence biologique**

Dans l'étude de Briganti sur l'influence du stade pathologique de la tumeur.

Sur les 830 patients opérés d'une PR entre 1999 et 2008, 19% des pT2a/b avec MCP présentaient une récurrence contre 38.7% des pT2c. Dans cette étude, le stade pathologique chez les patients ayant des MCP était un facteur prédictif de la récurrence biologique à 5 ans [103].

Pour les cancers classés pT2, PALISAAR sur 2034 prostatectomisés de risque intermédiaire de D'Amico n'a pas retrouvé d'influence du statut des marges sur l'évolution biologique postopératoire (PSA > 0,1 ng/ml dans 14% chez les MCN contre 14,8% chez les MCP) avec un recul médian de 36 mois [106]. A 5 ans, cet auteur confirme l'absence de caractère péjoratif de MCP pour les pT2 avec GS définitif <7 [104].

En revanche, CHENG note un taux de progression à 5 ans de 13 et 22% lorsque les marges sont respectivement négatives ou positives pour les tumeurs pT2a/b de risque intermédiaire [102]. Ces différences apparentes sont probablement dues au contenu hétérogène des différentes cohortes comprises dans la littérature.

Pour les cancers classés pT2c, une récurrence biologique est constatée dans 45% des cas si la marge est positive vs 42% dans la marge est négative [102].

Il semble que la MCP est influente de façon statistiquement significative quand le GS est de 7 (groupe mitigé), le PSA est entre 10 et 20 ng/ml (groupe mitigé), la capsule est intacte et les VS sont indemnes ainsi que le curage ganglionnaire est négatif.

En revanche la MCP ne change pas le risque de progression de la maladie chez les patients à bas risque de D'Amico et augmente de façon peu significative le risque de récurrence ou de progression à distance chez les malades à haut risque de D'Amico ou ayant une VS atteinte ou un curage ganglionnaire positif.

### **2.3. Influence du GS sur la récurrence biologique en cas de MCP**

Les résultats des études asiatiques, américaines et européennes précisent que le risque de récurrence dépend surtout du GS sur la pièce (notamment du pourcentage de grade 4 ou 5) ainsi que du volume tumoral [127, 106]. Ces concepts sont bien entendu valables pour les stades pT2 comme pour les pT3.

L'AFU 2013, dans ses rapports, divise les patients prostatectomisés en 3 groupes : inférieur ou égal à 6, égal à 7, supérieur ou égal à 8.

Le GS supérieur ou égal à 8 était retrouvé systématiquement comme un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique et de récurrence clinique sous forme systémique ou métastatique.

Le groupe avec un GS inférieur ou égal à 6 était un facteur de récurrence biologique et de récurrence clinique de meilleur pronostic. Le groupe avec GS définitif égal à 7 est un groupe mitigé comprenant la récurrence locale et systémique pouvant être divisé en 2 catégories : 3+4 et 4+3. Le groupe 3+4 ayant un meilleur pronostic que le groupe 4+3 en termes de la récurrence biologique, la nature de la récurrence et la survie à 10 ans. Le GS de la marge semblait être également déterminant mais était insuffisamment étudié pour le moment, des travaux de l'équipe Mayo-clinic sont en cours pour déterminer l'impact pronostique du GS au niveau des MCP [107].

L'étude rétrospective de Hull étudiait 2000 patients présentant un cancer prostatique T1 ou T2 et opérés d'une PR entre juin 1993 et avril 2008. Le suivi moyen était de 53,2 mois avec un taux de récurrence de 14,7%. En analyse univariée, les patients avec un GS de 7 et 8-10 avaient un risque relatif de 7,79 et 13,88 par rapport aux patients GS 5-6 de présenter une récurrence biologique ( $p < 0,0001$ ). En analyse multi-variées, ce risque était de 1,6 ( $p < 0,0001$ ) pour les GS  $< 7$  [101].

Les points forts qui se dégagent de ces études sont les suivantes :

- La MCP influence peu le risque de récurrence biologique chez les malades de faible risque de D'Amico ;
- La MCP majore le risque de récurrence biologique chez les malades de haut risque et de risque intermédiaire de D'Amico.

#### **2.4. Impact du nombre et du siège des MCP sur la récurrence biologique du CaP localisé**

Le rapport de l'AFU 2014 n'a pas trouvé d'influence du nombre et du site des MCP sur la récurrence biologique ou la fréquence d'un traitement complémentaire après PR, sur la base de données de CaPSURE [128].

Sur 1510 patients avec MCP, OBEK rapporte une atteinte de l'apex dans 59 % des cas alors qu'elle n'est que de 11 et 17% respectivement en postéro-latéral et au niveau du col vésical. De même, 47% et 38% des patients avec MCP au col ou en situation postéro-latérale ont eu une récurrence biologique contre uniquement 19% pour l'atteinte de l'apex [109].

Dans le même travail, le risque de récurrence biologique double lorsque les MCP sont multifocales comparées aux MCP unifocales témoignant d'un volume tumoral plus important et pourrait expliquer ainsi une récurrence plus précoce.

Enfin, le rapport de l'EAU 2013 sur 9040 patients avec MCP. La présence de MCP multiples était un facteur pronostique retenu par les sociétés savantes pour prédire le risque de récurrence biologique (HR, 3,24 IC :1,76-4,59) [110].

## **2.5. Impact de la localisation des MCP sur la récurrence biologique**

Choo et al ont étudié 5874 patients avec des stades pT2-pT3a entre 2000 et 2014, sur un papier pertinent. Leurs patients étaient classés en 3 catégories selon D'Amico : bas risque, risque intermédiaire, haut risque avec un suivi moyen de 43 mois.

Les MCP étaient un facteur de risque de récurrence biologique dans les groupes risque intermédiaire et haut risque ( $p = 0,001$ , HR 2,1, 95 % IC [1,3-3,4];  $p < 0,001$ , HR 2,8, 95 % IC [2,0 4,1]).

Les MCP au niveau de l'apex étaient un facteur de récurrence dans le groupe haut risque ( $p = 0,003$ , HR 2,0, 95 % IC [1,2-3,3]), mais pas dans le groupe risque intermédiaire ( $p = 0,06$ , HR 1,7, 95 % IC [0,9-3,1]).

Les MCP au niveau du col vésical étaient un facteur de risque de récurrence dans les 2 groupes intermédiaire et haut risque ( $p < 0,001$ , HR 5,4, 95 % IC [2,1-13,8];  $p = 0,001$ , HR 4,5, 95 % IC [1,8-11,4]) [111].

L'équipe de la Mayo Clinic s'intéressait à l'influence du site des MCP sur la récurrence biologique chez 12712 patients pT2NO. 26% des patients avaient des MCP. Parmi eux 58% étaient positives à l'apex ou au niveau de l'urètre, 19% à la base prostatique, 2.5% à la partie antérieure, et 40% à la partie postérieure. 20% avaient 2 marges et 8.3% plus de 2.

En analyse multi-variées, la présence de MCP était un facteur prédictif de récurrence (RR = 1,65 ; IC [1,24-2,18]) après contrôle du GS, du PSAi, et de la ploïdie de l'ADN. La base de la prostate était le seul site anatomique le plus péjoratif de manière statistiquement significative [112].

L'équipe de Baylor s'intéressait à 1442 patients avec stade clinique T1-T3 traités par prostatectomie radicale entre 1993 et 2010.

Les sites de marges positives étaient définis par 6 localisations : apex, col vésical, vésicule séminale, antérieure, postéro-latérale, et postérieure. Parmi les 2442 patients, 8,2% avaient une marge positive unique et 3% multiple.

Parmi toutes les localisations des MCP, la présence d'une MCP au niveau postéro-latéral était significativement associée avec une récurrence biologique (HR 2,80 pour MCP contre MCN au niveau postéro-latéral ; 95% IC [1,76-4,44]) [113].

Jusqu'à ce jour il n'existe pas une unanimité des sociétés savantes sur la localisation de marges positives la plus péjorative. Cependant, l'anatomopathologiste doit mentionner la localisation des marges chirurgicales lors de son analyse.

La base et la face postéro-latérale semblent les plus influençantes sur la récurrence en comparaison aux autres sites de MCP.

## **2.6. Valeur pronostique de la MCP en cas d'envahissement des VS**

SALOMON rapporte sur une série de 137 patients classés pT3bN0, l'absence totale d'influence du statut des marges sur la récurrence biologique [117]. Il s'agit d'une étude monocentrique qui pêche par sa cohorte limitée et le recul non suffisant.

A l'inverse KARAKIEWICZ sur méta-analyse de 1806 malades classés pT3b avec MCP versus 1352 hommes classés pT3b avec MCN. Une analyse de résultats multicentriques (8 institutions) avec recul plus de 10 ans. Le risque de récurrence biologique était significativement plus élevé en cas de MCP 49.4% vs 27.1% chez les pT3b subdivisés selon le statut des marges ( $p = 0,05$ ) Aucun patient n'avait reçu de traitement néoadjuvant ou adjuvant [119].

Cependant, les auteurs n'ont pas rapporté le pourcentage d'envahissement ganglionnaire.

Vue les disparités évolutives des pT3b, tout état de marge confondu, Ogori et Karakiewicz ont classé l'invasion des VS selon 3 voies de dissémination :

Type 1 : invasion de la gaine des canaux éjaculateurs, puis du muscle des canaux éjaculateurs, puis extension ascendante vers les VS ;

Type 2 : invasion directe des VS ;

Type 3 : métastases.

Ces mêmes auteurs trouvent que le type 3 était associé au meilleur pronostic comparés aux 2 autres types ( $p = 0,09$ ) et avait la même courbe de survie que les patients avec EEC sans invasion des VS.

L'influence sur la récurrence de l'invasion des VS dépendait du mécanisme initial de l'envahissement des VS [105].

Une étude rétrospective australienne s'intéressait également aux mécanismes d'invasion des VS chez 2490 patients opérés d'une PR avec un stade pT3 entre 2002 et 2010. Quatre cent six malades avaient une invasion des VS, 83% par extension directe et 13% métastatique.

En analyse uni-variée, l'invasion des VS était un facteur prédictif de récurrence. En analyse multi-variées, après appariement sur le GS, le volume tumoral et le PSA : l'invasion des VS n'était pas un facteur indépendant de récurrence. Le groupe avec invasion des VS par extension directe avait un taux plus important de MCP que celui avec invasion par métastases (55% contre 0,  $p = 0,022$ ) [132].

Au total le risque de récurrence biologique chez les pT3b sont plus éminent en cas de MCP, ce risque est d'autant plus évident quand l'invasion de la VS se fait par contiguïté, on voit que l'invasion des VS avec une définition claire est le plus souvent un facteur de récurrence biologique. D'autres études plus longues sont nécessaires pour corroborer cette hypothèse.

### **2.7. Valeur pronostique de la MCP en cas d'EEP**

Ceci a été confirmé par KARAKIEWICZ dans une étude multicentrique (941 pT3a marge positive versus 2083 pT3a marge négative). La présence d'une MCP était significativement corrélée au risque de récurrence biologique ( $p=0,05$ ). Il s'agit d'une étude multicentrique (8 institutions) [119].

CHENG va dans le même sens en rapportant un travail rétrospectif sur 71 pT3aN0 (sans traitement adjuvant). La survie sans progression à 5 ans était de 80% en cas de MCN versus 59% en cas de MCP ( $p<0,001$ ) [102].

L'étude de Hull et al montrait que sur les 1000 patients observés, 251 présentaient une EEP avec MCP (25%). Dans ce groupe, la survie sans récurrence biologique était de 76,3% à 5 ans et de 71,4% à 10 ans.

L'étude distinguait 2 types de MCP : l'extension focale qui correspond à la présence de seulement quelques glandes en dehors de la prostate et l'extension

établie qui correspond à une MCP. En analyse uni-variée, le RR de récurrence biologique pour le groupe avec MCP focale était de 3,62 par rapport au groupe sans MCP ( $p < 0,0001$ ).

Le RR de récurrence biologique pour le groupe MCP étendue était de 9,8 par rapport au groupe sans MCP avec une valeur significative ( $p < 0,0001$ ). Enfin en analyse multi-variées, l'EEP et la MCP étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence biologique ( $p = 0,002$ ) [133].

### **3. L'impact du SG des MCP sur la RB :**

Depuis la conférence de consensus de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) de 2009, il a été recommandé aux pathologistes de mentionner l'emplacement et la longueur des MP mais pas le SG des MP par manque de données. Une revue de littérature a retrouvé seulement sept articles traitant de l'influence du SG des MP [15—21]. Cao et al ont été les premiers à étudier le SG des MP en 2010 et à montrer un lien entre SG des MP et RB [15]. Plus récemment, Kates et al ont constaté qu'un faible SG des MP était associé à une diminution du risque de RB précoce [21].

Cao et al ont étudié 336 patients avec MP et 36 mois de suivi [15]. Ils ont évalué le SG au niveau des MP et l'ont comparé avec la survie sans RB. Le SG au niveau des MP était prédictif de la RB en analyses univariée et multivariée.

Savdie et al. ont proposé une étude légèrement différente en comparant le grade de Gleason au niveau des MP avec la RB. Dans cette étude, un grade de Gleason 4 ou 5 était significativement associé à une RB plus précoce par rapport au grade 3 ( $p < 0,001$ ) [17]. Udo et al ont utilisé la même approche et ont constaté que les patients avec grade de Gleason 4 ou 5 avaient plus de RB que

les patients avec grade de Gleason 3 ( $p < 0,001$ ) [18]. Viers et al ont montré dans une analyse multivariée que la présence de grade de Gleason 4 en MP était associée à des risques accrus de progression systémique ( $p = 0,003$ ) et de décès par cancer de la prostate ( $p = 0,02$ ) [20]. Huang et al ont étudié 238 patients avec GS 7 et ont comparé SG et grade de Gleason des MP : un grade de Gleason 4 ou 5 à PSM était un facteur prédictif indépendant de RB avec un PSA doublant en moins de 6 à 9 mois, alors que le SG ne l'était pas [19].

Une étude récente au centre hospitalier universitaire de Bordeaux; 106 patients avaient des MP (16%) parmi 658 patients traités chirurgicalement entre janvier 2007 et novembre 2011, et ont été sélectionnés pour une analyse rétrospective ayant comme principal objectif étudier l'influence du SG des MP sur la RB. [19].

Dans cette étude avec un suivi moyen de 38 mois et 3 groupes de patients déterminés par le SG de la MP : 6, 7 et supérieur à 7, ils ont également trouvé un lien statistique entre la survie sans RB et le SG des MP ( $p = 0,013$ ) en analyse de Kaplan-Meier. Les patients avec SG supérieur à 7 présentaient plus de récurrence que les patients avec SG de 6 ou 7. En analyse univariée en régression de Cox, le SG des MP était associé à la RB ( $p = 0,008$ ). Cependant, la différence n'était pas significative en analyse multivariée. Dans cette étude le taux de RB était de 31,7 % et il n'y avait aucune différence statistique entre GS 3 + 4 et 4 + 3 .

Dans une autre étude réalisée par Brimo et al les patients ont été classés en trois groupes selon le SG des MP : 3 + 3, 3 + 4, plus de 4 + 3. Le taux de RB dans cette étude était de 57 % et les patients avec SG supérieur à 4 + 3 présentaient un risque plus élevé de RB ( $p = 0,007$ ) [16].

#### **4. L'impact de la cinétique du PSA : PSADT**

Le taux sérique de PSA a servi de marqueur tumoral dans le diagnostic du cancer de la prostate ainsi que dans la surveillance de son développement. La dynamique d'augmentation de sa concentration peut être décrite mathématiquement de différentes manières. Parmi eux, le temps de doublement du PSA (PSADT) semble potentiellement le plus utile. Le PSADT étant sensible à la croissance tumorale exponentielle, il nécessite donc une analyse logarithmique. Distinctement de l'indice PSA, le PSADT peut nous aider à en apprendre davantage sur le comportement biologique du cancer, c'est-à-dire à la progression tumorale. À l'heure actuelle, l'estimation du PSADT est recommandée pour : diagnostic des rechutes biochimiques après un traitement radical dans le but de prédire le taux de survie spécifique de la tumeur, afin de sélectionner des candidats pour le groupe d'observation active, ainsi que pour déterminer la nécessité de commencer le traitement des patients pour lesquels une observation active a été choisie.

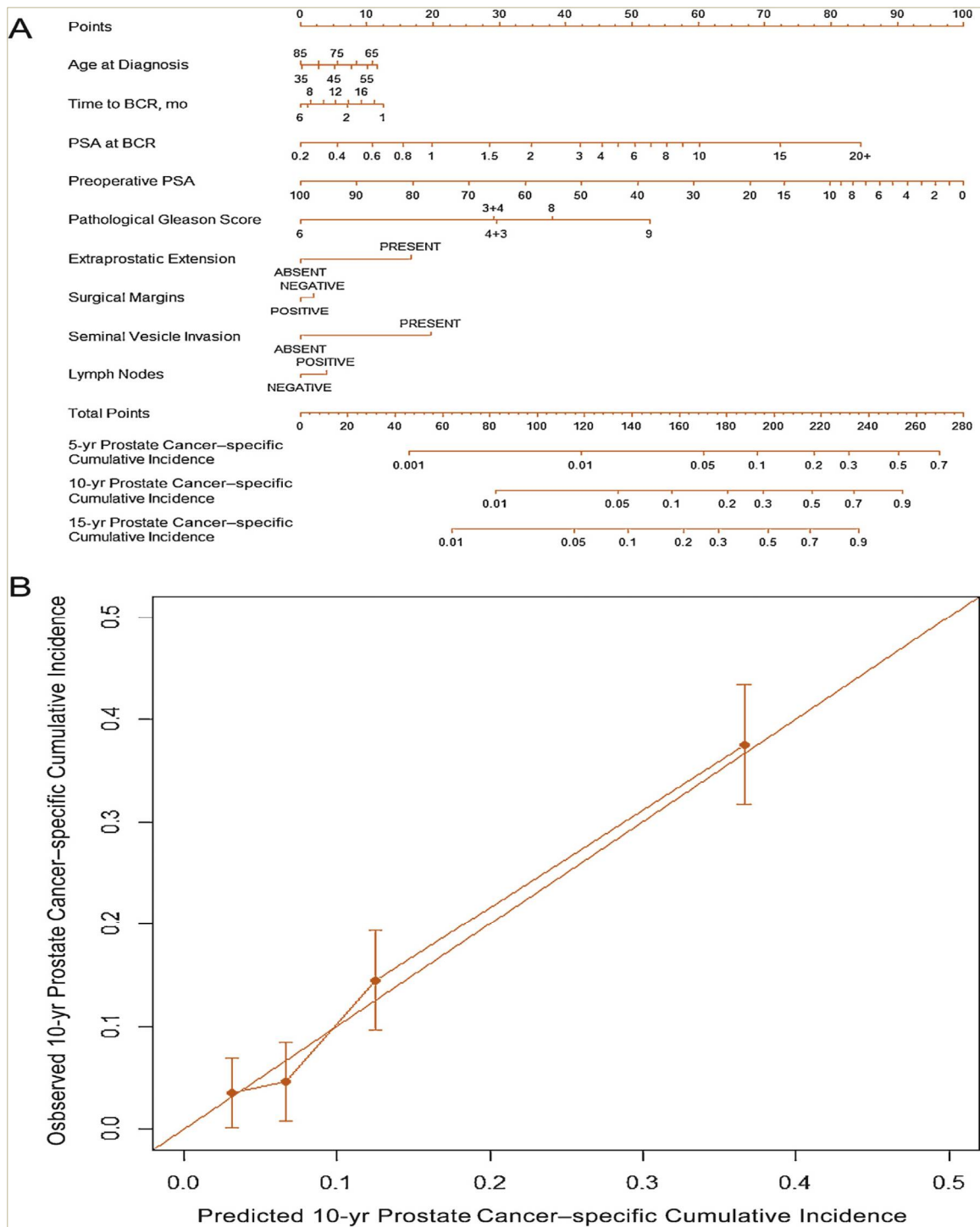
Le niveau de PSA sans autre donnée clinique n'est pas considéré comme un facteur pronostique. Néanmoins, il est bien connu que le taux de PSA avant traitement (primaire) est étroitement lié à la progression du cancer de la prostate: l'augmentation du taux de PSA sérique après un traitement radical est la principale caractéristique de la récurrence de la tumeur; la dynamique de la concentration de PSA en réponse au traitement reflète l'efficacité du traitement. Néanmoins, le taux de cinétique du PSA n'est pas considéré comme la marque de la croissance tumorale.

Le PSADT doit être déterminé avant le début du traitement afin d'obtenir des informations sur l'agressivité du cancer de la prostate, de prédire les résultats du traitement et de suivre son déroulement. Il existe des données contradictoires concernant ce problème. Certains auteurs affirment la signification pronostique de la cinétique initiale du PSA pour la survie d'un patient sans maladie après une thérapie par faisceau ou une prostatectomie radicale. Cependant, d'autres auteurs n'appuient pas cette opinion [134].

Pour d'Amico et al le PSADT est le seul prédicteur significatif de la mortalité spécifique au CaP (PCSM).

Bien-que une progression clinique ne peut se voir qu'après 15 ans après une RB dans un CaP, un taux de mortalité est défini avec approximativement 1/3 des malades restent en vie, 1/3 décèdent du CaP, 1/3 décèdent par d'autres pathologies différentes [134].

Une étude menée par Brockman et al , ayant comme objectif : établir et valider un nomogramme pouvant prédire le risque de PCSM en cas de RB après PR chez des patients ayant eu un CaP, ainsi de déterminer la nécessité une seconde thérapie après PR tout en évitant le risque de surtraitement. Les patients avec un risque élevé de PCSM seront candidats à une seconde thérapie précoce.[135] dans cette étude le PSADT était un bon indicateur sur lequel ils se sont basés pour établir le nomogramme.



**Figure 38:Fig. 3 – (A) Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality at 5, 10, and 15 yr after the time of biochemical recurrence of prostate cancer (BCR) among men treated by radical prostatectomy according to ten standard clinical parameters and prostate-specific antigen. [136]**

Cependant le taux de CPSM est plus élevé en cas de RB précoce que lorsque celle-ci est tardive.

Certains auteurs ont examiné et analysé à travers une étude cohorte, les caractéristiques cliniques et les résultats associés à une RB tardive après PR et spécifiquement chez des patients suivis au cours de 20 ans ou plus. [136]

Dans cette étude cohorte portant sur 16720 patients à l'hôpital Johns Hopkins entre 1975 et 2016, 2699 (16.4%) parmi eux ont eu une RB et ils ont été classés en 4 groupes en fonction du temps de la rehausse du PSA après la chirurgie ; RB précoce  $\leq 5$  ans ; RB intermédiaire (6-10 ans) ; RB tardive (11-15 ans) et RB très tardive ( $>15$  ans). [136]

Parmi ces 16.4% , 79.9% ont eu une RB précoce ; 15.9% RB intermédiaire ; 5.6% RB tardive ; 2.0% très tardive (16-20 ans) ; 0.6% très tardive ( $> 20$ ans) .

Leur but était d'analyser la probabilité et le facteur de risque de RB afin de pouvoir déterminer le moment approprié pour arrêter les tests PSA; en se basant sur des paramètres cliniques, biologiques, histologiques SG, pTNM, MCP, présence de métastases et la CPSM.

En outre, les RB intermédiaire, tardive et très tardive ont été associées à une incidence cumulative basse de métastases et CPSM. Les hommes présentant une récurrence biochimique retardée présentent des caractéristiques cliniques favorables et une amélioration de la survie. Les hommes avec un antigène indétectable 20 ans après la prostatectomie ont eu un très faible taux de récurrence et aucun décès par le CaP.

Ce qui laisse donc à suggérer que 20 ans est un délai raisonnable pour interrompre les tests de PSA. [136]



# ***Conclusion***

Pouvoir prédire la récurrence biologique est un enjeu majeur du cancer de prostate.

Les MCP, SG, pTNM, PSA ont été reconnus comme des facteurs de risque et pouvant être prédictifs à la RB témoignant ainsi d'un échec thérapeutique.

La recherche de ces facteurs prédictifs peut alors guider l'instauration d'un traitement adjuvant après prostatectomie totale.

Nous avons essayé à travers ce travail, d'analyser et d'évaluer l'impact de la marge chirurgicale, le score de Gleason, le PSA, le stade pTNM sur le succès et l'échec de la PR.

Notre travail a essayé de dégager l'influence des MCP sur la récurrence biologique du CaP localisé, après PR sur un échantillon hétérogène de patients, opérés au service d'urologie de l'HMIMV de Rabat.

A la lumière des données de la littérature, nous avons précisé la fréquence de cette marge, élucidé les mécanismes ainsi que l'impact de cette situation sur la récurrence biologique-clinique et la survie après PR. Nous avons également déterminé les autres facteurs biologiques et histologiques qui minimisent ou majorent l'impact pronostique de la MCP.

Nous avons également pu conclure que ni le nombre de MCP ni leurs emplacements n'a significativement eu un impact sur la récurrence de maladie.

La marge positive ou négative doit être de préférence mise dans un nomogramme associant d'autres paramètres (volume tumoral, stade pathologique, GS, PSA pré et postopératoire) pour prédire le risque de récurrence réel et clinique postopératoire ainsi que le risque de mortalité spécifique à la maladie et déterminer enfin la nécessité d'une thérapie secondaire après la prostatectomie radicale.



# *Résumés*

## Résumé

**Titre:**Facteurs cliniques, biologiques, histologiques, cinétiques à l'échec thérapeutique après prostatectomie radicale dans le cancer localisé de la prostate

**Auteur:**ZAIMI Manal

**Mots clés:** Cancer localisé de la prostate, prostatectomie radicale, marges chirurgicales positives, récurrence du PSA, échec thérapeutique.

**Objectif:** Evaluer l'impact des facteurs de risque clinique, biologique, histologique et cinétique ainsi que l'impact des MCP sur la récurrence du cancer localisé de la prostate après prostatectomie radicale

**Matériel et méthode:** Il s'agit d'une Etude rétrospective de janvier 2001 à janvier 2017 de patients opérés d'un cancer localisé de la prostate, n'ayant pas eu de traitement néo-adjuvant, avec un recul de 11 ans. Les données cliniques, biologiques, opératoires et anatomopathologiques ont été collectées à partir des dossiers médicaux, des comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques.

**Résultats:** Chez 552 patients ayant subi une prostatectomie radicale, 15% avaient des marges chirurgicales positives, l'âge moyen était à 52 ans (entre 61 et 73ans). Les patients d'ethnie maghrébine était prédominants (95%), le taux de récurrence biologique chez les patients avec marges chirurgicales positives était à 30.95% par rapport à 14.95% chez ceux ayant des marges chirurgicales négatives ( $p=0.011$ ). Par contre nous n'avons pas noté une influence du site ni du nombre de sites sur la récurrence biologique

**Conclusion:** Nos résultats suggèrent que le statut de marge chirurgicale est un facteur de risque indépendant de la récurrence du cancer localisé de la prostate après prostatectomie radicale. La présence de marges chirurgicales positives augmente le risque de la récurrence de la maladie. Ce risque accru devient statistiquement significatif quand la marge est associée à des facteurs plus important de récurrence, tel que le stade pathologique, le taux de PSA au diagnostic et GS de la pièce. Ni le nombre de marges positives ni l'emplacement de la marge n'avaient significativement eu un impact sur la récurrence de maladie.

## **Abstract**

**Title:** Clinical, biological, histological and cinetic risk factors on the failure of radical prostatectomy in localized prostate cancer.

**Author:** ZAIMI Manal

**Key words:** localized prostate cancer, radical prostatectomy, positive surgical margins, PSA recurrence, treatment failure.

**Purpose:** To evaluate the impact of clinical, biological, histological and cinetic risk factors and the PSM on the recurrence of localized prostate cancer after radical prostatectomy

**Material and methode:** Retrospective study from January, 2001 till January, 2017 of patients operated for a localized prostate cancer, having had no treatment neo-adjuvating, with a backward movement of 11 years. The clinical, biological, operating and pathologic data were collected from the medical files, radiological, operating and pathologic reports.

**Results:** At five hundred and fifty two patients who underwent radical prostatectomie, 15 % had positive surgical margins, the average age was in 52 years (between 61 and 73 years). The purebred patients white was dominant (95 %), The ratio of the biological recurrence at the patients with positive surgical margins was 30.95% with compared with 14.96% for those having negative surgical margins ( $p=0.011$ ). However, there was no significant difference in the likelihood of PSA recurrence when comparing patients with 1 versus multiple positive margins.

**Conclusion:** Our results suggest that the surgical status of margin is a risk factor independent from the recurrence of the localized prostate cancer after radical prostatectomy. The presence of positive surgical margins increases the risk of the recurrence of the disease. This greater risk persists even by adjusting for other important factors of recurrence, such as the pathological stage, the rate of PSA at the diagnosis and GS. In most of the cases neither the number of positive margins nor no positive location of margin significantly had an impact on the recurrence of disease.

## المخلص

**العنوان:** العوامل السريرية، البيولوجية، النسيجية لفشل علاج سرطان البروستات الموضعي بعد استئصال البروستاتا الجذري.

**الكاتب:** منال الزعيمي

**الكلمات الرئيسية:** سرطان البروستاتا الموضعي، استئصال البروستاتا الجذري، هوامش جراحية إيجابية، الانتكاسية البيولوجية، فشل العلاج.

**الهدف:** تقييم تأثير الهوامش الجراحية الإيجابية والعوامل السريرية والبيولوجية والنسيجية على تكرار السرطان البروستاتا الموضعية بعد استئصال البروستاتا الجذري.

المواد والطريقة: هذه الدراسة استعادية شملت 552 من المرضى الذي نخضعوا لاستئصال سرطان البروستات الموضعية في الفترة الممتدة منيناير 2001 إلىيناير 2017 أي لمدة 11 سنة. المعطيات السريرية، الإحيائية، الجراحية والباثولوجية التشريحية تم جمعها انطلاقا من السجلات الطبية، التقارير الراديولوجيا، الجراحية و الباثولوجية التشريحية.

**النتائج:** فبين خمسمئة واثان وخمسون من المرضى الذين خضعوا لاستئصال البروستاتا الجذري، 15٪ منهم كانت لديهم هوامش جراحية إيجابية، وكان متوسط العمر 52 سنة (بين 61 و 73 سنة). كانت المجموعة العرقية المهيمنة بنسبة (95٪) هي المغاربية، ومعدل الانتكاسية البيولوجية من ضمن المرضى الذين يعانون من الهوامش الجراحة الإيجابية كانت 30.95٪ مقارنة بـ 14.95٪ من المرضى الذين لديهم الهوامش الجراحية السلبية (ع=0.011). لكننا لم نلاحظ تأثير موقع أو عدت مواقع الهوامش الإيجابية على الانتكاسية البيولوجي.

**الخلاصة:** نتائجنا تشير إلى أن الوضع الجراحي للهوامش هو عامل خطر مستقل عن عودة سرطان البروستات الموضع يبعد استئصال البروستاتا الجذري. وجود هوامش جراحية إيجابية يزيد من خطر تكرار هذا المرض. ويستمر هذا الخطر الأكبر حتى عن طريق التكيف مع عوامل أخرى مهمة من تكرار، مثل المرحلة المرضية، ومعدل PSA في التشخيص وGS. في معظم الحالات، لم يكن لموضع الهامش الإيجابي تأثير كبير على عودة المرض.



***Références  
bibliographique***

- [1]. Rapport national sur la politique de la population. Personnes âgées au Maroc\_situation et perspectives 2005.
- [2]. 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.
- [3]. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37(suppl8):S4–S66; 2001.
- [4]. Inoue H, Nishimura K, Yamaguchi S, Nonomura N, Hara T. Prostate--specific antigen Measured 3 Months after radical prostatectomy as a new predictor of biochemical recurrence. *Int J Clin Oncol* ; 2014.
- [5]. Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie- Urologie*: 18500- B- 10; 1993.
- [6]. Atlas d'anatomie humaine de Franck Netter (2ème édition).
- [7]. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int Suppl*;2:3- 6 ; 2006.
- [8]. Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Lieber MM, Oesterling JE, Panser L, et al. Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study. *Suppl*;38:20- 6 ;*Urology* 1991.
- [9]. EMC d'urologie 2014.
- [10]. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *Urol*; 107:1008-16; 1972.
- [11]. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*?1988;12:619-33; 1988.

- [12]. Lowsley OS. The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915;62:716- 37; 1915.
- [13]. McNeal JE, Bostwick DG. Anatomy of the prostatic urethra; 251:890-1; 1984.
- [14]. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate; 2:35- 49 ; *Prostate* 1981.
- [15]. Francois richard, henri botto *Cancer de la prostate*. EMC: 1-0[Article 18-560-A 10] ; *Urologie* 1993.
- [16]. Arnauld villers, Marian Devonec : *Anatomie de la prostate*. EMC: 1-0 [Article 18-500-A-10]; *Urologie* 1993.
- [17]. Draham M, Ramnann M-D . *WebPathology: visual surey of visual pathology*. <http://www.webpathology.com/image.asp?case=14&n=1>
- [18]. Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al. Avalidated strategy for side specific prediction of organ confine prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. 165(3):857–63. *J Urol* Mar 2001.
- [19]. Rabbani F, Stapleton AM, KattanMW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy;164(6):1929–34; *J Urol* 2000.
- [20]. Barré C. Open radical retropubic prostatectomy. 52(1): 71–80; *EurUrol*2007.
- [21]. <http://www-dep.iarc.fr>
- [22]. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture; 37(suppl8):S4–S66; *Eur J Cancer* 2001.

- [23]. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons; 90:162–73; BJU Int 2002.
- [24]. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1995;45:8–30 1995.
- [25]. Institut national du cancer. Les cancers en France. Edition 2013. Boulogne- Billancourt: INCA; 2014.
- [26]. Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides. Synthèse. Saint-Maurice: INVS; 2013.
- [27]. Evans HS, Moller H. Recent trends in prostate cancer: incidence and mortality in Southeast England. 43: 337-41; Eur Urol 2003.
- [28]. Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A. Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie. 15: 255-9; Prog Urol 2005.
- [29]. A. Ammani, A. Janane, J. Chafiki, J. Sossa, Y. El Harrech, K. Moufid, M. Ghadouane, A. Ameer, M. Abbar Service d'Urologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, J Maroc Urol ; 5 : 11 14 ; 2007.
- [30]. Molinié V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, et al. Recommandations pratiques pour les prélèvements prostatiques; 19:549—56 ; Ann Pathol 1999.
- [31]. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture; 37(suppl8): S4– S66; Eur J Cancer 2001.
- [32]. Données de SEER et NCI.

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

- [41]. Xu J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics; 66:945–57; *Am J Hum Genet* 2000.
- [42]. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome; 20:175–9; *Nat Genet* 1998.
- [43]. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72:1–2.
- [44]. Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 2000;60:4513–8.
- [45]. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847–53.
- [46]. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:166–70.
- [47]. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56:4108– 10.

- [48]. Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al. Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:Abstract 98.
- [49]. Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2038–44.
- [50]. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:209–17.
- [51]. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1881–6.
- [52]. Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999;59:2115–20.
- [53]. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:553–7.
- [54]. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391–8.
- [55]. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391–8.

- [56]. Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67– 70.
- [57]. Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeenyear follow-up of the prospective basel study. *Prostate* 1999;38:189–98.
- [58]. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttune JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440–6.
- [59]. Schroder FH, Van der Mass P, Beemsberboer P, Kruger AB, Hoedmeaker R, Rietbergen J, Kranse R, Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90 : 1817-23.
- [60]. Dharam M, Ramnann M-D, WebPathology: visual surey of visual pathology.  
<http://www.webpathology.com/image.asp?case=14&n=1>
- [61]. Institut national du cancer. La classification des cancers de la prostate [En ligne] 2010.
- [62]. Cancer de la prostate. *Rev Prat* 2013;63:447-520.
- [63]. American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
- [64]. Molinié V et al. Contribution of pathological anatomy before and after total prostatectomy. *Anne Urol( paris)* 2007; 41: 51-58.

- [65]. 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.
- [66]. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, Van der Kwast TH, Et al.  
International Society Of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference On Handling And Staging Of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 5: Surgical margins. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2011 Jan;24(1):48–57.
- [67]. Perrin P. Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre ». EMC(Elsevier SAS, Paris), Urologie. 18-560-A-21,2006.
- [68]. Auperin A, Laplanche A, Hill C .Dépistage du cancer de la prostate dans la population générale : des inconvénients certains, un bénéfice hypothétique. PresseMed 2007 ; 36 : 1045-53.
- [69]. 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.
- [70]. Albertson 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.
- [71]. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomes JL, Suburu RE,Diamond P, Levesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 1999; 3:83-91.

- [72]. Fitz H, Schroder M.D, Jonas Hugosson, M.D., Monique J, Roobol, PhD, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366:981-990.
- [73]. Salomon L, Azria D : Membres de la Société Française de Radiothérapie Oncologique, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud, et al. *Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate*. 2010; 20 : 217- 252.
- [74]. Lemaitre L, Villiers A, Mouton D, Puech P : Echographie et biopsies prostatiques. *J Radiol* 2006 ; 87 : 201-9.
- [75]. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD : Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2008; 179: 1764-50.
- [76]. 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.
- [77]. Seiber PR, Rommel FM, Agusta VE : Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *J Urol* 1997; 157: 2199-200.
- [78]. Tombal B, De Visccher L, Lorge F : Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int* 1999; 84: 1015-20.
- [79]. 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).

- [80]. Younes P, Descazead A, Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie. *Annales d'urologie* 2007 ; 41 : 59-63.
- [81]. American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
- [82]. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, vander Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1 :screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124—37.
- [83]. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S,et al. Radical prostatectomy versus observation for localizedprostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203—13.
- [84]. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD,Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevationfollowing radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591—7.
- [85]. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-termbiochemical disease-free and cancer-specific survival followinganatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year JohnsHopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555—65.
- [86]. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP,Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prosta-tectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850—7.
- [87]. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, vander Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. PartII: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467—79.

- [88]. Hu JC, Elkin EP, Krupski TL, Gore J, Litwin MS. The effect of postprostatectomy external beam radiotherapy on quality of life: results from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer* 2006;107:281—8.
- [89]. Flood, T. A., Schieda, N., Sim, J., Breau, R. H., Morash, C., Belanger, E. C., & Robertson, S. J. (2018). Evaluation of tumor morphologies and association with biochemical recurrence after radical prostatectomy in grade group 5 prostate cancer. *Virchows Archiv*, 472(2), 205-212.
- [90]. Bonnie Choy, MD,\* Shane M. Pearce, MD, Blake B. Anderson, MD,Arieh L. Shalhav, MD, Gregory Zagaja, MD, Scott E. Eggener, MD,and Gladell P. Paner, MD Prognostic significance of percentage and architectural types of contemporary Gleason Pattern 4 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy *Am J Surg Pathol* 2016;40:1400–1406.
- [91]. Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, et al. Clinical utility of quantitative Gleason grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. *Eur Urol*. 2016;69:592–5
- [92]. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, et al. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol*.2015;28:457–464.98.
- [93]. Fujimura, T., Fukuhara, H., Yamada, Y., Taguchi, S., Sugihara, T., Niimi, A., ... & Kume, H. (2018). Aggressive Cancer Behavior of Latent Gleason Pattern 5 in Prostatectomy Specimens. *Anticancer Research*, 38(11), 6529-6535.

- [94]. CATALONA W.J., BIGG S.W.: Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J. Urol.*, 1990; 143: 538-543.
- [95]. WIEDER J.A., SOLOWAY M.S.: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Urol.*, 1998; 160: 299-315.
- [96]. EPSTEIN J.I. : Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol. Clin. North Am.*, 1996; 23: 651-653.
- [97]. KATZ R., SALOMON L., HOZNEK A., de la TAILLE A., ANTIPHON P., ABOU C.C. : Positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy : the impact of apical dissection, bladder neck remodeling and nerve preservation. *J. Urol.*, 2003 ; 169 : 2049-2052.
- [98]. GROSSFELD G.D., CHANG J.J., BROERING J.M., MILLER D.P., YU J., FLANDERS S.C., HENNING J.M., STIER D.M., CARROLL P.R. : Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment : data from the capsure database. *J. Urol.*, 2000; 163 : 1171-1177.
- [99]. D'AMICO A.V., WHITTIGTON R., MALKOWICZ S.B. : A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Urol.*, 2007; 154 : 131-138.
- [100]. HAN M., PARTIN A.W., ZAHURAK M., PIANRADOSI S., EPSTEIN J.I., WALSH P.C.: Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.*, 2003 ; 169 : 517-523.

- [101]. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use Of Gleason score, prostate specific Antigen, seminal Vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical Prostatectomy .J Urol. 2001 Jan;165(1):119–25.
- [102]. KORMAN H.J., LEU P.B., HUANG R.R., GOLDSTEIN N.S. : A centralized comparison of radical perineal and retropubic prostatectomy specimens: is there a difference according to the surgical approach ? J. Urol., 2002 ; 168: 991-994.
- [103]. Blute ML, Karakiewicz, Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 Consecutive patients. J Urol. 2014 Feb;167(2 Pt 1):528–34.
- [104]. Salomon L., Levrel O., de la Taille A., Hoznek A., Chopin D., Abbou C.C. Localization of positive surgical margins after retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy. Prog. Urol., 2013 ; 12: 628-634.
- [105]. Palisaar R.J., Graefen M., Karakiewicz P.I., Hammerer P.G., HULAND E., Haese A., Fernandez S., Ebersdobler A., Henke R.P., Huland H.: Assessment of clinical and pathological characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ confined prostate cancer. Eur. Urol., 2002; 41 : 155-161.
- [106]. OBEK C., SADEK S., LAI S., CIVANTOS F., RUBINOWICZ D., SOLOWAY M.S.: Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site specific pathologic analysis and impact on prognosis. Urology. 2011 ; 54 : 682-688.

- [107]. Guillonneau B., EL-Fettouh H., Baumert H., Cathelineau X., Doublet J.D., Fromont G., Vallancien G. : Laparoscopic radical prostatectomy : oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J. Urol.*, 2003; 169 : 1261-1266.
- [108]. CATALONA W.J., BIGG S.W. : Nerve-sparing radical prostatectomy : evaluation of results after 250 patients. *J. Urol.*, 1990 ; 143 : 538-543.
- [109]. 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.
- [110]. ALSIKAFI N.F., BRENDLER C.B. : Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J. Urol.*, 1998; 159 : 1281-1285
- [111]. SOFER M., Hamilton-Nelson K.L., Schlesselman J.J., Soloway M.S.: Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.*, 2002 ; 20 : 1853- 1858.
- [112]. PALISAAR R.J., NOLDUS J., GRAEFEN M., ERBERSDOBLER A., HAESE A., HULAND H.: Influence of nerve-sparing (NS) procedure during radical prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure. *Eur. Urol.*, 2005 ; 47 : 176-184
- [113]. Soulie M., Barre C., Beuzeboc P., Chautard D., Cornud F., Eschwege P., Fontaine E., Molinie V., Moreau J.L., Peneau M., Ravery V., Rebillard X., Richaud P., Ruffion A., Salomon L., Staerman F., VILLERS A. Cancer de la prostate. Recommandations CCAFU 2004. *Prog. Urol.*, 2004 ; 14 : 913-955.

- [114]. Boesen, L. (2015). Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Scand J Urol*, 49, 25-34.
- [115]. Mai, J., Abubrig, M., Lehmann, T., Hilbert, T., Weiland, E., Grimm, M. O., & Franiel, T. (2018). T2 Mapping in Prostate Cancer. *Investigative radiology*.
- [116]. SOULIE M., SEGUIN P., BENOIT J.M., ESCOURROU G., 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.
- [117]. MAY F., TREUMANN T., DETTMAR P., HARTUNG R., BREUL J. : Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int.*, 2001 ; 87 : 66-69.
- [118]. WIEDER J.A., SOLOWAY M.S. : Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Urol.*, 1998 ; 160 : 299-315.
- [119]. OHORI M., ABBAS F., WHELLER T.M., KATTAN M.W., SCARDINO P.T., LERNER S.P. : Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. *J. Urol.*, 1999 ; 161 : 500-504.
- [120]. EPSTEIN J.I. : Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol. Clin. North Am.*, 1996 ; 23 : 651-653.
- [121]. OHORI M., WHEELER T.M., KATTAN M.W., GOTO Y., SCARDINO P.T.: Pronostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.*, 1995 ; 1818-1824.

- [122]. HAN M., PARTIN A.W., CHAN D.Y., WALSH P.C. : An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retro pubic prostatectomy series. *J. Urol.*, 2004 ; 171 : 23-26.
- [123]. SOULIE M., AZIZA R., ESCOURROU G., SEGUIN P., TOLLON C., MOLINIER L., BACHAUD J., JOFFRE F., PLANTE P. : Assessment of the risk of positive surgical margins with pelvi phased-array magnetic resonance imaging in patients with clinically localized prostate cancer : a prospective study. *Urology*, 2001; 58: 228-232.
- [124]. GROSSFELD G.D., CHANG J.J., BROERING J.M., MILLER D.P., YU J., FLANDERS S.C., HENNING J.M., STIER D.M., CARROLL P.R. : Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment : data from the capsure database. *J. Urol.*, 2000; 163: 1171-1177.
- [125]. SALOMON L., ANASTASIADIS A.G., LEVREL O., KATZ R., SAINT F., DE LA TAILLE A., CICCIO A., VORDOS D., HOZNEK A., CHOPIN D.K., ABBOU C.C. : Location of positive surgical margins after retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology*, 2003 ; 61 : 386-390.
- [126]. PALISAAR R.J., NOLDUS J., GRAEFEN M., EBERSDOBLER A., HAESE A., HULAND H.: Influence of nerve-sparing procedure during radical prostatectomy on margins status and biochemical failure. *Eur. Urol.*, 2005 ; 47 : 176-184.
- [127]. FORMAN J.D., VELASCO J. : Therapeutic radiation in patients with a rising post prostatectomy PSA level. *Oncology*, 1998 ; 12 : 33-47.

- [128]. McDONALD O.K., SCHILD S.E., VORA S.A., ANDREWS P.E., FERRIGNI R.G., NOVICKI D.E., SWANSON S.K., WONG W.W.: Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 2003; 170: 1833-1837.
- [129]. CHAWLA A.K., THAKRAL H.K., ZIETMAN A.L., SHIPLEY W.U.: Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: analysis of efficacy and pronostic factors. *Urology*, 2002; 59 : 726-731.
- [130]. PETTUS J.A., WEIGHT C.J., THOMPSON C.J., MIDDLETON R.G., STEPHENSON R.A.: Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy : impact of surgical margin status and location. *J. Urol.*, 2004 ; 172 : 129-132.
- L'impact des MCP sur la récidence et le traitement du CaP localisé après PR Thèse N° : 019/16
- M. AMINE EL GHAZOUÏ 154
- [131]. ALSIKAFI N.F., BRENDLER C.B. : Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J. Urol.*, 1998; 159 : 1281-1285
- [132]. BARRE C., CHAUVEAU P., AILLET G., POCHOLLE P., COLLS P. : Etude des marges d'exérèses positives dans la prostatectomie radicale rétropubienne avec préservation nerveuse. *Prog. Urol.*, 2003

- [133]. PARTIN A.W., BORLAND R.N., EPSTEIN J.I., BRENDLER C.B. : Influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer with established capsular penetration. *J. Urol.*, 1993; 142-148. 28. SOULIE M., AZIZA R., ESCOURROU ; 13 : 47A.
- [134]. Zharinov, G. M., Bogomolov, O. A., Neklasova, N. N., & Anisimov, V. N. (2017). Pretreatment prostate specific antigen doubling time as prognostic factor in prostate cancer patients. *Oncoscience*, 4(1-2), 7
- [135]. Brockman, J. A., Alane, S., Vickers, A. J., Scardino, P. T., Wood, D. P., Kibel, A. S., ... & Ciezki, J. P. (2015). Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *European urology*, 67(6), 1160-1167.
- [136]. Ludwig, W. W., Feng, Z., Trock, B. J., Humphreys, E., & Walsh, P. C. (2018). Prostate Specific Antigen Testing after Radical Prostatectomy—Can We Stop at 20 Years?. *The Journal of urology*, 199(1), 114-119.

## Serment d'Hippocrate

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم 381

سنة : 2018

**العوامل السريرية و البيولوجية و النسيجية  
لفشل علاج سرطان البروستات الموضعي  
بعد استئصال البروستاتا الجذري**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

**من طرف**

**السيدة منال الزعيمي**

المزودة في 14 فبراير 1990 بالرباط

لنيل شهادة

**دكتور في الطب**

**الكلمات الأساسية :** سرطان البروستاتا الموضعي؛ استئصال البروستاتا الجذري؛ هوامش جراحية إيجابية؛  
الانتكاسية البيولوجية؛ فشل العلاج

**أعضاء لجنة التحكيم:**

رئيس	السيد عبد القادر بالكي أستاذ في علم الدم البيولوجي
مشرف	السيد عبد اللطيف جنان أستاذ في المسالك البولية
عضو	السيد محمد أوقبلي أستاذ في علم التشريح الدقيق
عضو	السيدة نجاة لعلمي أستاذة في علم التشريح الدقيق
عضو	السيد حسن النوالي أستاذ في طب الأشعة
عضو	السيد حسن سفات أستاذ في العلاج بالأشعة